

Un modelo de crecimiento de un tumor sólido con relación de Gibbs-Thompson

A solid tumour growth model with Gibbs-Thompson relation

Rocío Laso Oria Trabajo de fin de Grado

Dirigido por Rafael Granero Belinchón

Grado en Matemáticas Facultad de Ciencias

Septiembre - 2023

Agradecimientos

Primero de todo, agradecer a mi familia el apoyo que me han brindado a lo largo de esta etapa. Gracias, sin vosotros no hubiese sido posible.

Por otra parte, gracias a mis amigos, por compartir tantos momentos, tanto buenos como malos, a lo largo de estos años. Gracias también a los de siempre, por comprender por la etapa que he pasado y por todo el apoyo.

Gracias a los profesores que me han ayudado a lo largo de esta etapa a crecer como persona, y a que disfrutase aun más las matemáticas. En especial, gracias a D. Sadornil y D. Gómez.

Por último, a mi tutor, Rafa, por darme la oportunidad de hacer un trabajo relacionado con un tema tan importante y de actualidad.

Abstract

This work studies the growth of a "multicellular spheroid", that is, of a solid spherical tumour, treating it as a free boundary problem for a system of partial differential equations. Although this model was originally introduced in the work of Greenspan [(9)], this paper will study the article "Modelling the Role of Cell-Cell Adhesion in the Growth and Development of Carcinomas" by Byrne and Chaplain [(6)].

The main difference between the work by Byrne and Chaplain and the original work by Greenspan consists in how the fact that tumour cells maintain cohesion between them is modelled. On the one hand, Greenspan models this by assuming that the pressure is equal to the curvature of the domain. On the other hand, Byrne and Chaplain relate curvature to nutrients instead of pressure.

Resumen

Este trabajo estudia el crecimiento de un .^{es}feroide multicelular", es decir, de un tumor sólido con forma esférica tratándolo como un problema de frontera libre para un sistema de ecuaciones en derivadas parciales. Si bien dicho modelo fue introducido originalmente en los trabajos de Greenspan, este trabajo va a estudiar el artículo "Modelling the Role of Cell-Cell Adhesion in the Growth and Development of Carcinomas" de Byrne y Chaplain.

La principal diferencial entre este trabajo de Byrne y Chaplain y el trabajo original de Greenspan consiste en cómo se modeliza el hecho de que las células del tumor mantengan la cohesión entre ellas. Por un lado Greenspan modeliza esto asumiendo que la presión es igual a la curvatura del dominio. Por otro lado, Byrne y Chaplain relacionan la curvatura con los nutrientes en vez de con la presión.

Índice general

1.	Introducción	7
2.	Formulación del modelo	11
3.	Estudio del caso radial en equilibrio difusivo	17
4.	Estudio del caso radial fuera del equilibrio difusivo	33

Capítulo 1 Introducción

El cáncer es definido como el conjunto de enfermedades relacionadas que están caracterizadas por la continua e incontrolable proliferación de las células y su capacidad de invadir y dañar otros órganos o tejidos (pudiendo propagarse a otras partes del cuerpo a través del flujo sanguíneo o del sistema linfático), dicho proceso de propagación a lo largo del cuerpo es conocido como metástasis. A día de hoy el tratamiento exitoso del cáncer es un problema puesto que determinar su comportamiento de manera exacta es imposible. Esto se debe a la gran variedad celular existente en el organismo y a que las características propias del cáncer son proporcionadas por el tejido de origen del mismo.

En condiciones normales, todas las células del cuerpo crecen, se dividen, mueren y se reemplazan, esto ocurre de manera controlada debido a que todas las células siguen un ciclo de vida, en el cual cada proceso se da tan solo una vez por ciclo de manera completa e irreversible. En cambio, si este proceso biológico se altera, las células pueden crecer demasiado rápido convirtiéndose así en un bulto llamado tumor, los cuáles son distinguidos como tumores benignos o malignos, siendo estos últimos los cancerosos.

El cáncer presenta una alta tasa tanto de morbilidad (la morbilidad se refiere a la cantidad de personas que enferman, siendo en este caso de cáncer) como de mortalidad, es por ello que el estudio de su comportamiento se ha mantenido activo durante las últimas decadas, distinguiendo para él tres fases de su desarrollo:

• Fase avascular: en esta primera fase el tumor es pequeño y carece de conexión con los vasos sanguíneos, por lo tanto capta y expulsa sus desechos a través del transporte de difusión, en este momento, sus células cancerígenas proliferan de manera exponencial formando agrupaciones aproximadamente esféricas.

En esta fase el tumor se compone de tres regiones, el centro necrótico (formado por las células que van mueriendo a causa de no recibir nutrientes), una capa quiescente o inactiva y una capa externa de células en continua proliferación llamada capa proliferante.

Tal y como se representa en la *Figura 1.1.*, en la cual se puede observar de un color más oscuro, y en el centro, el mencionado centro necrótico, que, a su vez está rodeado de la capa quiescente, y en el exterior de ambas capas observamos una más fina (representada de un tono más claro), la cual está formada por las células activas que conforman esta última capa proliferante.



Figura 1.1: Representación de la fase avascular, donde las células cancerígenas se reproducen.

• Fase vascular: es en esta fase en la cual el tumor desarrolla su propia red vascular, este proceso es conocido como angiogénesis [(8)]. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos, este proceso consiste en la migración, crecimiento y diferenciación de células endoteliales (dichas células recubren las paredes internas de los vasos sanguíneos y están en contacto con la sangre), este proceso está controlado por señales químicas en el cuerpo. En esta fase del desarrollo la angiogénesis se produce debida a la falta de nutrientes en la proliferación de las células.

Podemos ver una representación de dicha fase en la Figura 1.2.



Figura 1.2: Representación de la fase vascular, donde las células cancerígenas desarrollan su propia red vascular.

• Fase metastásica: en ella los nutrientes llegan a las células a través del torrente sanguíneo, pero, de igual forma que llegan estos nutrientes también salen células cancerosas propagándose así por el resto del organismo y formando nuevos tumores.



Figura 1.3: Representación de la fase metastásica, donde las células cancerígenas se propagan a través del torrente sanguíneo.

En este trabajo se estudiará un modelo matemático para describir el crecimiento de un tumor que se encuentra en fase avascular, para ello se empleará un sistema formado por una ecuación diferencial ordinaria (EDO) y una ecuación en derivadas parciales (EDP) [(6)].

La EDO supone una población de células cancerosas que se encuentran en continuo crecimiento durante un tiempo determinado condicionadas por el espacio y los nutrientes percibidos.

La EDP a su vez determina la distribución de nutrientes en un determinado punto del espacio y el tiempo, es decir, mostrará el crecimiento y el modo en el que estas células se propagan y difunden por el resto de tejidos en función del tiempo, para ello se tiene en cuenta tanto condiciones iniciales como de frontera, considerando el tamaño, la permeabilidad del medio, las dimensiones...

Capítulo 2

Formulación del modelo

A lo largo del trabajo consideraremos un tumor sólido, esférico y tridimensional en fase avascular, cuyas células están en constante proliferación, y, su crecimiento es regulado por un nutriente externo.

