

APROXIMACIÓN A LOS MODELOS MATEMÁTICOS BASADOS EN ECUACIONES DIFERENCIALES ORDINARIAS USADOS EN QUIMIOTERAPIA. APLICACIONES Y LIMITACIONES.

Jose Tezanos de la Herranz



Máster de Física Médica

Facultad de Ciencias

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA

Profesor tutor: Dr. José Carlos Antoranz Callejo

Septiembre 2017

Agradecimientos

A la UNED por crear este tipo de estudios que dan la oportunidad de formarse a personas de distintas especialidades pero con un mismo interés: aprender.

A todos los profesores del Máster que han participado en mi formación desde la exigencia y la cercanía. Mención especial para mi tutor el Prof. José Carlos Antoranz Callejo por sus consejos, paciencia y comprensión.

A mis padres y hermano por ser los pilares sobre los que descanso, a mi esposa Teresa por su apoyo constante y a mi hija Teresa por ser la luz de mi vida.

Gracias a todos, Jose.

Contenido

RESUMEN	3
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN	4
Cáncer	4
Quimioterapia	10
Cinética del ciclo celular en el cáncer	15
MODELOS MATEMÁTICOS PARA CRECIMIENTO TUMORAL BAJO QUIMIOTERAPIA.....	21
Modelos básicos que utilizan ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO)	25
A. Modelos que explican la evolución de un tumor libre de tratamiento fármaco- terapéutico	26
B. Modelos que consideran tratamiento de quimioterapia	31
C. Modelos que consideran la resistencia a los fármacos debida a las mutaciones 36	
D. Modelos que consideran la quimioterapia, la inmunoterapia y la inmunorrespuesta.	38
E. Modelos que consideran la fases celulares y la inmunorrespuesta en la quimioterapia.....	41
F. Modelos que consideran el proceso de angiogénesis para su tratamiento con fármacos antiangiogénicos	44
G. Modelos que consideran el tratamiento antiangiogénico junto con quimioterapia.....	48
H. Modelos que consideran el carácter caótico del proceso tumoral	49
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	50
CONCLUSIÓN.....	52
BIBLIOGRAFÍA Y WEBGRAFÍA.....	54

RESUMEN

La modelización matemática del crecimiento tumoral bajo quimioterapia usando ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) es un procedimiento que se ha convertido en habitual, a la par de práctico y relativamente simple.

En este trabajo se revisarán los usos y restricciones de algunos de los modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias utilizados en el tratamiento matemático de tumores con quimioterapia.

Para ello se comenzará explicando lo que es el cáncer, sus tratamientos, focalizando en el tratamiento por quimioterapia, tanto en tratamiento único como junto a otros tratamientos complementarios, para finalizar viendo algunos de los modelos matemáticos básicos que se utilizan en esta terapia, con sus principales aplicaciones y limitaciones.

Estos modelos más básicos nos permiten entender otros más complicados que derivan de ellos, más realistas pero, por su complejidad, menos prácticos.

Palabras clave: cáncer, quimioterapia, modelos matemáticos, ecuaciones diferenciales ordinarias, EDO.

ABSTRACT

The mathematical modeling of tumor growth under chemotherapy using ordinary differential equations (ODE) is a procedure that has become common, as well as practical and relatively simple.

In this paper we describe the uses and restrictions of some of the mathematical models based on ordinary differential equations used in the mathematical treatment of tumors with chemotherapy.

We discuss what cancer is as well as its treatments, focusing on treatment by chemotherapy, either in single or complementary treatments. We finish by describing some of the basic mathematical models used in these therapies, with their main applications and limitations.

These more basic models allow us to understand the more complicated ones that derive from them. More complicated models are more realistic but, due to their complexity, less practical.

Key words: cancer, chemotherapy, mathematical models, ordinary differential equations, ODE.

INTRODUCCIÓN

Lo que se busca en el tratamiento del cáncer con fármacos es, debido a la toxicidad inherente de las drogas utilizadas también para las células sanas, minimizar los daños y maximizar los efectos en las células tumorales, reduciendo con ello su número. Para lograrlo, la modelización matemática, es un recurso que se usa en la quimioterapia para diseñar estrategias contra el cáncer y para hacerlas más efectivas.

Cáncer

Actualmente se define como *cáncer* a las enfermedades procedentes de una única célula que presenta una anormalidad genética, debida a mutaciones por causas físicas o químicas, biológicas o hereditarias, o por fallo en la reparación del ADN [1,2].

La vida promedio de una célula cualquiera (tiempo entre que se forma hasta que se destruye) es muy variable según el tipo de célula que sea y, salvo las de las neuronas, todas las células proliferan de manera más o menos constante dando lugar a otras renovadas que las sustituyen, en lo que se conoce como reemplazo celular [1,3]. Este reemplazo se debe mantener en un equilibrio homeostático conveniente según sea el tipo de necesidad del tejido del que forma parte la célula. Se consigue mantener mediante un equilibrio entre proliferación y apoptosis, o lo que es lo mismo la tasa de células nuevas que se crean y las que se destruyen, mediante una eliminación programada de su ciclo vital. Es cuando se rompe este equilibrio cuando se produce el tumor (tumorigénesis o carcinogénesis), momento en el cual esa célula o células producen proteínas que perturban el equilibrio entre división, inactividad y muerte celular resultando en una continua división de células (neoplasia o tumor [1]) sin más límite que el espacio y la energía disponible, con capacidad de extenderse y migrar, dando lugar a un conjunto de enfermedades características según su localización y estadio, o en una reducción de apoptosis [3].

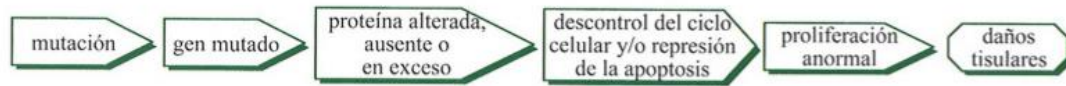


Figura 1 Evolución del cáncer. Fuente:[3]

Las neoplasias pueden ser benignas si su extensión es local o malignas (cáncer) si comprimen tejidos cercanos y se diseminan a distancia [3]. Los tumores consisten en células proliferantes y otras que son el sostén en forma de vasos sanguíneos y tejido conjuntivo, siendo cualquier célula susceptible de formar un tumor.

El tumor, una vez que aparece, se manifiesta de muchas formas distintas según dónde surja y las características propias del paciente, aunque su desarrollo suele agruparse en estadios. El estadio nos indica la evolución del cáncer, pudiéndose tomar los siguientes **estadios** de forma general [1]:

- Estadio inicial: Tumor inicial. Células tumorales presentes, pero no se han diseminado a tejido cercano
- Estadio de cáncer: Cáncer propiamente dicho. Proliferación celular hasta llegar a una concentración crítica con vascularización.
- Estadio de metástasis: Migración de células cancerosas a otros tejidos anteriormente sanos (metástasis) para formar un tumor secundario.

El 85% aproximadamente de los cánceres se da en las células epiteliales y se denominan carcinomas, el resto lo constituyen los cánceres de hueso y músculo que se denominan sarcomas, la leucemia que se origina en células de la médula ósea, los linfomas que se dan en las células del sistema inmune, los mielomas que comienzan en las células plasmáticas y los de tejido glandular que se denominan adenocarcinomas [4].

Una de cada tres personas ha sufrido, sufre o sufrirá algún tipo de cáncer a lo largo de su vida, convirtiéndose en una de las principales causas de muerte en el mundo [5]. Estados Unidos lidera en la detección de cáncer en adultos a los países desarrollados seguido por Europa occidental y Australia [5]. Diversos estudios realizados señalan que casi 20% de las muertes hoy en día en Europa son debidas al cáncer [6], porcentaje solamente por detrás de las muertes debidas a enfermedades cardiovasculares. En España, en particular y según datos del INE (Instituto Nacional de Estadística) de 2014, es la segunda causa

de muerte en ambos sexos, por detrás de las enfermedades respiratorias. El cáncer tiene una incidencia (número de casos nuevos en un período de tiempo largo sobre un número determinado de habitantes [1]) en España un poco por encima de la media del resto del mundo, aunque similar al resto de países desarrollados.

Según datos publicados por REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) en 2017, el número total de **casos nuevos de cáncer en 2015 en España** fue de 247.771 (148.827 en hombres y 98.944 en mujeres) [7]. Los tipos de cáncer que con más frecuencia fueron diagnosticados en 2015 en España, sin distinguir sexos, fueron el colorrectal (con 41.441 casos), el de próstata (33.370 casos), de pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y de vejiga (21.093 casos). En las siguiente Figura 2 se puede observar gráficamente las localizaciones de cáncer más habituales en España en ese año 2015 [8] junto con los datos incidencia de cada tipo en ambos sexos.



Figura 2 Incidencia estimada de los principales tumores en España en 2015 para ambos sexos. Fuente: [7]

Por sexos, los cinco tumores más diagnosticados en varones en España en 2015 fueron próstata (con 33.370 casos), colorrectal (24.764 casos), pulmón (22.430), vejiga (17.439) y estómago (5.150 casos), y en mujeres los cinco diagnosticados con mayor frecuencia en España en el mismo período fueron el cáncer de mama (27.747), colorrectal (16.677), útero (6.160), pulmón (5.917) y vejiga (3.654) [7]. Esto se puede observar gráficamente en las siguientes ilustraciones 3 y 4:



Figura 3 Incidencia de los principales tumores en España en 2015 en hombres. Fuente: [7]



Figura 4 Incidencia de los principales tumores en España en 2015 en mujeres. Fuente: [7]

Los datos más recientes (de 2014) que se disponen hasta la fecha señalan una mortalidad en España que se recoge en la siguiente Figura (del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III):



Figura 5 Mortalidad sin distinción de sexos en los 10 tipos de cáncer más comunes en España. Fuente [7]

En los últimos años se viene observando un aumento de cánceres detectados [8], esto puede ser debido no solamente al aumento de la población sino también a una mejora en las técnicas de detección, así como a un aumento en la esperanza de vida que incrementa la probabilidad de sufrir algún tipo de cáncer a lo largo de la misma.

Para luchar contra el cáncer se proponen unas **medidas** a tomar [8]:

- **Prevención:** Actualmente se podrían evitar cerca del 40% de los cánceres, la mayor parte de ellos están vinculados a hábitos de vida y dietas no saludables, exposición a agentes externos, tabaco y alcohol.
- **Detección temprana:** Detección del cáncer cuando se puede tratar de manera que exista una alta probabilidad de curación.
- **Tratamiento:** Para curar el cáncer o, si no se puede, aumentar la calidad de vida y/o aumentar la esperanza de vida.
- **Cuidados paliativos:** Satisfaciendo las necesidades de los pacientes y sus familias en cuanto a apoyo psicológico o social, mejorando con ello la calidad de vida no solamente durante sino también después del cáncer.

Existen cánceres asintomáticos, otros, los que sí presentan síntomas, pueden mostrarlos de forma muy distinta dando lugar a muchos tipos de enfermedades con gran variabilidad entre pacientes, y con una evolución de la enfermedad muy cambiante y dependiente del tratamiento. Todo esto convierte al cáncer en un fenómeno muy complejo, con muchos procesos y subprocesos involucrados a diferentes escalas, debido a múltiples causas aún no muy bien conocidas. Entre ellas están las mutaciones de los genes, la influencia del medioambiente, factores hormonales, existencia de lesiones precancerosas, los virus o la propia alimentación [1].

En cuanto a su diagnóstico, generalmente un tumor no es detectable hasta que alcanza un tamaño mínimo de aproximadamente 1cm, con una masa en torno a 1g y conteniendo unas 10^9 células [9], progresando desde que se detecta de una manera muy rápida hasta un tamaño que puede causar la muerte si no se realiza algún tratamiento clínico adecuado. Una vez diagnosticado el cáncer, el siguiente paso es buscar la terapia correspondiente al tipo de tumor para combatirlo. Para hacerlo existen diferentes **tratamientos** que se aplican al paciente, tratamientos que se administran tanto de forma individual como simultáneamente según la necesidad, estos pueden ser [9]:

- **Cirugía:** si el tumor está muy localizado y no se sitúa en un órgano vital muy vascularizado se elimina mediante cirugía. Existen varios tipos según lo que se pretenda con ella: Cirugía curativa si lo que se pretende es extirpar el tumor (o bien extirpación local si se elimina el tumor y un poco del tejido sano que le rodea, o bien extirpación radical si se elimina también los ganglios, tejidos y estructuras

que le rodean), cirugía profiláctica si se eliminan lesiones premalignas o cirugía paliativa si se pretende mejorar la calidad de vida sin llegar a eliminar totalmente el tumor.

- Radioterapia: cuando el tumor está localizado, aunque no tanto como para poder eliminarlo con cirugía o no tiene un fácil acceso se eliminan las células tumorales con radiación. Para ello se utiliza radiación ionizante en dosis altas para destruir las células cancerosas o reducir su velocidad de crecimiento. La interacción de esta radiación ionizante con las células siempre es lesiva incluso para las sanas, lo que produce es una alteración de la síntesis del ADN ocasionando cambios físicos y químicos que llevan a la muerte celular o bien impide a la célula entrar en mitosis y replicarse por lo tanto. Las células más afectadas por la radiación (son más radiosensibles [2]) son las que están duplicándose rápidamente, como sucede en las tumorales. Según lo que se pretenda con esta terapia encontramos radioterapia curativa si se pretende eliminar el tumor, o radioterapia complementaria si complementa a otro tratamiento médico o quirúrgico, o también radioterapia paliativa si se pretende únicamente reducir la sintomatología del cáncer. Esta radiación se puede suministrar desde fuera del paciente (radioterapia externa), generalmente mediante haces de partículas de electrones, protones o mediante haces de fotones muy energéticos (como los rayos X de alta energía), haces que son producidos por aceleradores lineales de electrones (LINAC) [10] o de protones (ciclotrón) [11], o se puede suministrar internamente mediante fuentes sólidas o líquidas desde dentro del paciente es la radioterapia interna, que da lugar así a dos tipos: braquiterapia o radioterapia metabólica. La radioterapia se puede usar para terapia única (radioterapia radical o exclusiva), para aliviar síntomas si el cáncer no es curable (radioterapia paliativa), también se puede usar habitualmente como complemento posterior de la cirugía (radioterapia adyuvante) o simultánea a ella (radioterapia concomitante).
- Quimioterapia: es el uso de fármacos cuando existe metástasis o cuando se quiere evitar que vuelva a aparecer cáncer, o bien disminuir el tamaño del tumor antes de cirugía o reducir la velocidad de crecimiento del cáncer. Puede producir resistencia y mutaciones en genes. Este trabajo versa sobre este tipo de terapia con lo que será definida más adelante con mayor profundidad.
- Inmunoterapia: es una terapia en la cual se utilizan sustancias que ayudan al sistema inmunitario, restaurándolo o reforzándolo, para luchar contra el cáncer

de varias maneras, bien marcando las células cancerosas para que el sistema inmunitario las identifique mejor, bien suministrando proteínas reguladoras de la respuesta inmunitaria [12] o suministrando factores estimulantes de colonias. Para mejorar la respuesta inmunitaria se usa habitualmente como regulador el anticuerpo monoclonal ipilimumab que se une a la proteína reguladora CTLA-4 presente en las células T bloqueándola y aumentando con ello la respuesta inmunitaria después de identificar a las células cancerosas, también se suelen usar citocinas (interferones que mejoran la reacción del sistema inmunitario impidiendo la multiplicación de las células cancerosas o interleucinas que aumentan el crecimiento y actividad de las células inmunitarias). Los factores estimulantes de colonias actúan en la médula ósea produciendo más leucocitos ayudando en la quimioterapia.