Para ello debemos considerar la concentración de dichos nutrientes en el interior del tumor, lo cual denotaremos c(r, t), donde r es el radio y t el tiempo. Supondremos que el coeficiente de difusión de los nutrientes suministrados es constante, y que las células en proliferación los consume con tasa $\lambda(c)$, podemos definir así la distribución de la concentración dentro del tumor como sigue:

$$\nabla^2 c - \lambda(c) = 0 \tag{2.1}$$

Pensando el tumor como un fluido incompresible [(6)], se observan cambios locales en la población, causados por el nacimiento y muerte de las células que la forman, esto provocará un movimiento de las células vecinas. Se considera además que la tasa de proliferación neta (S) dentro del tumor se puede definir en función de la concentración del nutriente, definiendo así S = S(c), denotamos por u(r,t) a la velocidad de proliferación, por tanto, aplicando la ley de conservación de la masa se obtiene la siguiente ecuación:

$$\nabla \cdot u = S(c) \tag{2.2}$$

Se denota además, la frontera del tumor $\Gamma = 0$, donde

$$\Gamma(r,\theta,\phi,t) = r - R(\theta,\phi,t)$$

además se define la ecuación de movimiento en un punto de la frontera como:

$$\hat{n} \cdot \frac{dR}{dt} = u \cdot \hat{n}, \qquad (2.3)$$

siendo \hat{n} el vector normal.

Sujetas a las condiciones iniciales y de contorno descritas más adelante, las ecuaciones anteriores definen la evolución de la concentración de nutrientes, la velocidad celular y la frontera del tumor. A continuación, se reformula el problema de manera que quede en función de una única variable, la presión interna p, para ello se asume que u(r,t) está relacionada con p a través de la Ley de Darcy [(13)] de la siguiente manera:

$$u = -\mu \nabla p$$

donde μ es definida como la tasa de motilidad de las células tumorales, y, describiremos la microestructura interna del tumor como medio poroso pudiendo utilizar así la Ley de Darcy para modelar el movimiento de dichas células [(7)]. Luego, los cambios en la densidad local provocan variaciones en la presión que inducen a su vez movimiento a las células tumorales.

Para soluciones acotadas tenemos en (2.1) que $\frac{\partial c}{\partial r} = 0$ cuando r = 0. No obstante, la concentración de los nutrientes a lo largo de la frontera se considera continua, por tanto $c = c_{\infty}$ [(1),(2),(3)].

Además, se supone la existencia de fuerzas adhesivas entre las células que mantienen la estructura del tumor en el borde, se mantiene que es el equilibrio de estas fuerzas y de la fuerza expansiva causada por la proliferación celular lo que determina si el tumor se expande o no a medida que avanza el tiempo. Hemos de suponer también, que el mantenimiento de los enlaces celulares provocan un gasto de energía, la cual aumenta con la curvatura local de la frontera, tratando al nutriente como fuente de dicha energía, suponemos que c(r, t) satisface la relación de Gibbs-Thomson en $\Gamma(r, t)$ (dicha relación establece que la concentración de los nutrientes en el límite del tumor es menor que la concentración externa por un factor que depende de la curvatura allí [(11),(12)]), a través de esta se establece que la cantidad de energía necesaria para mantener la estructura del tumor en un punto de la frontera viene dada por $2c_{\infty}\gamma\kappa$ siendo κ la curvatura media. Volviendo ahora sobre el campo de presión interno para soluciones acotadas se impone que $\frac{\partial p}{\partial r} = 0$ cuando r = 0, y, asumimos que en la frontera p coincide con el campo de presión externo siendo $p = p_{\infty}$, por tanto $p = p_{\infty}$ en $\Gamma(r, t) = 0$, finalmente definimos el límite inicial del tumor por $\Gamma(r, 0) = 0$. Reescribiendo ahora las ecuaciones (2.2) y (2.3) se tiene,

$$\mu \nabla^2 p = -S(c), \qquad \text{en } \Omega(t) \qquad (2.4)$$

$$\nabla^2 c = \lambda(c),$$
 en $\Omega(t)$ (2.5)

$$\hat{n} \cdot \frac{dR}{dt} = -\mu \nabla p \cdot \hat{n}$$
 en $\Gamma(t)$ (2.6)

Véanse ahora las siguientes condiciones iniciales y de frontera que se aplican a las ecuaciones (2.1), (2.4) y (2.6):

$$\frac{\partial c}{\partial r} = 0$$
 para $r = 0,$ (2.7)

$$c = c_{\infty}(1 - 2\gamma\kappa) \qquad \text{en } \Gamma(r, t) = 0, \qquad (2.8)$$

$$\frac{\partial p}{\partial r} = 0$$
 para $r = 0,$ (2.9)

$$p = p_{\infty}$$
 en $\Gamma(r, t) = 0,$ (2.10)

$$\Gamma(r,0) = 0 = r - R(\theta,\phi,0) \quad \text{prescrito.}$$
(2.11)

Bajo condiciones de simetría esférica, las ecuaciones dependen tan sólo de r y t, y el tumor crece como una esfera de radio R(t) y curvatura $\kappa = \frac{1}{R}$. En particular,

$$\begin{split} \nabla^2 c(r,t) &= \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 sin(\theta)} \cdot \frac{\partial}{\partial \theta} \left(sin(\theta) \frac{\partial c}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 sin^2(\theta)} \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial \phi^2} \\ &= \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) \end{split}$$

$$\nabla^2 p = \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial p}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin(\theta)} \cdot \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{\sin(\theta) \cdot \frac{\partial p}{\partial \theta}}{\theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2(\theta)} \cdot \frac{\partial^2 p}{\partial \phi^2}$$
$$= \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial p}{\partial r} \right)$$

$$\begin{split} \hat{n} \cdot \frac{dR}{dt} &= -\mu \cdot \nabla p \cdot \hat{n} \\ &= -\mu \nabla p(R(t), t) \cdot R(t) \\ &= -\mu \cdot \left(\frac{\partial p}{\partial r} R(t) + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial p}{\partial \theta} \hat{\theta} + \frac{1}{r \sin(\theta)} \cdot \frac{\partial p}{\partial \phi} \hat{\phi} \right) \cdot R(t) \\ &= -\mu \cdot \frac{\partial p}{\partial r} \cdot R(t) \cdot R(t) \end{split}$$

luego, simplificando las ecuaciones anteriores de la siguiente manera:

$$0 = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - \lambda(c)$$
(2.12)

$$0 = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial p}{\partial r} \right) + S(c)$$
(2.13)

$$\frac{dR}{dt} = -\mu \left. \frac{\partial p}{\partial r} \right|_{r=R(t)} \tag{2.14}$$

las cuales están sujetas a las siguientes condiciones:

$$\frac{\partial c}{\partial r} = 0$$
 para $r = 0,$ (2.15)

$$c = c_{\infty} \left(1 - \frac{2\gamma}{R} \right)$$
 en $r = R$, (2.16)

$$\frac{\partial p}{\partial r} = 0$$
 para $r = 0,$ (2.17)

$$p = p_{\infty} \qquad \text{en } r = R, \qquad (2.18)$$

$$R(0) = R_0 \qquad \text{prescrito.} \qquad (2.19)$$

Se puede apreciar cierta diferencia entre estas condiciones de frontera y las de problemas ya conocidos, como es el caso de las condiciones a las que están sujetas las *Ecuaciones de Laplace-Young*, en las cuales la diferencia de presiones es mayor cuanto menor es el radio R, en dichas ecuaciones las condiciones de frontera vienen dadas por:

$$p = p_{\infty} \left(1 - \frac{2\gamma}{R} \right)$$
 en $r = R$,

$$c = c_{\infty}$$
 en $r = R$

Si se integra la ecuación (2.13) desde r = 0 a r = R(t) se obtiene la siguiente expresión, que relaciona el gradiente de presión en el límite del tumor con la tasa de proliferación celular en todo el volumen del tumor:

$$\mu R^2 \left. \frac{\partial p}{\partial r} \right|_{r=R} = \left. \mu \int_0^R \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial p}{\partial r} \right) dr \right|_{r=R} = -\int_0^R S(c) r^2 dr$$

Sustituyendo esto en la ecuación (2.14), el campo de presión p puede ser eliminado de las ecuaciones y nuestro modelo para el crecimiento tumoral queda reducido a:

$$0 = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - \lambda(c)$$
(2.20)

$$R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^R S(c) r^2 dr \qquad (2.21)$$

sujeto a las siguientes condiciones:

$$\frac{\partial c}{\partial r} = 0$$
 para $r = 0,$ (2.22)

$$c = c_{\infty} \left(1 - \frac{2\gamma}{R} \right)$$
 en $r = R$, (2.23)

$$R(0) = R_0$$
 en t = 0. (2.24)

Capítulo 3

Estudio del caso radial en equilibrio difusivo

Es posible construir soluciones explícitas para c(r,t) y R(t) para valores particulares de $\lambda(c)$ y S(c). Consideraremos elecciones simples para $\lambda(c)$ y S(c), estas expresiones dan lugar a un comportamiento tumoral cualitativamente realista, puesto que tomar formas obtenidas experimentalmente de dichas variables requiere un análisis matemático complejo.

Por tanto, asumimos que el nutriente es consumido por las células en proliferación de manera constante, luego, en la ecuación (2.20),

$$\lambda(c) = \lambda$$
, constante

La tasa de proliferación local depende del equilibrio entre la mitosis y la muerte celular natural. Suponiendo que las células se dividen a una velocidad sc(r,t) y mueren a una velocidad constante $s\tilde{c}$, y, por tanto tenemos la siguiente expresión de S(c) en el interior del tumor:

$$S(c) = s(c(r,t) - \tilde{c}).$$

Con $\lambda(c) = \lambda$, de manera que la tasa de consumo de nutrientes por parte de las células tumorales es constante, operando ahora (2.20) e integrando la ecuación sujeta a las condiciones (2.22) y (2.23) de la forma que sigue,

$$0 = \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - r^2 \lambda$$
$$r^2 \lambda = \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right)$$
$$\int r^2 \lambda dr = \int \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) dr$$
$$\frac{\lambda r^3}{3} = r^2 \frac{\partial c}{\partial r}$$
$$\frac{\partial c}{\partial r} = \frac{\lambda r}{3} + k$$

Com
o $\frac{\partial c}{\partial r}=0$ para r=0 se obtiene que el valor de la constante es nul
o(k=0),luego:

$$\int_{r}^{R} \frac{\partial c}{\partial r} dr = \int_{r}^{R} \frac{\lambda r}{3} dr$$
$$c(r,t)\Big|_{r}^{R} = \frac{\lambda r^{2}}{6}\Big|_{r}^{R}$$
$$c(R,t) - c(r,t) = \frac{\lambda}{6}(R^{2} - r^{2})$$

Aplicando ahora la condición (2.23) y despejando el término c(r,t) se obtiene la siguiente expresión en términos de la frontera móvil R(t):

$$c(r,t) = c_{\infty} \left(1 - \frac{2\gamma}{R}\right) - \frac{\lambda}{6}(R^2 - r^2)$$
(3.1)

Observamos, en la expresión anterior, que c(r,t) crece monótonamente desde r = 0 hasta r = R, no obstante, si la concentración de nutrientes disminuye por debajo de un valor crítico, entonces, las células sufren necrosis y mueren, en este trabajo se observarán configuraciones no necróticas, es decir, aquellas que no llegan a sufrir necrosis. La necrosis es el proceso mediante el cuál la célula se deteriora de manera irreversible hasta alcanzar la muerte prematura de dichas

células en el tejido vivo, esto ocurre debido a lesiones agudas las cuáles no pueden ser reparadas por mecanismos de adaptación y de resistencia.

Dado que c(r,t) alcanza su valor mínimo en r = 0 entonces para soluciones válidas (no necróticas) se debe satisfacer la siguiente desigualdad:

$$c(0,t) = c_{\infty} \left(1 - \frac{2\gamma}{R}\right) - \frac{\lambda}{6}R^2 > c_{nec}$$
(3.2)

Observemos que, estando c(r, t) definida por (3.1), el campo de presión interno, se puede determinar integrando (2.13) sujeto a (2.17), (2.18). Luego,

$$p(r,t) = p_{\infty} + \frac{s\lambda}{120\mu}(R^4 - r^4) + \frac{s}{6\mu}\left(c_{\infty} - \tilde{c} - \frac{2\gamma c_{\infty}}{R} - \frac{\lambda R^2}{6}\right)(R^2 - r^2) \quad (3.3)$$

Así, tenemos que dentro del tumor la presión aumenta a medida que r disminuye alcanzando su valor máximo en el centro, lo cual concuerda con los resultados experimentales obtenidos por Jain et al. [(10)], pero que contrasta con el modelo de Greenspan [(9)].

Una vez conocida la ecuación para c(r, t) y sustituyendo en (2.21):

$$\begin{aligned} R^2 \cdot \frac{dR}{dt} &= \int_0^R S(c) \cdot r^2 \, dr \\ &= \int_0^R r^2 \cdot s(c(r,t) - \tilde{c}) \, dr \\ &= s \int_0^R r^2 \cdot \left(c_\infty \left(1 - \frac{2\gamma}{R} \right) - \frac{\lambda}{6} (R^2 - r^2) - \tilde{c} \right) \, dr \\ &= s \int_0^R \left(r^2 \cdot c_\infty \left(1 - \frac{2\gamma}{R} \right) - r^2 \cdot R^2 \cdot \frac{\lambda}{6} + r^4 \cdot \frac{\lambda}{6} - r^2 \cdot \tilde{c} \right) \, dr \\ &= s \left[\frac{r^3}{3} \cdot c_\infty \left(1 - \frac{2\gamma}{R} \right) - \frac{r^3}{3} \cdot R^2 \cdot \frac{\lambda}{6} + \frac{r^5}{5} \cdot \frac{\lambda}{6} - \frac{r^3}{3} \cdot \tilde{c} \right] \Big|_{r=0}^{r=R} \\ &= s \left[\frac{R^3}{3} \cdot c_\infty \left(1 - \frac{2\gamma}{R} \right) - \frac{R^5\lambda}{18} + \frac{R^5\lambda}{30} - \frac{R^3}{3} \cdot \tilde{c} \right] \end{aligned}$$

Por tanto, si reordenamos y simplificamos se obtiene:

$$\frac{1}{s} \cdot \frac{dR}{dt} = -\frac{\lambda R^3}{45} + (c_{\infty} - \tilde{c})\frac{R}{3} - \frac{2\gamma c_{\infty}}{3}$$
(3.4)