Como se ha visto, el tratamiento con quimio y/o radioterapia afecta a todas las células que crecen o se duplican rápidamente, por lo tanto, afecta tanto a las células cancerosas como a las células sanas [13] (como por ejemplo las células de los folículos pilosos, de la médula ósea y del epitelio gastrointestinal [14]), por lo tanto no son tratamientos selectivos. Sin embargo y a diferencia de estas terapias, la inmunoterapia sí es selectiva, busca ayudar al propio cuerpo del paciente a acabar con las células tumorales sin afectar a las sanas.

Quimioterapia

Uno de los tratamientos existentes fundamentales en oncología es la quimioterapia. Fue el médico y bacteriólogo polaco Paul Ehrlich (1854-1915) quien acuñó el término de **quimioterapia** [9], que se puede definir como la administración de fármacos que interfieren en el ciclo celular. Esta terapia puede actuar tanto de forma local como en todo el organismo [13] y persigue curar totalmente del cáncer al paciente o, si no se puede esto, prolongar su supervivencia y aliviar los síntomas asociados a la enfermedad.

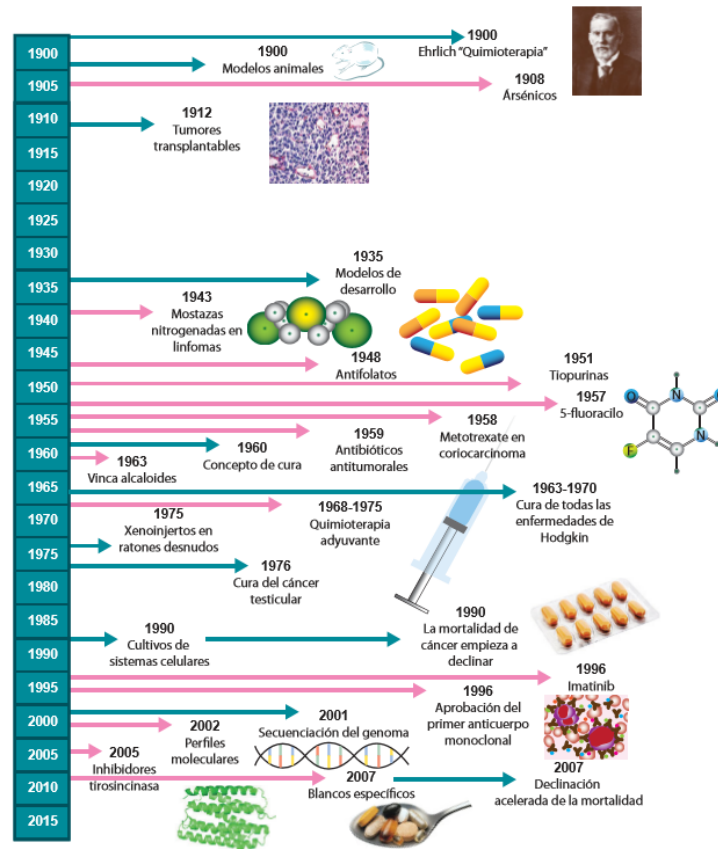


Figura 6 Línea del tiempo del desarrollo de la quimioterapia. Fuente: [9]

Para lograrlo se administran al paciente fármacos que pueden ser agrupados en **dos categorías** según si buscan destruir las células cancerosas (citotóxicos) o en reducir la velocidad de duplicación (citostáticos) deteniendo así su crecimiento [13]:

- Fármacos citostáticos: Como los fármacos inhibidores de la angiogénesis, los dirigidos a reducir la resistencia farmacológica a la quimioterapia o los inhibidores del factor de crecimiento celular.
- Fármacos citotóxicos: Como los agentes alquilantes que se unen al ADN para evitar su copiado, los antimetabolitos que impiden la elaboración de enzimas por parte de las células tumorales, los antibióticos antitumorales que detienen la acción de las enzimas cambiando el ambiente extracelular, las hormonas que pueden bloquear la síntesis proteica del tumor, los inhibidores mitóticos que también interfieren en la creación de las proteínas necesarias para dividir la célula tumoral o los esteroides que reducen la inflamación alrededor del tumor y que también tienen un efecto citotóxico, al menos en los linfomas a corto plazo.

Hay fármacos quimioterápicos que actúan en partes específicas del ciclo celular, son específicos de ese ciclo celular, otros son eficaces en cualquier momento en que se encuentre la célula tumoral dentro del ciclo celular, son no específicos del ciclo [13], pudiendo combinarse unos u otros indistintamente en el tratamiento quimioterapéutico.

Existen las siguientes **modalidades de quimioterapia** [9]:

- Quimioterapia neoadyuvante: Precede al tratamiento local, disminuye el volumen del tumor y controla la posible diseminación de un número lo suficientemente pequeño de células cancerosas que no se podrían detectar (micrometástasis [2]).
- Quimioterapia adyuvante: Posterior al tratamiento local, se utiliza también para controlar la micrometástasis.
- Quimioterapia concomitante: Simultánea a la radioterapia.
- Quimioterapia paliativa: alivia síntomas o alarga el período libre de estos.

Según la respuesta que se obtenga a la quimioterapia se pueden establecer dos **tipos de tumores** [15]:

- Quimiosensibles: si se consigue respuesta al tratamiento en al menos un 50% de los casos y respuestas completas al menos en un 15% de los pacientes.
- Quimiorresistentes: si no se cumple lo anterior y además la terapia no mejora la supervivencia.

La aplicación estándar de quimioterapia establece la administración de fármacos por ciclos (períodos de administración y posteriormente descanso de la terapia) inicialmente más intensos reduciendo la dosis al decrecer el tumor, requiriendo habitualmente varios ciclos de quimioterapia para reducir progresivamente un tumor. Clínicamente se usan tres factores a tener en cuenta en los tratamientos [15]:

- Intensidad de dosis, es la cantidad de fármaco que se suministra en por unidad de tiempo (definida por Hryniuk W. como $\text{mg}/\text{m}^2/(\text{unidad de tiempo})$ [9])
- Densidad de dosis, es el máximo acortamiento entre ciclos o frecuencia
- Duración total del tratamiento, como el tiempo durante el cual se realiza la terapia.

Se busca siempre en quimioterapia suministrar la máxima dosis que tolere el paciente para conseguir un tratamiento eficaz y seguro, variando para conseguirlo esos tres factores anteriores. La principal característica de los fármacos utilizados en quimioterapia es su poca especificidad, no son selectivos, su acción también afecta a las células sanas, sobre todo si se encuentran en división activa como se ha comentado anteriormente. Esto da lugar al **problema** de buscar los fármacos adecuados, a las dosis y secuencias correctas y con la intensidad conveniente para maximizar el efecto y minimizar el daño, que por otra parte siempre se produce, en las células sanas [9]. Ese es el principal problema que encuentra la quimioterapia, pero se conocen otros [15], como pueden ser la dificultad para que los fármacos usados atraviesen la barrera hematoencefálica, las dificultades relacionadas con el paciente para cumplir el tratamiento debido a los efectos secundarios, el propio acceso a los fármacos en determinados países (tanto por logística como por temas administrativos) o la aparición de resistencia de las células objetivo a los fármacos.

Así como la radioterapia y la cirugía eliminan el tumor de forma local, la quimioterapia actúa en todas las partes del organismo, teniendo la capacidad de destrucción de células tumorales a distancia [15]. Para ello existen más de 50 tipos de fármacos distintos que se pueden utilizar individualmente o combinados (poliquimioterapia) y tanto secuencialmente como simultáneamente [15]. Lo que logran es inhibir el crecimiento celular actuando sobre [15]:

- La síntesis y función de las macromoléculas para que muera la célula tumoral.
- La organización citoplasmática, para quitar el sustento a las células cancerosas.
- La síntesis de la membrana celular, desestabilizando a la célula tumoral.
- El entorno de la célula tumoral en crecimiento.

Los agentes clásicos más utilizados en quimioterapia se centran en dañar el ADN de las células tumorales, o bien interfiriendo en la síntesis de sus ácidos nucleicos o inhibiendo de alguna manera la división celular para conseguir finalmente destruirlas [16,17].

Algunos de los **agentes usados** en quimioterapia son las Antraciclinas (Doxorrubicina y Epirubicina), los Taxanos (Paclitaxel y el Docetaxel), los Platinos (Cisplatino y Carboplatino) y el Irinotecán entre otros [2,13].

Cada uno de estos agentes tiene distintos **efectos en el paciente**, desde caída de cabello a vómitos, pasando por fatiga, diarrea, leucopenia como efectos más habituales. Estas drogas se pueden suministrar al paciente bajo diferentes vías de administración, desde inyecciones (tanto intravenosas, la más común, como musculares o subcutáneas) o en forma de pastillas por vía oral, y tanto en aplicaciones continuas como discretas [1].

Como se apuntó anteriormente, se pueden utilizar solos o en combinación (poliquimioterapia) de varios agentes simultánea o secuencialmente. Fue en 1965 cuando Holland, Freireich y Frei formularon la hipótesis sobre la que se basa el uso combinado de varios agentes químicos para evitar la resistencia a los fármacos [18]. Esto permite, en comparación con el uso de un solo agente quimioterápico, maximizar la destrucción de células cancerosas minimizando la toxicidad del fármaco, combatir la heterogeneidad tumoral y prevenir nuevas resistencias y fue un hecho crucial en el estudio de la quimioterapia [19].

En las últimas décadas la aplicación de técnicas moleculares de análisis de ADN ha permitido localizar los genes y los mecanismos en los que la quimioterapia produce muerte celular y cómo es la sensibilidad de las células tumorales a estos fármacos, mejorando con ello todos estos tratamientos. También se están haciendo esfuerzos por desarrollar fármacos anticáncer que solo actúan en el objetivo, siendo por lo tanto más específicos [16].

El uso de estos fármacos tiene también una parte negativa, ya que casi todos estos agentes quimioterápicos son potencialmente mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos con lo que se necesita prepararlos con las medidas de seguridad adecuadas [17].

Cinética del ciclo celular en el cáncer

El proceso del cáncer o carcinogénesis consta de 10 características (conocidos como “sellos distintivos del cáncer”, según Hanahan D. y Weinberg R., 2011) que sirven de dianas en la lucha contra el cáncer [20]:

- Las células cancerosas mantienen señales proliferativas.
- No responden a inhibidores de crecimiento.
- No son destruidas fácilmente por el sistema inmunitario.
- Tienen un potencial de replicación sin límites.
- Producen inflamación de células no cancerosas presentes en un tumor (hasta el 80% de las células de un tumor no tienen daños genéticos).
- Activan invasión de tejidos y metástasis.
- Inducen angiogénesis mantenida para poder crecer más allá de unos pocos mm.
- Producen mutaciones genéticas en las divisiones.
- No sufren apoptosis.
- Producen alteraciones en el metabolismo energético.

Todas ellas recogidas en la Figura 7, donde el autor señala también los grupos de agentes terapéuticos que interfieren en esos sellos distintivos y producen un efecto en el cáncer:

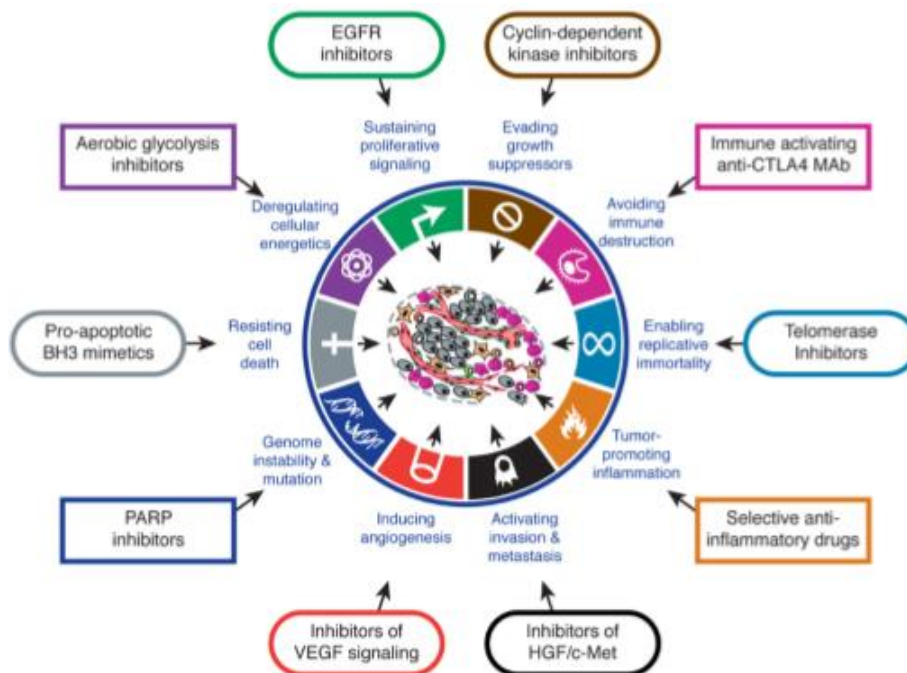


Figura 7 Los sellos distintivos del cáncer como objetivos terapéuticos. Fuente: [20]

Para que una célula se divida en dos células a través del procedimiento llamado mitosis [14], debe realizar una serie de tareas en un orden determinado, son las diferentes **fases celulares**, e incluye tareas como elaborar las enzimas y proteínas necesarias, duplicar el ADN y separar el ADN en dos grupos uno para cada la célula que se divide y otro para la nueva creada [14].