Luego, hemos reducido el modelo a una EDO no lineal para R(t). Donde el término $-\frac{2\gamma c_{\infty}}{3}$ de la ecuación hace explícito el efecto estabilizador que tiene la adhesión célula a célula sobre la tasa de crecimiento. Los términos $-\frac{\partial R}{3}$ $y - \frac{\lambda R^3}{45}$ muestran cómo los nutrientes son consumidos por parte de las células tumorales y la pérdida celular por apoptosis respectivamente, (muerte celular programada o provocada por el propio organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento, mediante este proceso el cuerpo destruye las células dañadas para evitar así enfermedades producidas por la replicación de células anormales, este proceso puede no ocurrir en las células cancerosas), que junto con la adhesión célula a célula equilibran la fuerza expansiva desestabilizadora producida por la proliferación celular, la cual viene determinada por $\frac{c_{\infty}R}{3}$. Esta ecuación, nos ofrece una idea de diferentes mecanismos en diferentes etapas del desarrollo del tumor, por ejemplo, suponiendo que todos los parámetros son O(1), se observa, que cuando 0 < R << 1, entonces en la adhesión célula a célula domina el crecimiento del tumor, mientras que si R > 1, entonces domina el consumo de nutrientes.

Un bosquejo de (3.4) en el plano $(R, \frac{dR}{dt})$ muestra que el sistema posee como máximo dos soluciones estables para las cuales $\frac{dR}{dt} = 0$ y $R = R_{\infty} \ge 0$, no obstante, el número exacto de soluciones depende del valor de los parámetros del sistema.

Esta situación la podemos observar en la *Figura 2.1.* donde se ilustra (3.4) en función de los distintos valores que toma c_{∞} , mientras que $\gamma, \lambda, \tilde{c}, c_{nec}$ y s se mantienen con valor fijo, siendo la tasa de crecimiento calculada para el rango permisible de R, como se define en (3.2).

Además, en dicha figura es posible observar cierta estabilidad, con respecto a las perturbaciones dependientes del tiempo, de las soluciones de estado estacionario, asímismo, en cada curva representada en la *Figura 2.1.* se muestra el crecimiento que seguirá el tumor para un valor concreto de R, en este caso se diferenciarán círculos abiertos, los cuales indican estados estacionarios inestables, y círculos cerrados, los cuales corresponden a estados estacionarios estables.

También, es posible determinar el número de soluciones que presenta la EDO

en función del valor que tome c_{∞} , considerando los siguientes valores del resto de parámetros: $\tilde{c} = 0.8$, $c_{nec} = 0.2$, $\lambda = 0.5$, $\gamma = 0.1$, s = 1.0, por tanto, reecribiendo la ecuación introduciendo dichos valores tenemos

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{0.5R^3}{45} + (c_{\infty} - 0.8)\frac{R}{3} - \frac{0.2c_{\infty}}{3}$$

reordenando:

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{R^3}{90} - \frac{4R}{15} + c_{\infty} \left(\frac{5R-1}{15}\right).$$

Luego, a partir de esta ecuación es posible determinar la posible estabilidad o inestabilidad de sus soluciones, para ello hemos de estudiar los puntos críticos en función de los valores que tome el parámetro c_{∞} . Como la ecuación a estudiar es de tercer grado y continua, utilizaremos el *Teorema de Bolzano* para identificar, una vez encontrados sus puntos críticos, la existencia de soluciones.

Teorema 3.0.1. Teorema de Bolzano. Sea $f : [a,b] \longrightarrow \mathbb{R}$ una función continua en [a,b] y que toma valores de signos opuestos en los extremos del intervalo. Entonces, existe al menos un $c \in (a,b)$ tal que f(c) = 0.

Demostración

Suponemos que f(a) < 0 < f(b).

Como f(a) < 0, y sabemos que f es continua en a entonces $(\lim_{x+} f(x) = f(a))$ luego, existe $\epsilon > 0$ tal que para todo $x \in [a, a + \epsilon]$ se tiene que f(x) < 0. Por tanto, si definimos el conjunto

$$A = \{z \in [a, b] : f(x) < 0 \text{ para todo } x \in [a, z]\}$$

este conjunto es no vacío. Y como el conjunto está acotado superiormente sabemos que existe sup(A) = c, luego distinguimos tres casos:

• c < b: ya que si c = b, como $lim_{x-}f(x) > 0$, entonces c no puede ser el supremo del conjunto A, pues existe un $\epsilon_1 > 0$ tal que para todo $x \in [b\epsilon_1, b]$ se tiene que f(x) > 0, y no existe $z \in A$ tal que que $z \in [b\epsilon_1, b]$.

- f(c) < 0: entonces tendríamos que c < sup(A).
- f(c) > 0: de nuevo existe $\epsilon > 0$ de modo que para todo $x \in [c \epsilon, c + \epsilon]$ se cumple que f(x) > 0, pero no existe $z \in A$ tal que $z \in [c \epsilon, c + \epsilon]$, y por tanto c no puede ser supremo del conjunto A.

Por tanto, solo queda la posibilidad de que f(c) = 0.

Diferenciamos así los siguientes casos, en función de los valores que tome el parámetro c_{∞} :

• $c_{\infty} = 1$: consideramos

$$f(R) = \frac{1}{90}(-R^3 + 6R - 6)$$

en primer lugar calcularemos, en caso de existir, los máximos o mínimos que presenta f(R), para así buscar con mayor precisión los puntos críticos. Observamos que f(R) posee un mínimo en $R = -\sqrt{2}$, $(f''(-\sqrt{2}) > 0)$, y un máximo en $R = \sqrt{2}$, $(f''(\sqrt{2}) < 0)$, como R ha de ser estrictamente mayor que cero, evaluamos la función alrededor del máximo:

R	0	1	$\sqrt{2}$	2	4
f(R)	< 0	< 0	< 0	< 0	< 0

observamos que no existe un cambio de signo en ningún subintervalo del intervalo [0, 4], además, se ha visto que no existen otros máximos ni mínimos de la función para valores del radio, por tanto para este valor del parámetro c_{∞} se observa que f(R) < 0 para cualquier valor de R > 0, luego por el *Teorema de Bolzano* f(R) no posee raíces para R > 0, entonces, no existen soluciones. En la *Figura 3.1.*, se puede observar que, en este caso, para cualquier valor inicial posible de $R(t = 0) = R_0$, el radio del tumor disminuye monótonamente hasta que se vuelve tan pequeño que se incumple la ecuación (3.2) y el modelo continuo deja de aplicarse.



Figura 3.1: Gráfica de la función con $c_{\infty}=1$.