Las células tumorales poseen las mismas fases celulares que las sanas somáticas (no germinales), donde una única célula sufre una serie de sucesos que le lleva a crecer y dividirse resultando finalmente dos células idénticas, siendo las siguientes [14,20]:

- Fase G1: Fase de crecimiento celular, síntesis proteica y ARN, preparándose para la síntesis del ADN. La célula es activa metabólicamente, replica la mayoría de sus orgánulos y componentes del citosol pero aún no su ADN.
- Fase S: Duplicación del ADN. Una vez que la célula pasa a este estado está destinada a dividirse. La estructura helicoidal del ADN se desenrolla parcialmente para facilitar la copia y se produce el proceso de copia obteniendo el doble de cromátidas.
- Fase G2: Crecimiento celular tardío, síntesis de proteínas, enzimas y ARN. Comienza a condensarse la cromatina.
- Fase M: División por mitosis. La célula en esta fase mitótica sufre división nuclear y citoplasmática dando origen a dos células idénticas, en el caso del cáncer la célula réplica no es idéntica a la original.
- Fase G0: Estado reposo, estado insensible a algunos fármacos usados en quimioterapia. Las células que están en G1 durante mucho tiempo o que no se dividan más se dice que están en este estado. La mayoría de las células de una neoplasia se encuentran en este estado [21].

La célula tumoral pasa un tiempo determinado en cada fase que se puede observar en la Figura 8:

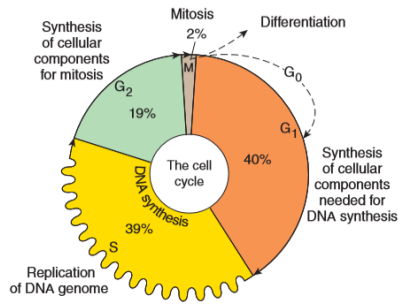


Figura 8 Porcentaje del tiempo en el que una célula tumoral típica se encuentra en cada fase celular. Fuente: [23]

Como se ha comentado anteriormente algunos fármacos citotóxicos actúan en una fase determinada y otros en cualquier fase, siendo esto un factor decisivo en el modo de actuar de estos agentes usados en quimioterapia.

La dinámica de cualquier población de células, incluidas las tumorales, viene determinada por tres índices, que están alterados en las células tumorales. Son los siguientes [20,22]:

- La duración del ciclo celular: varía mucho entre diferentes tejidos y tumores, así en la médula ósea dura unas 18h y en los carcinomas epidermoides unas 68h.
- El número de células de un grupo que está pasando activamente en un momento dado por el ciclo celular con respecto al número de células totales se denomina fracción de crecimiento [20].Varía mucho entre los distintos tumores y en los distintos periodos de un mismo tumor, siendo más elevado en las etapas primeras del mismo.
- Destrucción celular: Todos los tumores pierden células por divisiones improductivas, muerte celular, metástasis y migración a tejidos adyacentes. En los tumores malignos la tasa de destrucción celular es menor que la de producción celular [21].

La relación entre el número de células producidas y las destruidas es lo verdaderamente significativo en el proceso tumoral. Para reflejar esto se define el tiempo de duplicación como una variable que recoge esos tres índices anteriores para definir la velocidad de crecimiento tumoral[16], es el tiempo que tarda un tumor en duplicar su volumen. Este tiempo de doblamiento tumoral es muy variable y suele estar en torno a los 2-3 meses para la mayoría de tumores sólidos, aunque puede variar desde menos de un mes hasta varios años. Como ejemplos, un sarcoma óseo tiene un tiempo de duplicación de 20 días, un carcinoma de mama 100 días, un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello unos 57 días [22].

A mayor fracción de crecimiento en un tumor menor será su tiempo de duplicación y más probable será un mayor efecto de la quimioterapia sobre ese tumor [20,22]. Esto supone una característica crucial: la respuesta a la quimioterapia depende mucho de cuál es la situación del tumor en su propia curva de crecimiento, siendo la respuesta al tratamiento más efectiva cuando hay pocas células tumorales y estas se reproducen rápidamente y esto se da al inicio de la curva de crecimiento [16], aunque este suele ser un momento en el que el tumor todavía no se puede detectar debido a su pequeño tamaño. Así las leucemias, los linfomas y los tumores testiculares responden mejor a la quimioterapia que el tumor de colon o de páncreas [20].

Para estudiar la respuesta al tratamiento por quimioterapia se trabaja inicialmente con la **hipótesis de muerte logarítmica o fraccional de las células tumorales** (“log-kill cell”) de Skipper-Schabel-Wilcox (conocido simplemente como el Modelo de Skipper) [27], quienes enunciaron los fundamentos básicos en cuanto a la acción de la quimioterapia a principios de los años 60 del pasado siglo [9,21], estableciendo que la magnitud de la eliminación de células tumorales de un tumor sólido que sigue un crecimiento exponencial y homogéneo (en cuanto a su sensibilidad al fármaco) por la quimioterapia es una función logarítmica [15]. Por ejemplo si una droga tiene un efecto de 2-log kill, esto significa que la fracción de células que elimina en cada ciclo de uso reduce las que había en 100 veces menos.

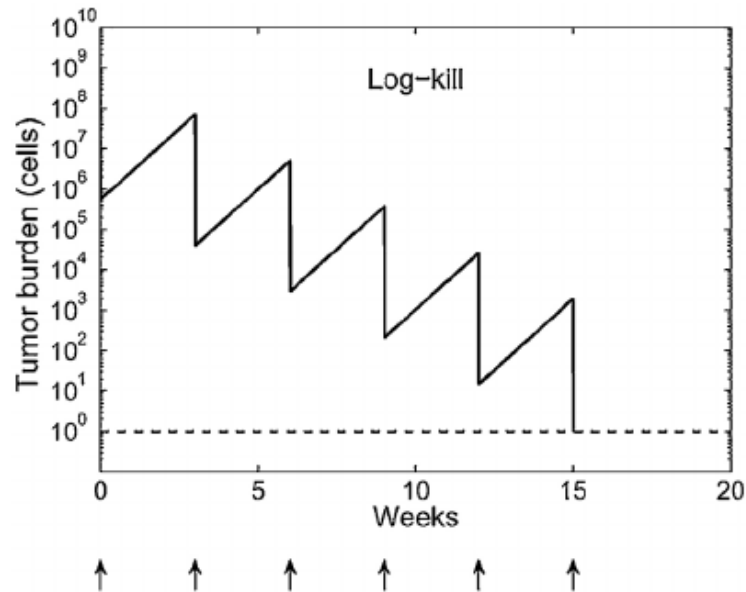


Figura 9 Modelo de Skipper: Evolución del número de células tumorales suponiendo un crecimiento exponencial (lineal en escala logarítmica) y destrucción de una fracción constante en cada ciclo de quimioterapia. Fuente: [28]

Esta hipótesis sirve para modelizar de forma sencilla la acción de los fármacos usados en quimioterapia, haciendo la suposición de que en cada ciclo de tratamiento se elimina una fracción constante de células tumorales, no el mismo número, sino un porcentaje o fracción igual del inicial, siendo por tanto independiente de la carga tumoral. Se supone inicialmente así que la muerte celular sigue una cinética de primer orden o logarítmica: una dosis determinada de un agente farmacológico destruye una fracción constante de células, asumiendo en principio que la sensibilidad de las células tumorales es homogénea, lo cual como se ha dicho es una primera aproximación al estudio según el Modelo de Skipper. En el mejor de los casos un fármaco quimioterápico produce una muerte celular logarítmica de factor 2 a 5. Esto es, si en el momento de la diagnosis hay unas 10^9 células tumorales, un tratamiento de 2-log kill destruye el 99% de las células cancerosas pero aún quedan 10^7 por lo tanto el tratamiento se debe repetir varias veces (en ciclos) para controlar o curar la neoplasia disminuyendo el número de células cancerosas hasta que desaparezcan o el propio sistema inmunitario acabe con ellas [21]. Esa primera aproximación mediante el Modelo de Skipper llevó posteriormente a Norton y Simon en la década de los 70 del siglo pasado a ampliarlo para tumores sólidos con una tasa de crecimiento específico tumoral no constante, como se observa en la clínica [9].

En el siguiente gráfico se muestra esta eliminación de células tumorales mediante quimioterapia aplicada en ciclos [23].

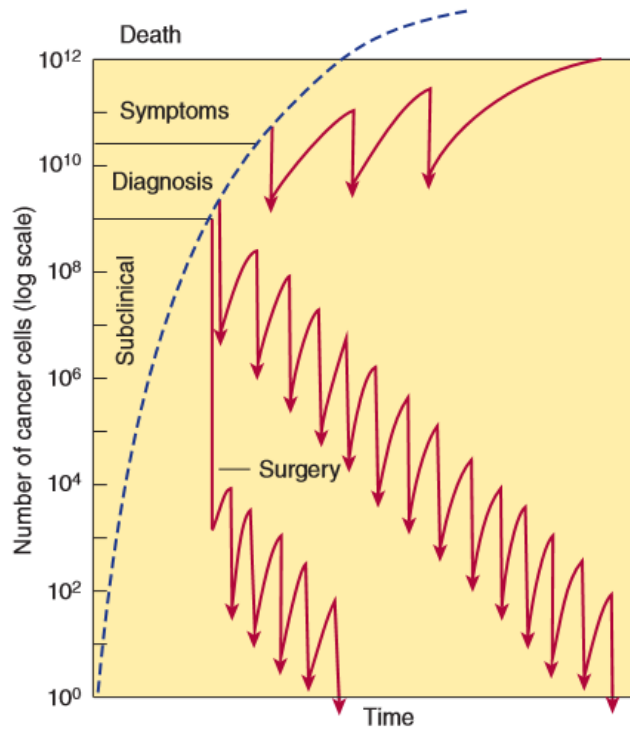


Figura 10 Evolución del número de células tumorales durante terapias de cirugía y quimioterapia en rojo, y sin terapia en azul. Fuente: [23]

Entre cada ciclo que forma la quimioterapia se deja tiempo para que el cuerpo se recupere ya que como se ha comentado anteriormente no es una terapia selectiva, sino que afecta también a las células sanas. Durante el tiempo entre ciclos aumenta el número de células tumorales hasta el inicio del siguiente ciclo. Se persigue disminuir al máximo las células tumorales hasta que haya tan pocas que el propio sistema inmunitario acabe con ellas.

Existe una relación dosis-respuesta distinta para cada fármaco utilizado y para cada tumor. La intensidad de dosis se ajusta a una curva sigmoidea, mejorando la respuesta al incrementar la dosis pero existiendo una dosis umbral determinada para cada tipo de cáncer, y a menudo desconocida, a partir de la cual no se observa mejora en el tratamiento, esto se puede tener en cuenta para afinar los modelos. Además los fármacos poseen una relación entre la máxima dosis tolerable por el paciente y la mínima dosis efectiva muy estrecha, lo que lleva a observar una variabilidad muy grande del fármaco usado entre distintos pacientes [21].

MODELOS MATEMÁTICOS PARA CRECIMIENTO TUMORAL BAJO QUIMIOTERAPIA

Para establecer los planes terapéuticos en quimioterapia se utilizan ensayos clínicos, pero estos además de costosos tienen un largo tiempo de espera para evaluarlos y presentan gran dificultad para realizar test múltiples. Por ello se ve necesario utilizar modelos matemáticos que simulen la realidad biológica y que permitan acortar plazos, reducir costes, sin que lógicamente suponga una reducción de la calidad en los tratamientos y que permitan comprender mejor cual es el proceso de carcinogénesis.

La **modelización matemática** de un fenómeno consiste en un proceso que trate de imitar a la realidad en términos matemáticos, con el objetivo de explicar y comprender el fenómeno para resolver algún problema e incluso poder llegar a realizar predicciones. El modelo matemático se construye idealizando y por consiguiente simplificando la realidad pero sin que se pierda la correspondencia con la misma.

La historia de la modelización matemática de fenómenos viene de lejos, podemos decir que comienza con la geometría de Euclides en la antigua Grecia, continuando en los siglos posteriores en la aplicación sobre diversos fenómenos físicos y sociales. Fueron parte de estudios extensos en la década de los 80 y 90 del pasado siglo, pero es en el actual siglo XXI cuando se comienza a aplicar sistemáticamente en la biología y la medicina, constituyéndose en una herramienta muy importante para encontrar nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer u optimizar las que hay. Se ha conseguido desarrollar modelos que logran describir, bajo ciertas condiciones, cómo es la evolución de un tumor permitiendo así entender mejor los mecanismos del proceso tumoral, pudiendo usar estos conocimientos para observar la eficacia de un tratamiento y validándolo antes de llegar a realizarlos en el paciente, logrando con ello reducir los costes de experimentación obteniendo resultados médicamente aceptables [24].

Las tres grandes **fases en la modelización matemática** son [25]:

- Definición del modelo basado en suposiciones de la biología, seleccionado los objetos a estudiar, las relaciones, realizando una traducción al lenguaje matemático con idealizaciones que lleven a predicciones válidas.
- Comprobación del modelo con datos experimentales para evaluar el mismo.
- Aceptación del modelo o reajuste de suposiciones.

Para modelizar la evolución de los tumores se puede tener en cuenta tanto la dinámica tumoral, como el intercambio energético entre células sanas y cancerosas o la acción de fármacos, debiendo describir, lo mejor y más precisamente posible, la evolución tumoral bajo la acción de todas esas variables. Esta complejidad del cáncer da lugar a un difícil, pero ya se ha dicho que necesario modelizado matemático.

Es difícil agrupar los diferentes modelos matemáticos usados en quimioterapia. Existen diferentes modelos en los que se utiliza una aproximación distinta al problema: dependiendo si son in vivo o in vitro, o teniendo en cuenta la escala desde nivel subcelular hasta el nivel de todo el organismo, la se tiene en cuenta la acción de fármacos o no, si existe o no difusión de células tumorales, modelos que tienen o no en cuenta el ciclo celular, si suponen o no la angiogénesis, si existen restricciones espaciales o no, etc. [25].

Así dependiendo de la escala se puede aproximar al estudio mediante dos enfoques [3]:

- Enfoque microscópico: si tratan a las células tumorales individualmente, averiguando cómo las propiedades de cada una hacen evolucionar el tumor.
- Enfoque macroscópico: si tratas al tumor como un conjunto y se estudia su interacción con lo que le rodea.

O bien sabiendo que existen tres diferentes estados en el proceso canceroso como se vio con anterioridad:

- Existencia de un tumor que crece avascular, localizado y controlable.
- Tumor vascularizado con posibilidad de invasión de tejidos.
- Tumor que ha sufrido metástasis.

Los diferentes modelos también hacen una aproximación al problema desde diversas áreas de la ciencia (física de fluidos, estadística, física de materiales, hasta teoría del juego), y utilizando diferentes herramientas matemáticas. De esta manera se pueden agrupar según se basen en ecuaciones en diferencias (ED) o bien en ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) o ecuaciones en derivadas parciales (EDP) o en probabilidades (Estocástica), apareciendo entonces los siguientes **tipos de modelos según la herramienta matemática** que utiliza [26]:

- Los modelos que utilizan EDO: En estas ecuaciones intervienen las funciones solución y sus derivadas temporales, trabajando con varios parámetros como es el número de células, los agentes quimioterápicos y el tiempo entre otras muchas variables dependiendo de su complejidad. Son modelos matemáticos deterministas, los hay con ecuaciones diferenciales ordinarias lineales, llamados modelos compartimentales, usados cuando se tienen en cuenta alguna heterogeneidad en el tumor, como pueden ser considerar los ciclos celulares, siendo cada compartimento un grupo de células tumorales en un ciclo determinado. Son de la forma $dx/dt=f(x,u,t)$ con $f()$ función lineal. También los hay con ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que se usan para estudiar el crecimiento tumoral, tienen la forma $dx/dt=f(x,u,t)$ con $f()$ función de varias formas según los distintos autores pero siempre siendo una función no lineal, se utilizan para describir el crecimiento tumoral de uno o varios tipos de células presentes con lo que dan lugar a una o varias EDO.
- Los modelos basados en EDP: también son modelos matemáticos deterministas y se usan para estudiar el crecimiento de tumores y su difusión en los tejidos. Suponen un sistema formado por un sólido (tejido) y un fluido (nutrientes), bajo acciones mecánicas y fenómenos de difusión y transporte. Estos modelos explican la invasión de tejidos y la metástasis, con lo que explican su evolución espacio-temporal. Tienen la forma siguiente: $\partial x/\partial t=f(x,u,t)+d\Delta x$, se añade un término Δx , el laplaciano del número de células tumorales, que posee las propiedades difusivas de las células en un espacio, y del coeficiente de difusión.
- Modelos estocásticos: se utilizan para comprender cómo las mutaciones genéticas llevan al cáncer, la metástasis y a la resistencia a los fármacos citotóxicos. Los ciclos celulares no son deterministas y es por eso que cuando se quieren estudiar se hace con una aproximación probabilística. Hay de varios tipos, como el modelo de Moran (suponiendo dos tipos de células presentes en el tumor, sanas y mutadas) o de procesos de Markov (donde se consideran las células tumorales de varios tipos, desde sanas a otras mutadas por varias causas) considerando que es en la replicación donde pueden mutar.
- Modelos híbridos: se añaden a las EDO un término p que varía según una ley probabilística, a modo de ruido, que refleje el comportamiento caótico del crecimiento tumoral. Tienen la forma $dx/dt=f(x,u,t,p)$

- Modelos de autómatas celulares: Son modelos discretos basados en un espacio bidimensional o tridimensional donde cohabitan varias especies celulares con reglas de interacción entre ellas, tanto deterministas como estocásticas, que regulan la dinámica de crecimiento tumoral.

En todos estos modelos se trabaja con un sistema de ecuaciones que modelizan las interacciones entre célula y célula, así como entre célula y fármaco administrados o entre células y entorno, que poseen unos parámetros que hay que ajustar ya que son distintos para cada paciente y patología. Estos parámetros se calculan experimentalmente para que los modelos tengan un ajuste a la realidad lo mejor posible. Las ecuaciones con las que trabajan los modelos matemáticos se pueden resolver analíticamente algunas de ellas, las más sencillas, otras se necesitan métodos numéricos para encontrar las soluciones, utilizando la potencia de los ordenadores actuales para llevar a cabo esa labor.

Como se ha comentado anteriormente los modelos se pueden y deben personalizar para cada paciente, con ello se mejora la planificación de la terapia. Esto supone uno de los grandes retos en el tratamiento del cáncer, ya que es muy difícil conocer todas las variables biológicas antes y durante el tratamiento, así como la propia concentración del fármaco utilizado en el tejido canceroso [21]. Deben tener en cuenta los factores de los que dependen ciertamente y ser sensibles a los parámetros importantes y poco o nada sensibles a los no relevantes en el proceso tumoral. Para ello se debe conocer muy bien la dinámica del proceso tumoral, las características de los pacientes y su relación con la evolución tumoral, así como la cinética de los fármacos y las posibles interacciones con otros fármacos.

En los modelos matemáticos usados la variable a estudiar suele ser el volumen tumoral, que es proporcional al número de células tumorales, o directamente el número de células tumorales. Primeramente se supone que el tumor es una masa viscosa, homogénea, incompresible de células en crecimiento según el ritmo de mitosis y decrece según el ritmo de apoptosis, que puede evolucionar en sus fases de crecimiento, vascularización, infiltración en tejido y metástasis. Se debe incluir en los modelos la condición inicial del número de células tumorales iniciales para reducir los grados de libertad en el trabajo con las ecuaciones matemáticas (un valor que puede ser por ejemplo de $X_0 = X(t=0) = 10^6$, valor que equivale a un volumen de 1 mm^3 de tumor) [29].

A destacar que a día de hoy no hay un solo modelo que explique por él mismo todos los tipos de cáncer en sus distintas formas, así mismo ninguno de los modelos que se utilizan aproximan perfectamente el problema a la realidad, llegando a existir centenares de modelos tumorales distintos, cada uno adecuado a un tipo de tumor y a un determinado estadio tumoral.

Modelos básicos que utilizan ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO)

Los **modelos matemáticos basados en EDO**, tanto lineales como no lineales, se utilizan para estudiar el comportamiento del número de células cancerosas bajo algún tipo de tratamiento, como la quimioterapia. Para ello se utiliza una o varias EDO para simular la evolución bajo quimioterapia del tumor. El número de EDO utilizadas dependerá de la heterogeneidad considerada (del número de clases de células estudiadas, del número de fases en las que se encuentren las células, etc.). Estas ecuaciones a su vez pueden considerar o no diferentes variables, con la inclusión de unos parámetros dependientes del tipo de tumor y paciente, ajustando con ello mejor el modelo a la realidad del proceso tumoral, pero a costa de aumentar con ellos su complejidad.

Matemáticamente los modelos basados en EDO son más sencillos que los demás tipos (EDP, estocásticos, etc...). Son los que se utilizan más asiduamente y sirven de base para los más complejos. El cálculo de los parámetros de los modelos matemáticos es una parte fundamental en la modelización matemática, con ello se pretende ajustar los datos calculados por el modelo a los datos reales observados, mediante la consideración del menor número de parámetros, que sean de fácil cálculo para cada tumor y paciente, pero sin perder la eficacia en cuanto a predicciones de la evolución tumoral que pueda hacer el modelo [27].

Los modelos más complejos que utilizan muchos parámetros y términos derivan de los modelos más sencillos, con lo que parece importante entender estos modelos más básicos. En todos los modelos utilizados se suele considerar que el número de células cancerosas es proporcional al volumen del tumor, con lo que se puede trabajar indistintamente con cualquiera de estas dos variables y considerarla como variable de estado $X(t)$. Las **ecuaciones EDO** tienen la forma:

$$\frac{dX(t)}{dt} = f(X(t)) \quad (1)$$

$X(t)$ es la variable a considerar en el estudio, como el número de células o la dosis de un fármaco según qué represente la ecuación, y la función f describe la evolución. Esta $f(X(t))$ puede tomar distintas formas, según los diferentes autores, todas pretenden ajustar el modelo a los datos clínicos y lograr predecir la evolución tumoral. Para ello también se introducen en la ecuación otros términos aditivos o sustractivos dependiendo de si se tiene en cuenta o no distintas situaciones, que serán tratadas a lo largo de este trabajo.

Esta es una aproximación matemática completamente determinista y continua, mucho más sencilla que la realizada por otros tipos de tratamientos matemáticos. Estas otras aproximaciones usando otras herramientas matemáticas serán citadas brevemente a lo largo de este trabajo.

A. Modelos que explican la evolución de un tumor libre de tratamiento farmacoterapéutico

Primero se introdujeron los modelos en donde ni la quimioterapia ni cualquier otro tratamiento estaban considerados, solo explicaban la evolución de un tumor libre de terapia química y primeramente de condicionantes físicos. Son los más básicos y sirven como primer acercamiento al problema del crecimiento tumoral. Se supone inicialmente y para simplificarlo al máximo un solo tipo de células tumorales, con lo que se trabaja con una sola EDO, y se modeliza su evolución temporal:

- El primer modelo de ellos fue el **Modelo de Crecimiento Exponencial** (basado en el modelo de poblaciones de Malthus, 1798 [30, 31]) en el cual todas las células proliferan al mismo tiempo, con una tasa de crecimiento específica constante $\frac{dN(t)}{dt}$.

Fue desarrollado y aplicado al estudio de tumores por Skipper y sus colaboradores [32]. Para ello se establece la siguiente tasa de crecimiento tumoral proporcional al número de células tumorales:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t) \quad (2)$$

siendo $N(t)$ el número de células tumorales (o el volumen) y λ que es la tasa de crecimiento exponencial, constante que representa el balance entre células nuevas y las que mueren, o sea la tasa neta de células tumorales. Si $\lambda < 0$, las células tumorales decrecen, si $\lambda = 0$ su número se mantiene constante y si $\lambda > 0$ habrá un aumento en su número neto como sucede en el cáncer. La solución analítica de esa EDO lineal es:

$$N(t) = N_0 e^{\lambda t} \quad (3)$$

con N_0 el número inicial de células tumorales. $N(t)$ es un número tan grande de células que se puede considerar la fluctuación en su valor es despreciable, esto la convierte en una función en el tiempo continua y determinista.

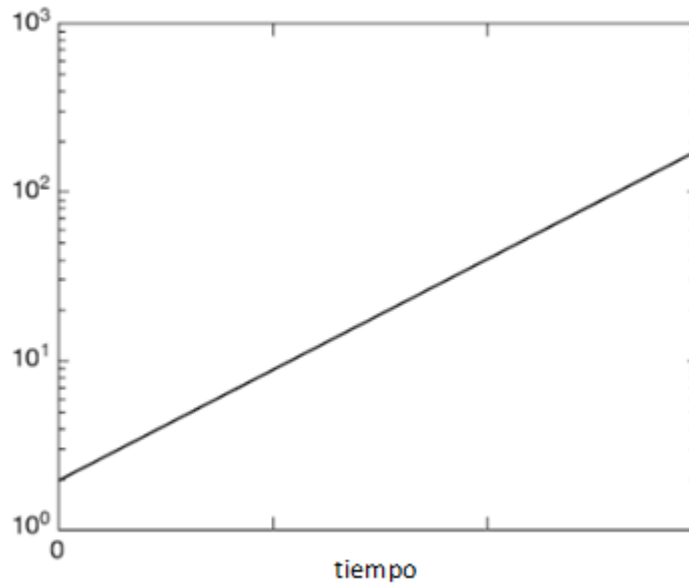


Figura 11 Representación gráfica de $N(t)$, lineal cuando se toma el eje OY (número de células tumorales) en escala logarítmica. Fuente: [32].

Aunque en un principio parecía válido, se observó que este modelo no se ajustaba suficientemente bien al crecimiento tumoral “in vivo”, trataba el problema de manera demasiado simplificada, ya que no tenía en cuenta la limitación al crecimiento del tumor debido a restricciones de espacio o de nutrientes como se observa en la realidad clínica.

En la realidad la tasa de crecimiento específica de un tumor $\frac{dN(t)/dt}{N(t)}$ no se mantiene invariable, sino que disminuye al crecer el tamaño del tumor [27] con lo que se necesita otro modelo distinto que ajuste mejor y que incorpore esta característica que este no hace, o también se puede restringir su uso a estadios iniciales del cáncer, aceptable solo en estudios in vitro ya que in vivo no se suele detectar el tumor en estadios iniciales. Para incorporar esta deceleración en la tasa de crecimiento específica se ha de suponer que la tasa de crecimiento ya no será constante, sino función no lineal del número de células tumorales:

$$\frac{dN(t)}{dt} = f(N) \quad (4)$$

Según se suponga una forma u otra de $f(N)$ dará lugar a los distintos modelos matemáticos de crecimiento libre tumoral, como el Logístico o el de Gompertz que se verán a continuación.