• $c_{\infty} = 1,2$: consideramos

$$g(R) = \frac{1}{90}(-R^3 + 12R - 7,2)$$

analizando ahora g(R) observamos que presenta un mínimo en R = -2, (g''(-2) > 0), y un máximo en R = 2, (g''(2) < 0), además, se tiene que g(-2) < 0 mientras que g(2) > 0 por tanto se sabe que hay un corte con el eje entre R = -2 y R = 2. De nuevo evaluamos la función alrededor del máximo, puesto que R > 0,

R	0	1	2	3	4
f(R)	< 0	> 0	> 0	> 0	< 0

se observa que f(0) < 0 y f(1) > 0, además, f(3) > 0 mientras que f(4) < 0 luego, aplicando el *Teorema de Bolzano* tenemos que existe una raíz en el intervalo [0, 1] y otra en el intervalo [3, 4], se aprecia por el campo

direccional del mapa de fases que la primera de ellas una solución inestable y la otra una solución estable (*Figura 3.2*). En este caso, el comportamiento del tumor está limitado en función de su valor inicial R_0 , es decir, si R_0 es menor que el valor de la solución estacionaria inestable, entonces, el tumor decrece monótonamente hasta que alcanza el radio de nucleación y el modelo continuo deja de satisfacerse; si el valor de R_0 se encuentra entre los valores de las dos soluciones estacionarias estables, entonces el tumor crece expandiéndose monótonamente al valor de estado estacionario estable más grande; por último, si el valor de R_0 excede el mayor radio de estado estacionario, entonces el tumor disminuye monótonamente a este valor estable.

Luego, a medida que aumenta el valor del parámetro c_{∞} , la solución estable más grande crece, disminuyendo a su vez la concentración de nutrientes existente en el centro del tumor hasta que, eventualmente, se predice el proceso de necrosis, y, saliéndose la solución más grande del rango de validez.



Figura 3.2: Gráfica de la función con $c_{\infty}=1.2$.

• $c_{\infty} = 1,4$: Consideremos ahora:

$$h(R) = \frac{1}{90}(-R^3 + 18R - 8,4)$$

analizando h(R) observamos que presenta un mínimo en $R = -\sqrt{6}$, $(h''(-\sqrt{6}) > 0)$, y un máximo en $R = \sqrt{6}$, $(h''(\sqrt{6}) < 0)$, además, se tiene que $h(-\sqrt{6}) < 0$ mientras que $h(\sqrt{6}) > 0$ por tanto se sabe que hay un corte con el eje entre $R = -\sqrt{6}$ y $R = \sqrt{6}$. De nuevo evaluamos la función alrededor del máximo, puesto que R > 0,

R	0	1	$\sqrt{6}$	3
f(R)	< 0	> 0	> 0	> 0

se observa que f(0) < 0 y f(1) > 0, además, f(3) > 0 mientras que f(4) < 0 luego, aplicando de nuevo el *Teorema de Bolzano* tenemos que existe una raíz en el intervalo [0, 1] que, por el campo direccional del mapa de fases sabemos que es una solución inestable no necrótica. En este caso, el comportamiento del tumor se refleja en lo descrito anteriormente para el caso en el que $c_{\infty} = 1, 2$.



Figura 3.3: Gráfica de la función con $c_{\infty}=1.4$.

Si se extendiese el modelo para incluir estructuras tumorales más desarrolladas, debería ser posible demostrar la existencia de un tumor el cual posea un núcleo necrótico para los anteriores valores de los parámetros. [(5)]

Despreciando ahora la adhesión célula-célula, de modo que $\gamma = 0$, notemos que el estado trivial, es decir, libre de tumor, para el cual R = 0, satisface la ecuación (3.4). Si, además, se cumple la condición $c_{nec} < c_{\infty} < \tilde{c}$, entonces tenemos que la solución trivial es única y estable con respecto a las perturbaciones dependientes del tiempo [(4)]. Es más, es posible introducir los siguientes parámetros,

$$p_0 = \frac{30\gamma c_\infty}{\lambda} \quad \text{y} \quad p_1 = \frac{15}{\lambda}(c_\infty - \tilde{c}) \tag{3.5}$$

y tomando $\frac{dR}{dt} = 0$ en la ecuación (3.4) obtenemos:

$$0 = -\frac{2\gamma c_{\infty}}{3} + (c_{\infty} - \tilde{c})\frac{R}{3} - \frac{\lambda R^3}{45}$$

la cual podemos reescribir de la siguiente manera (multiplicando por $-\frac{45}{\lambda}$ y reordenando la ecuación):

$$0 = R^3 - \frac{15}{\lambda}(c_{\infty} - \tilde{c})R - \frac{30\gamma c_{\infty}}{\lambda}$$

sustituyendo ahora con los parámetros definidos en (3.5), obtenemos la siguiente ecuación cúbica, cuyas raíces corresponden a las soluciones estables de la EDO (3.4):

$$0 = R^3 - p_1 R + p_0 \tag{3.6}$$

de la cual es posible determinar la existencia y multiplicidad de las soluciones positivas que posee, para ello debemos introducir, primero, el concepto de discriminante y, enunciar un teorema que nos permitirá relacionar dichas soluciones positivas en función del valor que tomen los parámetros p_0 y p_1 .

Definición 1. . El discriminante de una ecuación cúbica de la forma $x^3 + px + q = 0$ viene dado por la siguiente expresión:

$$\Delta = -4p^3 - 27q^2$$

Enunciemos ahora el siguiente resultado:

Teorema 3.0.2. . Sea $x^3 + ax^2 + bx + c = 0$ una cuación cúbica.

$$\Delta = \left(\frac{q}{2}\right)^2 + \left(\frac{p}{3}\right)^3$$

- Si $\Delta = 0$ todas las raíces son reales y al menos hay una doble.
- Si $\Delta > 0$ la ecuación tiene una raíz real y dos complejas.
- $Si \Delta < 0$ las tres raíces son reales y simples.

DEMOSTRACIÓN

- $\Delta = 0$
 - Si p = q = 0, $t^3 = 0$ y la ecuación tiene la raíz triple x = -a/3.
 - Si $pq \neq 0$. Como $\Delta = \frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27} = 0 \Leftrightarrow \frac{27q^2}{4p^2} + p = 0$. Sea $t = \frac{-3q}{2p}$. Es raíz de 2pt + 3q = 0 y de la derivada de $t^3 + pt + q(3t^2 + p)$.

$$3(t^{3} + pt + q) = (2pt + 3q) + t(3t^{2} + p)$$

Por tanto, es raíz doble de $t^3 + pt + q = 0$. Las raíces de la ecuación inicial son:

$$\circ x = \frac{-3q}{2p} - \frac{a}{3} \text{ doble}$$

$$\circ x = \frac{-4p^2}{9q} - \frac{a}{3}.$$

• $\Delta > 0$

El radicando de $u = \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta}}$ es un número real, por lo que la única raíz cúbica real es una elección posible para u.

p = -3uv, v es también real y t = u + v es una raíz real.

Las otras elecciones para u son: $wu, w^2u, w = (-1 + \sqrt{-3})/2$. Para v las elecciones son w^2v, wv .