- Para resolver esta cuestión de deceleración en la tasa de crecimiento tumoral se desarrolló posteriormente el **Modelo Logístico** (basado en el de población de Verhulst de 1838 [30, 31]), en el cual la tasa de crecimiento ya no es constante, sino que el crecimiento es más lento al final llegando a una zona de “plateau”, en la que el crecimiento del tumor está limitado, tanto por suministro sanguíneo, de nutrientes así como por espacio. El crecimiento ya no es exponencial, sino que se frena al incrementarse el tamaño del tumor. La tasa de variación de células tumorales estará en función del número de células tumorales presentes, $dN(t)/dt=f(N)$, siendo ahora la función $f()$ no lineal, con la forma particular siguiente :

$$\frac{dN(t)}{dt} = f(N) = N(t) \cdot F\left(\frac{N}{K}\right) = \lambda N(t) \cdot \left[1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)\right] \quad (5)$$

Con el parámetro λ positivo, como la diferencia entre proliferación y apoptosis, y $K=N_{\max}$ la capacidad de carga del tumor o número máximo de células tumorales, con valor dependiente de la localización del tumor y del suministro energético y de nutrientes. Esta ecuación (5) es similar a la ecuación (2) pero con un término de freno cuadrático en $N(t)$ en el crecimiento. Parte de una tasa de crecimiento no solo proporcional al número de células tumorales existentes sino también a los recursos disponibles. Este modelo se puede ver como una competencia de nutrientes y espacio entre células, con la célula tumoral teniendo una probabilidad de proliferar igual al término entre corchetes de la anterior EDO.

Esa EDO (5) tiene como solución [29]:

$$N(t) = \frac{K \cdot N_0 \cdot e^{\lambda t}}{K + N_0 \cdot (e^{\lambda t} - 1)} \quad (6)$$

Esta solución se llama Logística y tiene forma sigmoidea (la velocidad de crecimiento al inicio y al final es pequeña para aumentar en zonas centrales), es simétrica alrededor del punto de inflexión, y a partir de un punto la tasa de crecimiento disminuye como sucede en la clínica, el tumor llega a un límite de crecimiento [29].

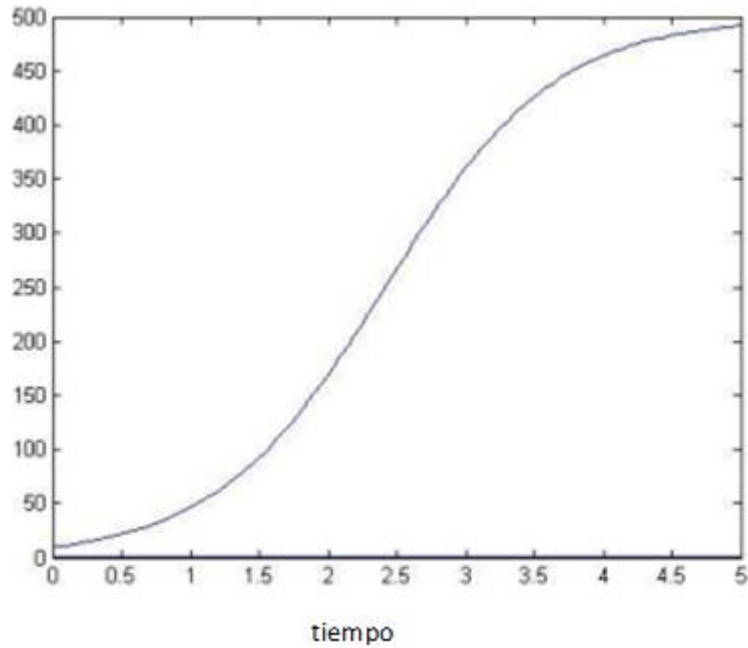


Figura 12 Forma de la curva logística. Fuente:[30]

Otros autores, como Spratt et al. en estudios del cáncer de mama [29], han generalizado la EDO anterior Logística resultando así el Modelo Logístico Generalizado que toma la forma [29]:

$$\frac{dN(t)}{dt} = f(N) = N(t) \cdot F\left(\frac{N}{K}\right) = \lambda N(t) \cdot \left[1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^v\right] \quad (7)$$

con los parámetros reales λ y $v > 0$. Obteniendo la solución analítica [29]:

$$N(t) = \frac{K \cdot N_0}{(N_0^v + (K - N_0^v) \cdot e^{-\lambda v t})^{\frac{1}{v}}} \quad (8)$$

- El siguiente modelo desarrollado fue el **Modelo de Gompertz**, modelo aplicado a tumores en 1960 y que está basado en el modelo de Benjamin Gompertz para estudios demográficos de mortalidad de 1825 [26, 31]. No es más que una variante del Logístico pero con otra función $f()$ distinta, que refleje también la disminución en la velocidad de crecimiento tumoral final. La EDO no lineal toma ahora la forma:

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} = f(N) &= N(t) \cdot F\left(\frac{N}{K}\right) = \mu N(t) \cdot \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) = \\ &= \mu N(t) \cdot \ln K - \mu N(t) \cdot \ln N(t) \end{aligned} \quad (9)$$

El parámetro μ tiene unidades de la inversa del tiempo supone el factor de deceleración y está relacionado con la tasa intrínseca de crecimiento $\mu \cdot \ln K$, y $K = N_{\max}$ es una constante que representa el tamaño máximo del tumor o el número máximo de células tumorales

que pueden darse con los nutrientes disponibles, al igual que en el logístico. Esta EDO da lugar a una curva, que a diferencia de la logística, no es simétrica alrededor del punto de inflexión, sino que se produce en $N=K/e$ y que tiene como ecuación solución:

$$N(t) = K \cdot e^{-e^{\mu \cdot t \cdot \ln\left(\frac{N_0}{K}\right)}} \quad (10)$$

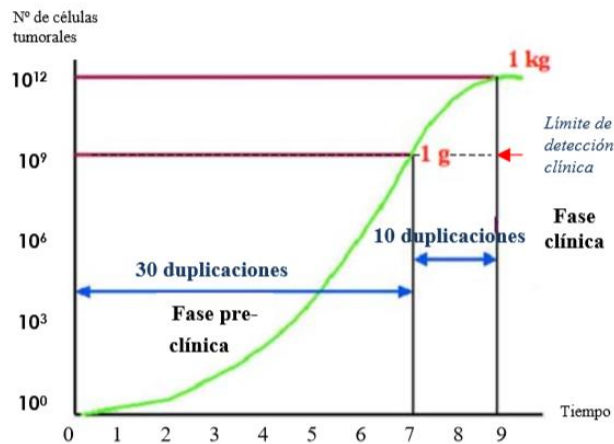


Figura 13 Forma de la curva de Gompertz y las diferentes fases en las que se encuentra un tumor. Fuente: [16]

Este modelo se ajusta correctamente a los datos experimentales y es perfectamente aplicable durante la fase clínica, que es cuando se ha detectado el tumor y la velocidad de crecimiento es alta, con lo que se puede tratar por quimioterapia. Se puede ver la Ecuación de Gompertz como un caso particular de la Logística Generalizada haciendo $v \rightarrow 0$.

Estos tres modelos se han venido utilizando ampliamente en los estudios de crecimiento tumoral, más el de Gompertz y el Logístico, aunque no son los únicos que existen. Sirven de base para otros modelos donde la quimioterapia se tiene en cuenta que serán tratados posteriormente en este mismo trabajo.

Todas las ecuaciones anteriores rigen, exclusivamente, el crecimiento tumoral sin ningún tipo de terapia farmacológica anticáncer. Ahora bien, para tener en cuenta el tratamiento del tumor con fármacos quimioterápicos se pueden seguir principalmente dos estrategias no excluyentes:

- Reducir el número de células tumorales por medio de algún agente citotóxico.
- Minimizar el suministro de nutrientes al tumor.

Esto da lugar a diferentes modelos matemáticos como modificación de los anteriormente expuestos, y se tratarán a continuación.

B. Modelos que consideran tratamiento de quimioterapia

El siguiente paso es considerar la acción de fármacos en la cinética del tumor (farmacodinámica). Se hace la suposición de que el tumor tiene una sensibilidad al fármaco homogénea antes y durante el tratamiento y la misma para todas las células tumorales [33]. Esto se sabe que no es cierto ya que un tumor es sumamente heterogéneo, pero es una primera y necesaria aproximación al problema [33]. Se supone también una población de células tumorales todas con igual tasa de crecimiento en ausencia de migración ni interacción entre ellas [33]. Esto da lugar a **modelos que tienen en cuenta la acción de la quimioterapia:**

- Durante la quimioterapia se asume que los fármacos utilizados indican en la cinética de crecimiento propia del tumor que está modelizada por una ecuación de las vistas en el apartado A. Para tener esto en cuenta es necesario modificar esa ecuación de crecimiento tumoral, habitualmente la de Gompertz, con un término sustractivo que depende de la cantidad de células tumorales presentes [33] y de la concentración del fármaco, con una dependencia tal que a más células tumorales y a más concentración del fármaco más influye el activo farmacológico en la destrucción de células tumorales. Así la EDO modificada y que gobierna el número de células tumorales basada en la de Gompertz será:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu N(t) \cdot \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) - K \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (11)$$

siendo $C(t)$ la concentración de fármaco en el tumor en cada instante en el sitio donde actúa.

Se podría suponer una dependencia no lineal con respecto a la concentración del fármaco a diferencia de lo que se ha considerado, mejorando el modelo pero aumentando la complejidad.

A este modelo con quimioterapia anterior (y a todos los que posteriormente se tratarán en el presente trabajo) se le puede añadir también unas **modificaciones según se tengan en**

cuenta o no determinadas características biológicas y farmacodinámicas, haciéndolos así más aproximados a la situación clínica. Algunas son [33]:

Considerar la acción gatillo de los fármacos (poseen un umbral de concentración mínima C_{min} a partir del cual actúan y si no se llega a él no); para tenerlo en cuenta se puede transformar la ecuación anterior con una función escalón de Heaviside como primera modificación al modelo:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu N(t) \cdot \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) - K \cdot [C(t) - C_{min}] \cdot N(t) \cdot H[C(t) - C_{min}] \quad (12)$$

Considerar la cinética del fármaco; aunque la mayoría de los modelos asumen que la llegada del fármaco es instantánea desde que se administra, se puede establecer otra modificación como mejora, la que considera farmacocinética, o lo que igual, suponiendo que la llegada de la concentración del fármaco también varía con el tiempo y no es instantánea. Así se puede tener varios tipos de administración del fármaco, o bien administración continua o bien en forma de bolo (administración de una gran cantidad en un tiempo relativamente corto, de menos de 30 min) lo que hace que el fármaco no llegue instantáneamente al tumor sino con una dependencia temporal. Como primera aproximación a esta cinética se puede modelizar esta situación con 2 compartimentos, con una EDO cada uno; uno sería el plasma desde donde la droga pasaría al segundo compartimento que sería el tumor después de ser suministrada, dando lugar esta modificación al Modelo de Dinámica-farmacocinética propuesto por Borbolosi y colaboradores (2001) [33]. En él, el plasma tiene una concentración propia $C_1(t)$ de fármaco y el tumor otra concentración $C_2(t)$ con una ecuación de evolución EDO para cada concentración:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -(K_{E1} + K_{12}) \cdot C_1(t) + \frac{u(t)}{V_1} \quad (13)$$

Podemos expresar la concentración del fármaco en el tumor:

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = K_{12} \cdot \frac{V_1}{V_2} \cdot C_1(t) - K_{E2} \cdot C_2(t) \quad (14)$$

El modelo que considera la farmaco-cinética resulta así haciendo $C_2(t)=C(t)$ en la ecuación (12) para usarla junto con las ecuaciones (13) y (14). Además con $C_2(0) = 0$ y con $u(t)$ como la administración intravenosa del fármaco, que puede ser de manera continua (lineal o no, incluso dependiente del tamaño del tumor cosa que este modelo tampoco tiene en cuenta) o discreta, y con V_1 y V_2 el volumen del compartimento 1 y 2

respectivamente, siendo k tasas de eliminación de fármaco: k_{E1} es la eliminación del fármaco cuando está en el plasma, k_{E2} cuando está en el tumor y K_{12} la tasa de transmisión del fármaco del plasma al tumor.

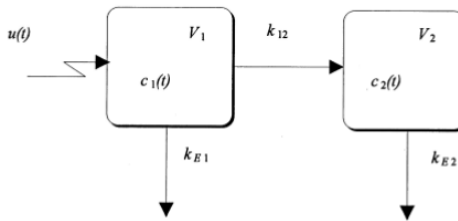


Figura 14 Modelo compartimental de Dinámica Fármaco-cinética. Fuente: [33]

De esta manera el modelo consta de 3 EDO, las ecuaciones (12), (13) y (14) que rigen el crecimiento tumoral considerando la cinética de los fármacos terapéuticos.

Considerar el daño a las células sanas [33]. Finalmente todo esto tiene que estar limitado a una concentración máxima de fármaco en cada suministro de la misma y en el total del tratamiento, para minimizar los daños que se producen también en las células sanas, ya que las drogas anticáncer no solo actúan en las células tumorales sino en todas, con lo que lo siguiente a considerar es esta limitación a la concentración en cada instante en lo que no es el tumor, $C_1(t) \leq C_{max}$, y que para facilitar el trabajo de cálculo se puede escribir de manera discreta:

$$C_1(t_i) \leq C_{max} \quad (15)$$

y en la exposición al fármaco, que también debe estar limitada. Eso se tiene en cuenta con la siguiente ecuación que no es más que limitar el área bajo la curva $C_1(t)$:

$$\int_0^T C_1(t) dt \leq A_{max} \quad (16)$$

Con T el tiempo total en el que se trata al paciente. Barbosoli apuntan más [33], no limitan únicamente la concentración máxima (exposición al fármaco) durante el tiempo en el cual se realiza el tratamiento, sino a mucho tiempo después, ya que la droga permanece activa tiempo después del tratamiento, con lo que la ecuación (16) pasa a tomar la forma [33]:

$$\int_0^{\infty} C_1(t) dt \leq A_{max} \quad (17)$$

Otra opción no estudiada por Barbosoli y colegas para completar el modelo sería considerar la posibilidad de suministrar oralmente el fármaco, pero entonces aparecería otra variable a tener en cuenta que sería la absorción del fármaco.

Considerar el descenso en glóbulos blancos [33]. Como durante el tratamiento las células sanas también son dañadas, en particular las que se dividen rápidamente como ocurre en los glóbulos blancos (leucocitos) [14]. Las células sanguíneas como son los leucocitos se crean en el interior esponjoso de los huesos mayores del cuerpo, en la médula ósea, donde se crean a partir de las células madre [14]. Estas células madre no se reproducen rápidamente con lo que la quimioterapia no les afecta en demasía, pero cuando maduran en alguna de las clases de células sanguíneas estas se pueden encontrar en determinadas fases en las que se dividen con mayor rapidez, es entonces cuando el tratamiento puede afectarles haciendo bajar su número a niveles peligrosos para la salud del paciente en quimioterapia (punto de nadir [34]), con lo que ese tratamiento se reparte en ciclos, entre los cuales se deja tiempo para que el cuerpo del paciente se recupere (salga de ese estado de nadir), aunque también lo hace el tumor que sigue con el crecimiento. Se introduce así en el modelo esta limitación del nivel de glóbulos blancos dando lugar a otra nueva EDO con la que trabajar si la tenemos en cuenta. La variación de la cantidad de leucocitos (en leucocitos por unidad de volumen y unidad de tiempo) durante el tratamiento se representa con la siguiente ecuación que se resuelve numéricamente:

$$\frac{dw(t)}{dt} = r(t) - v \cdot w(t) - \mu \cdot w(t) \cdot C_1(t - \tau) \quad (18)$$

Los dos primeros términos de la ecuación (18) modelizan la tasa de creación de leucocitos $r(t)$ que se supone constante ($r(t) = \text{cte}$) a lo largo del tiempo de tratamiento (se puede suponer también de primer orden, linealmente dependiente de $w(t)$) y de eliminación natural (suponiéndola en este caso de primer orden, aunque se puede suponer con otra dependencia) de los mismos $v \cdot w(t)$, pero con un término $\mu \cdot w(t) \cdot C_1(t - \tau)$ sustractivo que explica la eliminación debida al fármaco citotóxico. En ese término aparece τ como el tiempo de retraso entre la entrada del fármaco citotóxico debido al tiempo de maduración de los leucocitos producidos en la médula ósea, junto con las constantes de linealidad v y μ . El paciente siempre debe encontrarse con unos niveles de leucocitos por encima de un mínimo compatible con la vida. Esto conlleva otra modificación al modelo que se puede expresar de la siguiente forma $w(t) \geq w_{\min}$, que para términos facilidad de computación es mejor escribirlo de manera discreta:

$$w(t_i) \geq w_{\min}, \quad t_i = \tau + i\Delta t \quad (19)$$

O lo que es lo mismo, la concentración de glóbulos blancos siempre debe ser mayor que un valor mínimo para asegurarnos que el paciente no se vea dañado en demasía por el

tratamiento. Para ello se muestrea la cantidad de glóbulos blancos presentes en el paciente durante el tratamiento, teniendo en cuenta que la frecuencia de muestreo siempre debe cumplir el Teorema del muestreo de Nyquist-Shannon con un tiempo de muestreo Δt al menos mayor al doble de la frecuencia en $w(t)$:

$$\Delta t \leq \frac{1}{2(\nu + \mu \cdot C_{max})} \quad (20)$$

Todas estas consideraciones sobre la cantidad de glóbulos blancos nos llevan a la conclusión de que si se tienen en cuenta los glóbulos blancos en el estudio, existirá un límite mínimo en su número y será este el que determine cómo será el tratamiento. Para valores bajos de w_{min} el tratamiento será de una cantidad inicial de fármaco y posteriormente una dosis continua del mismo solo restringida por la C_{max} , de esta manera nunca se llega al límite de w_{min} . Para valores altos de w_{min} lo óptimo es utilizar una dosis inicial máxima de fármaco que asegure un mínimo de glóbulos blancos para después suministrar una dosis que mantenga el nivel de glóbulos blancos en este mínimo necesario, siendo la C_{max} a tener en cuenta los primeros días y en los restantes solo es importante la w_{min} [30], con lo que estos marcan las características del tratamiento.

La farmacocinética y el recuento de glóbulos blancos tratados se puede aplicar a cualquier modelo ya que en todos existen estas limitaciones clínicas, pero no se explicitará para cada uno en el presente trabajo, los mismos razonamientos se pueden aplicar a cada modelo matemático.

Estos modelos vistos en el apartado, con sus correspondientes modificaciones que dan lugar a las distintas EDO dependientes de las células que se tengan en consideración, no tienen en cuenta la dependencia del ciclo celular de los agentes utilizados en quimioterapia. Suponen a todas las células del tumor consideradas en el mismo ciclo y eso no se cumple realmente, sino que estas se encuentran en distintos ciclos y por ello no se obtiene una respuesta homogénea al fármaco si este fuera sensible a una fase celular en concreto, no existiendo este problema si el fármaco actuase en cualquier fase celular. Tampoco tiene en cuenta la resistencia a los fármacos que se observa clínicamente en las terapias del cáncer. Para tener en cuenta estas limitaciones se debe introducir en el modelo las EDO que reflejen estas características.

Aparecen así los siguientes modelos tratados a continuación.

C. Modelos que consideran la resistencia a los fármacos debida a las mutaciones

La **resistencia a la quimioterapia** es conocida desde que se inició este tipo de terapia anticáncer y supone un obstáculo muy significativo en su lucha. La resistencia a estos fármacos surge por dos motivos: es debida a factores propios del organismo, como pobre absorción o un rápido metabolismo que reduzca rápidamente la presencia de la droga, o puede ser debida a las mutaciones que en el proceso de división celular del tumor conlleva una diferente respuesta al fármaco anticáncer, apareciendo finalmente por cualquiera de las dos opciones resistencia a una o varias drogas [9]. Gran parte de los tumores sólidos presentan un crecimiento Gompertziano; cuando adquieren un tamaño grande tienen una gran cantidad de células que son menos sensibles a los fármacos citotóxicos [9]. Goldie y Coldman supusieron que la resistencia a un agente quimioterápico sin exposición previa al mismo aumenta a medida que el tumor crece debido a mutaciones en las replications [9]. Dicha hipótesis condujo a la mejora de los tratamientos con varios fármacos (poliquimioterapia), llevando finalmente a Roger Day en 1986 a proponer un tratamiento secuencial para combinar fármacos [9]. El tratamiento con varios agentes citotóxicos tiene las siguientes ventajas: una disminución de la resistencia propia de las células tumorales, mejora en la eficiencia ya que maximiza la destrucción de células tumorales y previene o retrasa la resistencia a los fármacos [9].

Algunas resistencias en determinados cánceres ya se han podido explicar convenientemente [35], sin embargo en la mayoría aún se debe continuar con los estudios.

Actualmente se sabe que la resistencia a los fármacos quimioterápicos puede ser debida a mutaciones genéticas espontáneas preexistentes al tratamiento o puede surgir durante el tratamiento inducida por el mismo. Puede ser absoluta o relativa (dependiente de la concentración del fármaco) y permanente o temporal [38].

Para explicar esta resistencia es habitual utilizar una aproximación estocástica al fenómeno, involucrando procesos al azar. Fueron los estudios sobre resistencia de bacterias en 1943 de Luria and Delbrück quienes dieron con la idea clave sobre la relación entre resistencia y mutaciones [21]. Más adelante ya en la década de los 80 del siglo pasado, Goldie y Coldman comenzaron estudios relativos a los tumores desde esta

aproximación [21]. Para ello establecieron un modelo donde las células tumorales se reproducían pero apareciendo mutaciones con una probabilidad en cada duplicación. Estudios posteriores, primero considerando una droga citotóxica y después con varias, les llevaron a concluir que la resistencia a un fármaco citotóxico era proporcional al número de células tumorales y a la tasa de mutación y que el tratamiento debería empezar lo antes posible utilizando varias drogas desde que se diagnostica. A principios del siglo XXI varios investigadores desarrollaron también trabajos sobre modelos estocásticos como Iwasa y colegas en 2006 que desarrollaron un modelo que permitía calcular la probabilidad de que se tenga resistencia previa al tratamiento [36], o como Komarova, también en ese mismo año, estudiando estocásticamente la resistencia del cáncer durante el tratamiento con varios fármacos [37]. Mediante todos estos estudios se ha podido comprobar cuántas drogas son necesarias utilizar y cómo aplicarlas en la quimioterapia de algunos cánceres (como leucemia mieloide crónica) desde un punto de vista probabilístico.

No obstante también existen modelos deterministas basados en EDO para explicar la resistencia a las drogas. Para ello se trabaja con un número determinado de EDO según los tipos de células considerados, dejando de lado una de las primeras premisas en el estudio de los tumores y suponiendo así el tumor heterogéneo. Como el primer modelo, el desarrollado por Birkhead y colegas en 1987 que trabajaron con 4 EDO, una ecuación para las células sensibles al fármaco, otra para las resistentes, otra para las que están proliferando y otra finalmente para las que no. Con este modelo pudieron comparar distintos tratamientos para el cáncer de mama [39].

A destacar el modelo de Panetta en 1996 que trabaja con solo dos EDO no acopladas [38], una EDO para las células sensibles en un compartimento basadas en el crecimiento exponencial frenado por los fármacos citotóxicos:

$$\frac{dx(t)}{dt} = [r_1 - d_1(t)] \cdot x \quad (21)$$

y para el otro compartimento, el de células resistentes inducidas otra:

$$\frac{dy(t)}{dt} = b_1 \cdot d_1(t) \cdot x + [r_2 - d_2(t)] \cdot y \quad (22)$$

Siendo r_1 y r_2 las tasas de crecimiento, $d_1(t)$ y $d_2(t)$ unas funciones periódicas que representan la tasa de células eliminadas por los fármacos y $0 \leq b_1 \leq 1$ un parámetro que explica la tasa de mutación que lleva a una célula sensible a hacerse resistente a la quimioterapia y que depende del tipo de cáncer.

Al no estar las ecuaciones acopladas se puede resolver primero el compartimento de células sensibles y con él conseguir resolver el de células resistentes inducidas. Es un modelo simple, en el que la principal dificultad está en medir los parámetros dosis, periodicidad, tasa de inducción de resistencia a fármacos y tasa de crecimiento celular. Panetta consigue con este modelo estudiar distintos tipos de terapias de administración de fármacos, desde la terapia pulsada (efectos de las drogas instantáneos) a la continua que le llevó al mejor conocimiento de la cinética de la quimioterapia y con ello determinar las mejores combinaciones para optimizar los tratamientos de quimioterapia reduciendo así el número de análisis clínicos de ensayo-error [38].

También posteriormente Tomasetti y Levy en 2009 [39] se han aproximado al problema de una forma similar para estudiar la acción de varias drogas conjuntas, entre otros diferentes estudios de autores que utilizan EDO que consiguen modelizar la resistencia a la quimioterapia, obteniendo resultados similares a los más complejos modelos estocásticos.

Las limitaciones a estos modelos en lo referente a su forma estructural (dependencias de orden superior al primero) son que no tienen en cuenta la resistencia cruzada a los fármacos (la resistencia a uno puede llevar a la resistencia parcial a otro). Ni tienen en cuenta las retromutaciones, o lo que es lo mismo la posibilidad de volver a mutar a un tipo de célula en un estado que ya había pasado, ni que las tasas de muerte inducida pueden ser variables en el tiempo. Se centran en las resistencias inducidas únicamente.

No consideran tampoco suficientemente el microambiente alrededor del cáncer, como es la heterogeneidad de la concentración de la droga o incluso que las células del tumor pueden presentar diferentes tasas metabólicas del fármaco.

Aunque la gran limitación es la dificultad de conseguir valores adecuados para los coeficientes que entran en juego en las ecuaciones utilizadas en el modelo.

D. Modelos que consideran la quimioterapia, la inmunoterapia y la inmunorrespuesta.

Los primeros modelos desarrollados solo tenían en cuenta la acción de los fármacos, más adelante aparecieron modelos que tenían en cuenta también la acción del propio sistema inmunitario del paciente. Este sistema juega un importante papel en el cáncer [40] y se ha demostrado, tanto en laboratorio como clínicamente, mediante diversos experimentos.

La **inclusión del sistema inmunitario en los modelos** explica fenómenos clínicos observados como son las oscilaciones en el tamaño del tumor [40] y la latencia del tumor, entre otros [41]. Algunos autores como Sotolongo et al. han estudiado la influencia del sistema inmunitario en la modelización de crecimiento tumoral [42].

Para modelizar esta situación se trabaja con una ecuación diferencial ordinaria EDO acoplada para cada tipo de célula considerada (las tumorales y las inmunitarias) así como para la concentración de la droga (o drogas si se utilizan varios fármacos combinados). Se suele suponer un crecimiento tumoral Logístico o de Gompertz en ausencia de inmunorrespuesta además de un decaimiento exponencial de la droga en el paciente, así mismo se supone que las células inmunológicas destruyen las células tumorales hasta que se inactivan. Se establecen los parámetros de las ecuaciones según el tipo de cáncer y el paciente como en los demás modelos [43].

Varios modelos matemáticos han venido considerado la inmunoterapia, empezando por el de Kirnschner y Panetta [44] en 1998, trabajando con 3 EDO.

Para ello supusieron un escenario en el que la quimioterapia actúa conjuntamente con la inmunoterapia y con la inmunorrespuesta del propio cuerpo, utilizando la proteína factor de crecimiento de las células-T, componente de las citoquinas del sistema inmune IL-2 (interleucina 2), que lucha naturalmente contra las células tumorales.

$$\frac{dE}{dt} = c \cdot T - \mu_2 \cdot E + \frac{p_1 \cdot I_L \cdot E}{g_1 + I_L} + S_1 \quad (23)$$

La ecuación (23) da cuenta de la tasa de variación de células efectoras (que actúan contra el tumor en respuesta al estímulo que este crea, células activas del sistema inmunitario que son citotóxicas para el tumor) con el primer sumando, que es proporcional a la cantidad de células tumorales, siendo c un parámetro que regula el efecto antigénico del tumor (la propia presencia del tumor genera inmunorrespuesta natural para destruirlo), el tercero que da cuenta a la estimulación por parte de las IL-2 y el último término el que da cuenta de la administración externa de células efectoras por inmunoterapia (como administración de células inmunitarias) y el término sustractivo explica la vida activa que tienen las células efectoras (vida media de $1/\mu_2$ días).