Las raíces son:

$$x = u + v - \frac{a}{3} \in \mathbb{R}$$

$$x = -\frac{u+v}{2} - \frac{a}{3} \pm \frac{\sqrt{3}}{2}(u-v)i \in \mathbb{C}$$

• $\Delta < 0$

$$\sqrt{\Delta} = \sqrt{|\Delta|}i = \sqrt{-\left(\frac{q}{2}\right)^2 - \left(\frac{p}{3}\right)^3}i$$

Nos quedamos con la raíz cuadrada con parte imaginaria positiva. El módulo de $-\frac{q}{2} + \sqrt{\Delta}$ es $\sqrt{-\left(\frac{p}{3}\right)^3}$ y su argumento es el ángulo $0 < \theta < \pi$, tal que $\cos(\theta) = \frac{-q/2}{\sqrt{-(p/3)^3}}$.

$$u = \sqrt{-\frac{p}{3}} \left(\cos\left(\frac{\theta + 2k\pi}{3}\right) + i\sin\left(\frac{\theta + 2k\pi}{3}\right) \right),$$
$$v = \sqrt{-\frac{p}{3}} \left(\cos\left(\frac{\theta + 2k\pi}{3}\right) - i\sin\left(\frac{\theta + 2k\pi}{3}\right) \right)$$

y las raíces son:

$$x = 2\sqrt{-\frac{p}{3}}\cos\left(\frac{\theta + 2k\pi}{3}\right) - \frac{a}{3} \in \mathbb{R}$$

Con este resultado, podemos probar la existencia de raíces reales de la ecuación, enunciemos ahora la *Regla de los signos de Descartes* que permitirá determinar el signo de dichas raíces:

Teorema 3.0.3 (**Regla de los Signos de Descartes**). : El número de raíces reales positivas de una ecuación polinómica, cuyos coeficientes son reales, igualada a cero es, a lo sumo, igual al número de variaciones de signo que se produzcan entre sus coeficientes (o es menor que ese número por un entero par positivo). Una raíz de multiplicidad m aparece contada como m raíces.

Demostración

Consideremos un polinomio cualquiera cuyos coeficientes sean reales:

$$f(x) \equiv a_0 x^n + a_1 x^{n-1} + \dots + a_l x^{n-l}$$

en el cuál $a_0 \neq 0$ y, $a_l \neq 0$.

Sea k un número real positivo. Por multiplicación real,

$$F(x) \equiv (x - k) \cdot f(x) \equiv A_0 x^{n+1} + \dots + A_{l+1} x^{n-l}$$

donde,

$$A_{0} = a_{0},$$

$$A_{1} = a_{1} - ka_{0},$$

$$A_{2} = a_{2} - ka_{1},$$

$$\vdots$$

$$A_{l} = a_{l} - ka_{l-1},$$

$$A_{l+1} = -ka_{l},$$

En f(x) sea a_{n_1} el primer coeficiente no nulo que presente signo diferente al de a_0 , sea además a_{n_2} el primer coeficiente que no se anula después de a_{n_1} y, cuyo signo es el mismo que el a_0 , etc., consideremos también, el último término, a_{n_v} , siendo cualquiera su signo o siendo del mismo signo que a_l .

Evidentemente v es el número de variaciones de signo de los coeficientes de f(x). Notemos que, los números $A_0, A_{n_1}, \ldots, A_{n_v}, A_{l+1}$ son todos distintos de cero y tienen el mismo signo que los coeficientes $a_0, a_{n_1}, \ldots, a_{n_v}, -a_l$, respectivamente. Esto es claramente cierto para $A_0 = a_0$ y $A_{l+1} = -ka_l$. Además, A_{n_i} , es la suma de los coeficientes a_{n_i} no nulos y de los $-ka_{n_i-1}$, que es cero o del mismo signo que a_{n_i} ya que a_{n_i1} es cero o de signo opuesto a a_{n_i} .

Por tanto, la suma A_{n_i} es distintaa de cero y tiene el mismo signo que a_{n_i} .

Por hipótesis, cada uno de los números $a_0, a_{n_1}, \ldots, a_{n_v}$ después del primero es de signo opuesto al de su predecesor, mientras que a_l es de signo opuesto a a_{n_v} . Por lo tanto, cada término después del primero en la secuencia $A_0, A_{n_1}, \ldots, A_{n_v}, A_{l+1}$ es de signo opuesto a su predecesor. Así estos términos presentan v+1 variaciones de signo.

Concluimos que F(x) tiene al menos una variación más de signo que f(x).

Volviendo ahora, a los parámetros p_0 , p_1 anteriormente definidos (3.5), se puede observar que son parámetros reales positivos, por tanto, los coeficientes de la ecuación (3.6) son reales y podemos aplicar los resultados anteriores. Como se puede notar presenta dos cambios de signos por tanto aplicando el *Teorema de La Regla de los Signos de Descartes* podemos determinar que el número de raíces reales positivas de dicha ecuación será a lo sumo dos. Notemos que el discriminante de la ecuación (3.6) viene dado por,

$$\Delta = \left(\frac{p_0}{2}\right)^2 + \left(\frac{p_1}{3}\right)^3$$

Luego, aplicando el resultado del *Teorema 3.0.3*, podemos determinar la existencia y multiplicidad de las soluciones positivas que posee la ecuación (3.6) en función de los parámetros p_0, p_1 de la siguiente manera:

$$\left(\frac{p_0}{2}\right)^2 + \left(\frac{p_1}{3}\right)^3 \begin{cases} > 0 \Longrightarrow \text{ soluciones positivas no reales;} \\ = 0 \Longrightarrow \text{ una solución doble;} \\ < 0 \Longrightarrow \text{ dos soluciones positivas.} \end{cases}$$

Esta situación se puede representar dividiendo el espacio de los parámetros (p_0, p_1) en tres regiones distinguiendo según el número de soluciones, según tenga una, dos o ninguna solución no negativa.

Además se observa cómo los radios de los tumores correspondientes varían en función de p_0 como se describe en la trayectoria que se muestra en la siguiente figura (*Figura 3.4*). Manteniendo p_1 con valor fijo, observamos que, a medida que p_0 aumenta desde el valor nulo el radio tumoral más grande disminuye en tamaño y, el más pequeño aumenta hasta alcanzar $(p_0/2)^2 = (p_1/3)^3$ cuando los dos tumores son del mismo tamaño. Para valores más grandes del parámetro p_0 , no existen soluciones de estado estacionario. La curva discontinua de la figura muestra cómo el rango de R, para el cual existen soluciones no necróticas dependientes del tiempo, varía con el valor de p_0 . Fuera de este rango, se viola la desigualdad (3.1) y se predice el proceso de necrosis.

A partir de las definiciones de los parámetros p_0 y p_1 , se observa que mantener el valor de p_1 fijo mientras que se aumenta el de p_0 es equivalente a aumentar la fuerza de los enlaces de adhesión célula-célula y, manteniendo también fijos



Figura 3.4: Gráfica de la curva $\left(\frac{p_0}{2}\right)^2 = \left(\frac{p_1}{3}\right)^3$, en este diagrama se muestra el dominio de existencia de soluciones radialmente simétricas y no negativas, por encima de la curva se tiene que existen dos soluciones mientras que por debajo de ella no existe ninguna, y a su vez, a lo largo de la misma existe una solución estable.

todos los demás parámetros.

Así, se deduce del estudio que si los lazos de adhesión presentes entre las células tumorales son fuertes, entonces es probable que el tumor desaparezca. Sin embargo, si los enlaces entre las células son débiles, entonces el tumor persistirá y eventualmente se convertirá en una entidad altamente estructurada, con distintas regiones de necrosis y quiescencia (es decir, puede mantenerse quieto a pesar de poseer movimiento propio).

Capítulo 4

Estudio del caso radial fuera del equilibrio difusivo

Ahora se derivan ecuaciones que describen cómo evolucionan en el tiempo pequeñas perturbaciones de la simetría radial. Para aquellos casos en los que se prevé inestabilidad de las perturbaciones asimétricas, la forma del tumor puede alterarse radicalmente de la configuración esféricamente simétrica, dando lugar a configuraciones que recuerdan a los carcinomas invasivos.

Para la resolución del modelo, en caso de que el crecimiento se de fuera del equilibrio difusivo, se utilizarán las siguientes ecuaciones:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) - \lambda(c) \tag{4.1}$$

$$R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^R S(c) r^2 dr \tag{4.2}$$

sujeto nuevamente a

$$\frac{\partial c}{\partial r} = 0$$
 para $r = 0,$ (4.3)

$$c = c_{\infty} \left(1 - \frac{2\gamma}{R} \right)$$
 en $r = R,$ (4.4)

$$R(0) = R_0$$
 en t = 0, (4.5)

$$c(r,0) = f(r).$$
 (4.6)

De nuevo, se asume que el nutriente va a ser consumido por las células en proliferación de manera constante, por tanto

$$\lambda(c) = \lambda$$
, constante

Además como se ha mencionado anteriormente, la tasa de proliferación local depende del equilibrio entre la mitosis y la muerte celular natural. Suponiendo de nuevo, que las células se dividen a una velocidad sc(r,t) y mueren a una velocidad constante $s\tilde{c}$, y, tenemos nuevamente la siguiente expresión para S(c(r,t)) en el interior del tumor:

$$S(c(r,t)) = s(c(r,t) - \tilde{c}).$$

Vamos a usar ahora el ausente:

$$c(r,t) = c^{(0)}(t) + c^{(1)}(t)r + c^{(2)}(t)r^2 + c^{(3)}(t)r^3 + c^{(4)}(t)r^4 + \dots$$
(4.7)

de donde:

• r:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = c_t^{(0)}(t) + c_t^{(1)}(t)r + c_t^{(2)}(t)r^2 + c_t^{(3)}(t)r^3 + c^{(4)}(t)r^4 + \dots$$

luego, usando (4.1):

$$\begin{aligned} c_t^{(0)}(t)r^2 + c_t^{(1)}(t)r^3 + c_t^{(2)}(t)r^4 + c_t^{(3)}(t)r^5 + c^{(4)}(t)r^6 + \dots &= \\ & 2c^{(1)}(t)r + 6c^{(2)}(t)r^2 + 12c^{(3)}(t)r^3 + 20c^{(4)}(t)r^4 + \dots - \lambda r^2. \end{aligned}$$

Igualando ahora los coeficientes, tenemos lo que sigue:

 $2c^{(1)}(t) = 0 \qquad \longrightarrow \qquad c_t^{(1)}(t) = 0$

•
$$r^2$$
:
 $c_t^{(0)}(t) = 6c^{(2)}(t) - \lambda$
• r^3 :
 $0 = 12c^{(3)}(t) \longrightarrow c^{(3)}(t) = 0 \longrightarrow c_t^{(3)}(t) = 0$
• r^4 :
 $c_t^{(2)}(t) = 20c^{(4)}(t)$
.

entonces se puede observar que los coeficientes $c^{(2n-1)}$ siendo $n\in\mathbb{N}$ son nulos quedando asíc(r,t) de la forma siguiente:

$$c(r,t) = c^{(0)}(t) + c^{(2)}(t)r^2 + c^{(4)}(t)r^4 + \dots$$

sujeto a:

$$c_t^{(0)}(t) = 6c^{(2)}(t) - \lambda$$

 $c_t^{(2)}(t) = 20c^{(4)}(t)$

consideremos ahora,

$$R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^R S(c(r,t)) r^2 dr$$

tomando:

$$S(c) = s(c(r,t) - \tilde{c})$$

= $s(c^{(0)}(t) + c^{(2)}(t)r^2 + c^{(4)}(t)r^4 - \tilde{c})$

$$\begin{aligned} R^2 \frac{dR}{dt} &= \int_0^R s(c^{(0)}(t) + c^{(2)}(t)r^2 + c^{(4)}(t)r^4 - \tilde{c})r^2 dr \\ &= s \left[c^{(0)}(t) \frac{r^3}{3} + c^{(2)}(t) \frac{r^5}{5} + c^{(4)}(t) \frac{r^6}{6} - \tilde{c} \frac{r^3}{3} \right]_0^R \\ &= s c^{(0)}(t) \frac{R^3}{3} + s c^{(2)}(t) \frac{R^5}{5} + s c^{(4)}(t) \frac{R^6}{6} - s \tilde{c} \frac{R^3}{3} \end{aligned}$$

de donde:

$$\frac{dR}{dt} = \left(c^{(0)}(t) - \tilde{c}\right)\frac{sR}{3} + sc^{(2)}(t)\frac{R^3}{5} + sc^{(4)}(t)\frac{R^4}{6}.$$

En lo que sigue se considerará R = 1 + p(t) siendo $p(t) \ll 1$, entonces,

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{1+p(t)} = \frac{1}{1-(-p(t))} = \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n p(t)^n$$

Teniendo en cuenta que:

$$\frac{1}{1-x} = 1 + x + x^2 + x^3 + \dots + x^n + \dots \implies \frac{1}{R} = 1 - p(t) + p^2(t) - p^3(t) + \dots + (-1)^n p^n(t) + \dots$$

entonces podemos reescribir el anterior resultado de la siguiente manera:

$$\frac{dp}{dt} = \left(c^{(0)}(t) - \tilde{c}\right)\frac{s(1+p(t))}{3} + sc^{(2)}(t)\frac{(1+p(t))^3}{5} + sc^{(4)}(t)\frac{(1+p(t))^4}{6}$$

además $c(r,t) = c_{\infty} \left(1 - \frac{2\gamma}{R}\right)$ en r = R:

$$c^{(0)}(t) + c^{(2)}(t)R^{2} + c^{(4)}(t)R^{4} + \dots = c_{\infty}(1 - 2\gamma(1 - p(t) + p^{2}(t) - p^{4}(t) + \dots))$$

$$c^{(0)}(t) + c^{(2)}(t)(1 + p(t))^{2} + c^{(4)}(t)(1 + p(t))^{4} + \dots = c_{\infty}(1 - 2\gamma + 2\gamma p(t) - 2\gamma p^{2}(t) + \dots)$$

Tomaremos ahora $(1 + p(t))^2 \approx 1 + 2p(t)$ en ambas ecuaciones, puesto que

$$p(t) << 1:$$

$$\frac{dp}{dt} = \left(c^{(0)}(t) - \tilde{c}\right) \frac{s(1+p(t))}{3} + sc^{(2)}(t) \frac{(1+3p(t))}{5} + sc^{(4)}(t) \frac{(1+4p(t))}{6}$$

$$c^{(0)}(t) + c^{(2)}(t)(1+2p(t)) + c^{(4)}(t)(1+4p(t)) = c_{\infty}(1-2\gamma+2\gamma p(t)-2\gamma p^{2}(t)).$$

Operando y tomando $p^n(t) \approx 0 \quad \forall n \ge 2$:

$$c^{(0)}(t) + c^{(2)}(t)(1+2p(t)) + c^{(4)}(t)(1+4p(t)) = c_{\infty}(1-2\gamma+2\gamma p(t)).$$