La EDO de la tasa de variación del número de células tumorales representada en la ecuación (24) consta de dos términos, uno aditivo con $r_2(T) = k$ una constante si el modelo se basa en el de crecimiento exponencial o una función que por ejemplo tomaría la forma $r_2(T) = r_2 \cdot (1 - b \cdot T)$ si se basase en el crecimiento Logístico, y otro término

sustractivo que da cuenta de la interacción con las células efectoras con una velocidad a

$$\frac{dT}{dt} = r_2(T) \cdot T - \frac{a \cdot T \cdot E}{g_2 + T} \quad (24)$$

La EDO de la tasa de variación del número de células IL-2 representada en la ecuación (25) consta de 3 términos, el primero aditivo el tercero también aditivo que representa la entrada externa por administración de IL-2, y otro sustractivo que da cuenta de cómo se degradan las proteínas IL-2, resultando así:

$$\frac{dI_L}{dt} = \frac{p_2 \cdot T \cdot E}{g_3 + T} - \mu_3 \cdot I_L + S_2 \quad (25)$$

Siendo I_L la concentración de IL-2, T la concentración de células tumorales, E el número de células efectoras (como las células T o las macrófagas) y los demás parámetros que regulan las interacciones entre las variables de estado. Con las condiciones iniciales $E(0)=E_0$, $T(0)=T_0$ y $I_L(0)=I_{L0}$.

Estudios posteriores de De Pillis y colegas en 2006 [45], de Isaeva y colegas en 2007 [41] y más tarde Mamat y colegas [43] que modificaron en 2013 los anteriores modelos de De Pillis e Isaeva lograron trabajar con más variables, añadiendo cada vez más a medida que se iba conociendo mejor el proceso de inmunorrespuesta frente al cáncer, pudiendo considerar por ello cada vez más tipos de células inmunitarias que entran en juego en el proceso y no solamente IL-2 como el modelo tratado por Kirnschner y Panetta, aumentando así la complejidad para un mejor ajuste a la clínica.

Con todos estos modelos se han podido reproducir observaciones clínicas como estado latente del tumor, oscilaciones en su tamaño y regresión espontánea del tamaño tumoral que no se podían explicar sin considerar la inmunorrespuesta. Las restricciones a este tipo de modelo es que suelen incluir alguno de los tipos de células inmunitarias únicamente y no todas (Células T, Células NK...), además de los valores de los parámetros usados que no se conocen con la suficiente precisión. Tampoco consideran estos modelos células tumorales en fase quiescente (G0 o de reposo). A destacar que la complejidad de los modelos aumenta cuanto más situaciones se consideren en ellos. De esta manera más parámetros entran en juego, con la dificultad que implica su determinación para incluirlos en las ecuaciones.

E. Modelos que consideran la fases celulares y la inmunorrespuesta en la quimioterapia

Muchos de los fármacos que se utilizan en quimioterapia son específicos de una fase del ciclo celular (como el Paclitaxel entre otros), estos solamente actúan si la célula se encuentra en esa parte del ciclo determinada. La manera de proceder con ellos es la siguiente: se administra un fármaco que sincroniza todas las células para que se encuentren en el misma fase celular, se bloquea el ciclo interfiriendo la mitosis, con lo que se detiene la proliferación, dejando al sistema inmunitario actuar ya que este es capaz de reconocer a las células tumorales para posteriormente introducir otro fármaco en este caso citotóxico que actúe en esa parte del ciclo determinada [46].

Se puede utilizar para la aproximación matemática al problema un modelo compartimental que logre modelizar la quimioterapia describiendo las diferentes fases del ciclo celular tumoral y la inmunorrespuesta. Los modelos comienzan teniendo en cuenta solo dos compartimentos (fases G0, G1 y S en uno, y G2 y M en otro, por ejemplo) bajo un solo tipo de droga citotóxica y primeramente sin considerar la inmunorrespuesta, para pasar a aumentar su complejidad considerando varios compartimentos, uso de multidrogas, teniendo en cuenta la respuesta del sistema inmunitario o incluso subdividiendo los compartimentos en otros que tengan los dos grupos de células que pueden existir (resistentes al fármaco o sensibles a él).

El modelo presentado en este trabajo, desarrollado por Liu y colegas [46], consiste en una serie de ecuaciones diferenciales ordinarias EDO acopladas para las células tumorales en cada fase celular tenida en cuenta (x para el número de células en interfase (fases G1, S y G2), y para el número de células en fase mitótica M, z para el número de células en fase quiescente G0), para la cantidad de linfocitos (L) y para el fármaco citotóxico (u) trabajando así con 5 compartimentos. Suponen en este modelo que las células inmunitarias actúan en cualquier fase celular considerada y que la droga solamente actúa en la fase mitótica y decayendo exponencialmente en el tiempo.

La primera ecuación (26) para el número de células tumorales $x(t)$ en la interfase consta de un término aditivo $\alpha_3 \cdot z(t)$ que son las células tumorales que entran desde la fase quiescente en la interfase, otro sustractivo $\alpha_1 \cdot x(t)$ que da cuenta de las células que pasan a la fase mitótica, otro también sustractivo $\delta_1 \cdot x(t)$ que refleja la muerte espontánea de

las células tumorales en esta interfase y por último el término $k_1 \cdot L(t) \cdot x(t)$ que muestra la destrucción debida a los linfocitos y que es proporcional a su número:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot z(t) - \alpha_1 \cdot x(t) - \delta_1 \cdot x(t) - k_1 \cdot L(t) \cdot x(t) \quad (26)$$

De igual forma para las células tumorales en fase mitótica resulta una ecuación (27) con un término aditivo con un tiempo de retardo τ que es el tiempo en el que las células tumorales se encuentran en la interfase (unos 2 días [46]) y que refleja la llegada de células tumorales desde la interfase a la fase mitótica, otros sustractivos similares a los de la ecuación (26) anterior pero ahora con otro sustractivo que da cuenta de la disminución exponencial de células tumorales en fase mitótica debido a la quimioterapia:

$$\frac{dy(t)}{dt} = \alpha_1 \cdot x(t - \tau) - \alpha_2 \cdot y(t) - \delta_2 \cdot y(t) - k_2 \cdot L(t) \cdot y(t) - k_4 \cdot (1 - e^{-k_5 \cdot u(t)}) \cdot y(t) \quad (27)$$

La ecuación (28) para las células tumorales en fase quiescente G0 consta también de varios términos, uno aditivo que refleja las células que llegan después de sufrir mitosis, y otros sustractivos, el primero $\alpha_3 \cdot z(t)$ que da cuenta de las células que abandonan la fase quiescente para entrar la fase activa, y los demás similares a los de la ecuación (26):

$$\frac{dz(t)}{dt} = 2 \cdot \alpha_2 \cdot y(t) - \alpha_3 \cdot z(t) - \delta_3 \cdot z(t) - k_3 \cdot L(t) \cdot z(t) \quad (28)$$

Para los linfocitos resulta la ecuación (29) que posee dos términos aditivos, uno constante K que es la tasa a la que se crean linfocitos en ausencia de células tumorales y otro que refleja la creación no lineal de linfocitos debido al estímulo de las células tumorales en cualquier fase suponiéndolo que sigue la ley de Michael-Menten. Además de otros términos sustractivos debido a la muerte natural de linfocitos $\delta_4 \cdot L(t)$, a disminución de linfocitos por combinarse con las células tumorales en cualquier fase $(c_1 \cdot x(t) + c_2 \cdot y(t) + c_3 \cdot z(t)) \cdot L(t)$ y el último debido a la destrucción de linfocitos por la droga usada en la quimioterapia que como hemos señalado anteriormente también los destruye:

$$\frac{dL(t)}{dt} = K + \frac{\rho \cdot (x(t) + y(t) + z(t))^n}{a + (x(t) + y(t) + z(t))^n} \cdot L(t) - \delta_4 \cdot L(t) - (c_1 \cdot x(t) + c_2 \cdot y(t) + c_3 \cdot z(t)) \cdot L(t) - k_6 \cdot (1 - e^{-k_7 \cdot u(t)}) \cdot L(t) \quad (29)$$

Por último la ecuación (39) del fármaco utilizado en la quimioterapia suponiéndolo que disminuye su concentración de forma exponencial:

$$\frac{du(t)}{dt} = -\gamma \cdot u(t) \quad (30)$$

con los parámetros compartimentales α_i que son las tasas con las que las células tumorales entran y salen desde y hacia cada fase, δ_i las tasas de destrucción natural de células tumorales en cada fase, k_i la tasa de destrucción por linfocitos y por las drogas citotóxicas de la quimioterapia, y con γ como la constante de decaimiento de la droga citotóxica. Con todos los parámetros constantes positivos, y una dependencia de los parámetros a , ρ y n con el tipo de cáncer considerado. Estos 23 parámetros de los que consta el modelo deben ser ajustados comparando el modelo con la realidad.

Se demuestra que el número de parámetros utilizados va en aumento conforme va aumentando la complejidad de los modelos, creciendo con ello la dificultad para determinar los valores que mejor ajusten cada modelo.

Este modelo en particular les sirvió también para comprobar las condiciones en las que el sistema inmunitario puede acabar con el cáncer sin ayuda de quimioterapia.

Las limitaciones a este tipo de modelo son que los tiempos de transición entre fases realmente son dependientes también de la droga presente, que los tiempos de las fases no son deterministas sino estocásticos, con lo que no son fijos. El modelo solo considera además fármacos que actúan en la fase mitótica con lo que no es aplicable para cualquier tipo de fármaco utilizado en quimioterapia. Tampoco el modelo presentado considera la resistencia a los fármacos, a diferencia de otros estudios como los de Ledzewicz y Schättler en 2002 [47], que se tendría que representar como unos compartimentos extra que subdividan los ciclos para tener en cuenta a las células resistentes a los fármacos, como sí hicieron posteriormente en 2003 ellos mismos junto con Swierniak [48].

Se puede, por lo tanto, seguir completando el modelo hasta considerar n compartimentos, con la administración de m drogas. Es lo que hicieron Kimmel, Swierniak y colaboradores [49], que han llegado a considerar un número de compartimentos solo limitado por la potencia de cálculo de las computadoras, dentro del estudio de resistencia de los tumores a los fármacos anticáncer. Para ello trabajan con una EDO para cada enésimo compartimento considerado, con una ecuación de la forma:

$$\frac{dX(t)}{dt} = (A + \sum_{i=1}^m u_i B_i) X(t) \quad (31)$$

Siendo n el número de compartimentos a considerar, m el número de fármacos usados en la quimioterapia y con $X(0)=X_0$ el número de células cancerosas iniciales, X_j en número de ellas en un determinado compartimento y u_i la dosis administrada. A y B_i son matrices de tamaño $n \times n$ con valores que modelizan el tiempo de tránsito entre compartimentos.

Con esta aproximación han podido estudiar el papel de la amplificación de genes (aumento del número de copias de un gen, situación muy común en el proceso canceroso [2]) en la resistencia del cáncer a los fármacos logrando resultados que no se pueden conseguir con modelos con compartimentos finitos. Con estos modelos n -compartimentales se han conseguido establecer protocolos más eficaces para tratamiento oncológico.

Posteriormente incluso se puede mejorar el modelo considerando que en cada compartimento haya varios tipos de células, unas resistentes a los fármacos y otras sensibles, junto con la acción del sistema inmunitario y/o considerando quimioterapia multifarmacológica podría ajustar mejor a la realidad [49].

F. Modelos que consideran el proceso de angiogénesis para su tratamiento con fármacos antiangiogénicos

Inicialmente los tumores sólidos son avasculares, únicamente cuando tienen entre 1-3mm de diámetro generan vasos sanguíneos nuevos que les aportan nutrientes y oxígeno, necesarios cuando por tamaño del tumor, este necesite mayor suministro energético y mejores vías de eliminación de productos de desecho [50]. Este proceso se denomina angiogénesis y es el siguiente paso a considerar en la modelización de tumores [51]. Los nuevos vasos son generados por proteínas inductoras (principalmente factor del crecimiento endotelial vascular VEGF y factor del crecimiento de fibroblastos básico FGF-2) [50] que se producen cuando las células tumorales sufren hipoxia, difundándose desde el tumor hacia los vasos sanguíneos existentes cercanos, iniciando así un proceso de proliferación y migración de células endoteliales desde los vasos primarios hasta el tumor, y que termina dando lugar a vascularización nueva muy irregular e interconectada, que dificulta enormemente la llegada al tumor de los fármacos utilizados en la quimioterapia. Esto supone la adquisición de la capacidad de invasión de tejidos por parte del tumor, momento clave en los estadios tumorales.

Un tumor que no ha llegado al proceso de angiogénesis se supone controlable y su completa cura se puede hacer extirpándolo, si ya se ha producido y se ha diseminado su tratamiento deberá ser generalmente por quimioterapia.

La asociación entre el crecimiento de tumores sólidos y la angiogénesis se ha venido estudiando desde principio de los años 70 del siglo XX (Folkman, 1971) [50] siendo actualmente un fuerte campo de estudio, donde la angiogénesis y el flujo de nutrientes por las redes vasculares toman una importancia clave.

La creación de vasos sanguíneos nuevos se puede inhibir mediante fármacos antiangiogénicos, que se deben tener en consideración en las EDO que modelicen el proceso.

Los modelos que tienen en cuenta la angiogénesis se pueden agrupar en dos distintas aproximaciones al estudio [52]: por una parte los modelos celulares que se basan en los procesos biológicos basados en EDP que consiguen modelizar el sistema puramente mecánico junto con los fenómenos de difusión y transporte de nutrientes, y por otra los modelos poblacionales basados en EDO donde se estudia el tumor como un conjunto de células en crecimiento, como sucede en el modelo de Folkman que simularon el proceso de angiogénesis de esta manera.

Para modelizar el efecto en el crecimiento tumoral del **tratamiento antiangiogénico en ausencia de quimioterapia** mediante EDO se pueden definir dos compartimentos, como hizo Hahnfeldt et al. y más tarde Folkman et al. [51], uno que representa al volumen tumoral $p(t)$ que se consigue modificando la expresión de Gompertz sustituyendo la disponibilidad de nutrientes fija (constante K) por otra variable $q(t)$ dependiente del sistema vascular, y otro compartimento que representa la variación temporal de esa capacidad de suministro del sistema vascular $q(t)$. Se establece la hipótesis de que el crecimiento tumoral es directamente proporcional a la vascularización y que el tamaño del tumor está limitado por la disponibilidad máxima de nutrientes que pueda el entorno aportar (capacidad de suministro del entorno).