Derivando con respecto a t la ecuación anterior obtenemos:

$$c_t^{(0)}(t) + c_t^{(2)}(t)(1+2p(t)) + 2c^{(2)}p_t(t) + c_t^{(4)}(t)(1+4p(t)) + 4c^{(4)}p_t(t) = 2c_{\infty}\gamma p_t(t)$$

y dado que:

$$c_t^{(0)}(t) = 6c^{(2)}(t) - \lambda$$

$$c_t^{(2)}(t) = 20c^{(4)}(t)$$

$$\frac{dp}{dt} = \left(c^{(0)}(t) - \tilde{c}\right)\frac{s(1+p(t))}{3} + sc^{(2)}(t)\frac{(1+3p(t))}{5} + sc^{(4)}(t)\frac{(1+4p(t))}{6}$$

$$6c^{(2)}(t) - \lambda + 20c^{(4)}(t)(1 + 2p(t)) + 2c^{(2)}p_t(t) + c_t^{(4)}(t)(1 + 4p(t)) + 4c^{(4)}p_t(t) = 2c_{\infty}\gamma p_t(t)$$

se concluye,

$$6c^{(2)}(t) + 20c^{(4)}(t) + c_t^{(4)}(t) + (40c^{(4)}(t) + 4c_t^{(4)}(t))p(t) - \lambda = (2c_{\infty}\gamma - 2c^{(2)} - 4c^{(4)}) \left[\left(c^{(0)}(t) - \tilde{c} \right) \frac{s(1+p(t))}{3} + sc^{(2)}(t) \frac{(1+3p(t))}{5} + sc^{(4)}(t) \frac{(1+4p(t))}{6} \right]$$

Luego, podemos considerar el siguiente sistema de EDOs como modelo aproximado:

$$\begin{cases} c_t^{(0)}(t) = 6c^{(2)}(t) - \lambda \\ c_t^{(2)}(t) = 20c^{(4)}(t) \\ \frac{dp}{dt} = \left(c^{(0)}(t) - \tilde{c}\right) \frac{s(1+p(t))}{3} + sc^{(2)}(t) \frac{(1+3p(t))}{5} + sc^{(4)}(t) \frac{(1+4p(t))}{6} \\ c_t^{(4)}(t) = \frac{1}{1+4p(t)} \left[- 6c^{(2)}(t) - 20c^{(4)}(t) - 40c^{(4)}(t) \\ \left(2c_{\infty}\gamma - 2c^{(2)} - 4c^{(4)}\right) \left(\left(sc^{(0)}(t) - s\tilde{c}\right) \left(\frac{1+p(t)}{3}\right) + sc^{(2)}(t) \left(\frac{1+3p(t)}{5}\right) + sc^{(4)}(t) \left(\frac{1+4p(t)}{6}\right) \right) \right] \end{cases}$$

cuyas condiciones iniciales podemos calcular como sigue:

$$\begin{cases} R(t) = 1 + p(t) \\ R(0) = R_0 \end{cases} \qquad \longrightarrow \qquad p(0) = R_0 - 1.$$

Entonces podemos escribir:

$$\begin{cases} p(0) = \alpha \\ c^{(0)}(0) = \beta \\ c^{(2)}(0) = \psi \\ c^{(4)}(0) = \frac{c_{\infty}(1 - 2\gamma + 2\gamma\alpha) - \beta - \psi(1 + 2\alpha)}{(1 + 4\alpha)} \end{cases}$$

siendo $c_{\infty}, \alpha, \beta, \psi \in \mathbb{R}$, tomando ahora nuevamente los siguientes valores para los parámetros: $\tilde{c} = 0.8$, $\lambda = 0.5$, $\gamma = 0.1$ y s = 1, podemos determinar el siguiente sistema para el caso en desequilibrio de difusión:

$$\begin{cases} c_t^{(0)}(t) = 6c^{(2)}(t) - 0.5 \\ c_t^{(2)}(t) = 20c^{(4)}(t) \\ \frac{dp}{dt} = \left(c^{(0)}(t) - 0.8\right) \left(\frac{1+p(t)}{3}\right) + c^{(2)}(t) \left(\frac{1+3p(t)}{5}\right) + c^{(4)}(t) \left(\frac{1+4p(t)}{6}\right) \\ c_t^{(4)}(t) = \frac{1}{1+4p(t)} \left[- 6c^{(2)}(t) - 20c^{(4)}(t) - 40c^{(4)}(t) + \left(0.2c_{\infty} - 2c^{(2)} - 4c^{(4)}\right) \left((c^{(0)}(t) - 0.8) \left(\frac{1+p(t)}{3}\right) + c^{(2)}(t) \left(\frac{1+3p(t)}{5}\right) + c^{(4)}(t) \left(\frac{1+4p(t)}{6}\right) \right) \right] \end{cases}$$

sujeto a las condiciones anteriormente escritas:

$$\begin{pmatrix}
p(0) = \alpha \\
c^{(0)}(0) = \beta \\
c^{(2)}(0) = \psi \\
c^{(4)}(0) = \frac{c_{\infty}(1-2\gamma+2\gamma\alpha)-\beta-\psi(1+2\alpha)}{(1+4\alpha)}
\end{pmatrix}$$

Para concluir cabe apreciar, que la determinación de los datos iniciales β, ψ es posible a través del desarrollo en serie de Taylor de la función f(r):

$$\beta = (0)$$
$$\psi = \frac{f_{rr}(0)}{2}$$

Bibliografía

- J. A. ADAM, A mathematical model of tumor growth. ii. effects of geometry and spatial nonuniformity on stability, Mathematical Biosciences, 86 (1987), pp. 183–211.
- [2] —, A mathematical model of tumor growth. iii. comparison with experiment, Mathematical biosciences, 86 (1987), pp. 213–227.
- [3] J. A. ADAM AND S. MAGGELAKIS, Diffusion regulated growth characteristics of a spherical prevascular carcinoma, Bulletin of Mathematical Biology, 52 (1990), pp. 549–582.
- [4] H. BYRNE AND M. A. J. CHAPLAIN, Growth of nonnecrotic tumors in the presence and absence of inhibitors, Mathematical biosciences, 130 (1995), pp. 151–181.
- [5] H. M. BYRNE AND M. CHAPLAIN, Growth of necrotic tumors in the presence and absence of inhibitors, Mathematical biosciences, 135 (1996), pp. 187–216.
- [6] H. M. BYRNE AND M. A. CHAPLAIN, Modelling the role of cell-cell adhesion in the growth and development of carcinomas, Mathematical and Computer Modelling, 24 (1996), pp. 1–17.
- [7] C. M. ELLIOTT AND J. R. OCKENDON, Weak and variational methods for moving boundary problems, vol. 59, Pitman Publishing, 1982.
- [8] J. FOLKMAN, Tumor angiogenesis, Advances in cancer research, 19 (1974), pp. 331–358.
- [9] H. GREENSPAN, On the growth and stability of cell cultures and solid tumors, Journal of theoretical biology, 56 (1976), pp. 229–242.

- [10] R. K. JAIN, Barriers to drug delivery in solid tumors, Scientific American, 271 (1994), pp. 58–65.
- [11] J. S. LANGER, Instabilities and pattern formation in crystal growth, Reviews of modern physics, 52 (1980), p. 1.
- [12] W. W. MULLINS AND R. F. SEKERKA, Morphological stability of a particle growing by diffusion or heat flow, Journal of applied physics, 34 (1963), pp. 323–329.
- [13] S. P. NEUMAN, Theoretical derivation of darcy's law, Acta mechanica, 25 (1977), pp. 153–170.