En general las distintas aproximaciones al problema modelizan la evolución temporal de las células tumorales mediante una expresión de la siguiente forma:

$$\frac{dp}{dt} = \varepsilon p(t) F\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) \quad (32)$$

con $F : (0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}$ función decreciente, suave, continua, derivable y que cumpla $F(1)=0$, y donde $p(t)$ es el volumen tumoral en el instante t y $q(t)$ es la capacidad de suministro de nutrientes del sistema vascular (tamaño máximo del tumor potencialmente sostenible por la vascularización en el tiempo t) [52].

Una de las funciones F que se puede utilizar para representar el crecimiento tumoral en el primer compartimento según autores es:

$$\frac{dp}{dt} = -\varepsilon p(t) \cdot \ln\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) \quad (33)$$

con la que trabaja d'Onofrio [52]. Pero ésta no es la única forma de la función F existente para modelizar el problema, sino que existen otras ecuaciones propuestas alternativas a la anterior según otros autores, como la siguiente Logística [52]:

$$\frac{dp}{dt} = \varepsilon p(t) \cdot \left[1 - \left(\frac{p(t)}{q(t)}\right)^v\right] \quad (34)$$

con $v \in (0,1)$.

El segundo compartimento se modeliza la capacidad de suministro de nutrientes, ahora ya no es constante sino que es dependiente del tiempo. Se representa con otra EDO que tenga los términos necesarios para incorporar las principales características del proceso angiogénico. En ella se modeliza mediante distintos factores, uno estimulador (aditivo) y otros inhibidores (sustractivos) de vasos sanguíneos:

$$\frac{dq}{dt} = b \cdot p(t) - I(p(t)) \cdot q(t) - \mu \cdot q(t) - \gamma \cdot u(t) \cdot q(t) \quad (35)$$

Siendo b, d, μ y γ parámetros positivos, con $I()$ función positiva, continua y creciente que satisface $I(0)=0$. El término aditivo $b \cdot p(t)$ da cuenta del aumento de vasos debidos a la estimulación del tumor, y los sustractivos, $I(p(t)) \cdot q(t)$ explica la reducción debida al efecto antiangiogénico endógeno, $\mu \cdot q(t)$ es el término de pérdida de vasos espontánea y el término $\gamma \cdot u(t) \cdot q(t)$ es el debido al efecto del fármaco antiangiogénico $u(t)$.

Folkman et al. proponen una forma concreta para explicar el efecto endógeno antiangiogénico $I(p(t))= d \cdot p(t)^{\frac{2}{3}}$ [51]. El tumor después de abandonar el estado avascular logra crear vasos sanguíneos estimulando el endotelio, consiguiendo crecer rápidamente, cuando tiene un tamaño grande el término $d \cdot p(t)^{\frac{2}{3}} \cdot q(t)$ comienza a tomar más importancia y la velocidad de neovascularización disminuye. Al final la capacidad de suministro vía vasos sanguíneos $q(t)$ llega a un límite impidiendo crecer al tumor

eternamente consiguiendo explicar el tamaño máximo tumoral que se observa clínicamente sin tratamiento ajustando el modelo a la clínica [27].

La última EDO se puede modificar para incorporar la acción de drogas citostáticas con una función moduladora, decreciente, positiva y continua $\theta()$, de crecimiento de vasos nuevos que regule ese crecimiento dependiente de la concentración de la droga citostática $w(t)$. Con ello la anterior ecuación toma la forma general:

$$\frac{dq}{dt} = b \cdot \theta(w(t)) \cdot p(t) - I(p(t)) \cdot q(t) - \mu \cdot q(t) - \gamma \cdot u(t) \cdot q(t) \quad (36)$$

donde $w(t)$ es la concentración del fármaco citostático inhibidor. Con este modelo se ha podido comprobar que, a diferencia de las drogas citóxicas, las antiangiogénicas funcionan mejor cuando se utilizan en bajas dosis y con mayor frecuencia [53].

Se observa así que en ausencia de quimioterapia y usando una modelización con dos compartimentos con una EDO por cada para considerar el tumor y los vasos sanguíneos creados, se consigue explicar mejor el descenso en la velocidad de crecimiento tumoral y el menor límite de crecimiento que usando únicamente una EDO sin tener en cuenta la angiogénesis. Se pueden mejorar estos modelos añadiendo un término sustractivo que explique la apoptosis de las células endoteliales que dependa de $q(t)$ o modificando la forma de los términos sustractivos (por ejemplo considerando otra forma para la función $I(p(t))$) que mejoren los resultados cuando se contrastan con la realidad clínica.

Mediante estos modelos se pueden comparar los resultados a diversos tratamientos antiangiogénicos y elegir el más conveniente para el paciente. La parte negativa de utilizar antiangiogénicos como se ha señalado es que también se reduce la vía de entrada del agente citotóxico en el tumor.

Estos estudios conducen a los trabajos más completos en los que se tiene en consideración además de la angiogénesis la quimioterapia. Se verá a continuación.

G. Modelos que consideran el tratamiento antiangiogénico junto con quimioterapia

Normalmente la terapia antiangiogénica se utiliza combinada con la quimioterapia. Para tener en cuenta el **tratamiento quimioterapéutico además de los procesos antiangiogénicos** anteriormente considerados, se debe modificar la ecuación (32) que modeliza el tamaño del tumor, con un término sustractivo $\varphi \cdot v(t) \cdot p(t)$ que represente la destrucción de células cancerosas debidas al efecto citotóxico del fármaco usado en quimioterapia $v(t)$, y la ecuación (36) con otro igualmente sustractivo $\eta \cdot v(t) \cdot p(t)$ que represente también la destrucción de vasos sanguíneos por la droga citostática (como sucede con la ciclofosfamida [52]), quedando de esta manera las siguientes EDO para cada compartimento que constituyen el Modelo de d'Onofrio [52]:

$$\frac{dp}{dt} = \varepsilon p(t) F\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) - \varphi \cdot v(t) \cdot p(t) \quad (37)$$

$$\frac{dq}{dt} = b \cdot \theta(w(t)) \cdot p(t) - I(p(t)) \cdot q(t) - \mu \cdot q(t) - \gamma \cdot u(t) \cdot q(t) - \eta \cdot v(t) \cdot p(t) \quad (38)$$

Siendo $v(t)$ la concentración de la droga utilizada en el tratamiento de quimioterapia y los parámetros $0 < \eta < \varphi$ reflejando que esa acción de la droga es menor en el compartimento $q(t)$. $F\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right)$ es una función que refleja el crecimiento tumoral como las tratadas de ejemplo en las ecuaciones (33) y (34).

Podemos suponer para simplificar que $u(t) = v(t)$, con lo que transformamos la combinación de quimioterapia y antiangiogénicos en solamente quimioterapia que tiene efectos en la creación de vasos nuevos, como se observa en la clínica, pero trabajando con dos compartimentos, teniendo en cuenta además del tumor a los vasos sanguíneos que le suministran energía y nutrientes [52].

En estos modelos todavía no se tiene en cuenta las posibles influencias (sinergias) que pueden tener entre sí los fármacos citotóxicos con los antiangiogénicos. Esto se conseguiría transformando los parámetros en funciones dependientes de $q(t)$, aumentando la complejidad del estudio al convertirse en dependencias no lineales. Tampoco se tiene en cuenta que cuando la droga antiangiogénica actúa reduciendo los vasos sanguíneos que nutren al tumor, también reduce la entrada de droga citotóxica.

H. Modelos que consideran el carácter caótico del proceso tumoral

Aunque la aproximación determinista, bien discreta o bien continua, representada por EDO o EDP, es relativamente simple y predice varios fenómenos biológicos, no consigue predecir todos. Parece ser necesario tener en cuenta el **carácter aleatorio del crecimiento tumoral** para explicarlos.

Entre otros Ferrante en 2000 [54] y más tarde Lo [55] propusieron una aproximación híbrida al crecimiento tumoral basado en la ley de Gompertz, suponiendo que las condiciones ambientales inducen fluctuaciones en la tasa de crecimiento intrínseco tumoral α (ver ecuación (39)), de forma similar a lo que ocurre en un proceso de ruido Gaussiano.

La ecuación determinista para el crecimiento sin tratamiento de quimioterapia según la ecuación (9) que es la que corresponde al crecimiento tumoral según Gompertz es:

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &= \mu N(t) \cdot \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) = \mu N(t) \cdot \ln K - \mu N(t) \cdot \ln N(t) = \\ &= \alpha \cdot N(t) - \beta \cdot N(t) \cdot \ln N(t) \end{aligned} \quad (39)$$

Que añadiendo un componente estocástico considerando que hay una fluctuación en los parámetros se transforma la ecuación anterior (39) en:

$$\frac{dN(t)}{dt} = (\alpha + \delta \cdot \varepsilon(t)) \cdot N(t) - \beta \cdot N(t) \cdot \ln N(t) = \theta(t) \cdot N(t) - \beta \cdot N(t) \cdot \ln N(t) \quad (40)$$

convirtiéndola así en una ecuación híbrida (40) (determinista pero con componentes estocásticos), con α el valor promedio de $\theta(t)$ y con $\delta > 0$ como un coeficiente de difusión y $\varepsilon(t)$ un ruido gaussiano.

También existen otras aproximaciones al problema suponiendo la beta siguiendo una distribución normal o siguiendo una distribución uniforme.

Posteriormente se le añade a la ecuación (40) el tratamiento de quimioterapia con el término $u(t)$ correspondiente siguiendo el mismo razonamiento expuesto en el apartados anteriores.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se ha visto en el trabajo cómo se consigue modelizar matemáticamente el tratamiento de quimioterapia para un tumor sólido mediante una aproximación con ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), dando lugar a modelos completamente deterministas, mecánicos y poblacionales, salvo cuando se toma una aproximación al problema híbrida en los que la probabilidad se introduce en las ecuaciones.

Estas diferentes ecuaciones con las que se trabaja tratan de simular lo más precisamente posible los complejos procesos que suceden en un tumor cuando se le trata un tumor con quimioterapia, debiendo haber una correspondencia entre lo que las ecuaciones matemáticas reflejan y los datos clínicos para que estas sean válidas.

Todas las EDO tratadas tienen una forma similar, se basan en alguna ecuación que refleje el crecimiento tumoral libre de tratamientos, estas son los modelos más básicos de crecimiento tumoral sin quimioterapia (el exponencial, el de Gompertz o el Logístico), pero añadiendo en ellas términos sustractivos y aditivos que tengan en cuenta los diferentes procesos estudiados y sus relaciones fundamentales. En ellas aparecen parámetros que modulan estos términos, teniendo estos unos valores que se calculan ajustándolos con datos clínicos y son distintos según tipo de cáncer y paciente.

Estos modelos matemáticos fundamentalmente forman un sistema de EDO de la forma $dx/dt=f(x(t))$, con x la variable de estado compuesta por los fenómenos más importantes que describan ese proceso tumoral a estudiar junto con sus interacciones más relevantes.

Si el tumor se considera homogéneo se utilizan EDO no lineales, basadas en el crecimiento de Gompertz o en el Logístico modificadas con estos términos añadidos. En cambio si se quiere tener en cuenta la heterogeneidad del tumor en cuanto a que esté formado por distintos tipos de células, según se tenga en cuenta las diferentes fases en las que las células tumorales se encuentran, o según la resistencia o sensibilidad a los fármacos utilizados en el tratamiento, o según se considere o no en el proceso tumoral la creación de vasos sanguíneos, se utilizan EDO lineales, basadas en el crecimiento exponencial pero con algunos términos modulados por parámetros que se les añade por el razonamiento anteriormente expuesto.

No tienen en cuenta ninguno de los modelos expuestos en este trabajo la poliquimioterapia, la planificación de la temporalización de fármacos (si es mejor primero la droga A y luego el B o al revés), ni la manera de administrar el fármaco (continua, bolo...), ni las posibles sinergias entre los fármacos usados en los diferentes tratamientos expuestos en el trabajo.

Todos los modelos basados en EDO poseen ecuaciones con una serie de parámetros, unos con mayor efecto que otros en cada modelo [56]. Algunos de ellos se conocen por estudios clínicos in vitro o in vivo, otros se deben estimar para establecer y validar el modelo. El conjunto de valores iniciales de las variables de las EDO y de estos parámetros forman de esta manera un vector que hay que determinar por medio de la observación parcial del sistema que modelan, ajustando el modelo a los datos experimentales mediante alguna técnica matemática de las que se conoce (mínimos cuadrados, splines cúbicos, métodos numéricos basados en Runge-Kutta, inferencia Bayesiana, etc) [57][58]. Esto tiene una gran dificultad ya que los modelos más completos poseen un gran número de parámetros de los que dependen.

Mediante estos modelos se ha logrado explicar la acción de los fármacos utilizados en la quimioterapia, el proceso angiogénico y la resistencia a los fármacos, pero ninguno de los tratados en el presente trabajo considera la migración de células a tejidos ya que no se puede modelizar esto con EDO, con lo que no dan explicación a la metástasis. Tampoco dan explicación a la forma que adquiere el tumor en su crecimiento, importante al crecer dentro de un órgano y comprimirlo. Para ello se puede recurrir a otras aproximaciones matemáticas distintas a las EDO y que sí pueden representar variación espacial explicando la migración de células así como también cambios en la forma del tumor.

CONCLUSIÓN

La gran variedad de enfermedades que es el cáncer y su complejidad necesita de un ataque multidisciplinar, siendo en los últimos años cuando la aproximación matemática al problema se ha visto incrementada.

Aunque los ensayos clínicos suponen la más precisa y eficiente forma de establecer los planes terapéuticos en quimioterapia, estos están limitados por sus altos costes, largo tiempo de espera para evaluarlos y la dificultad de realizar test múltiples, de ahí la necesidad de utilizar modelos matemáticos que permiten acortar plazos, reducir costes sin menoscabo de la eficacia en los tratamientos.

Pero complejidad de la modelización del crecimiento tumoral, y en particular de los modelos usados para la quimioterapia, supone un gran desafío debido a la dificultad que conlleva el modelizar la acción de los fármacos, ya que su entendimiento es aún incompleto, sobre todo en la acción conjunta de los mismos y sus sinergias. Para ello se emplean diferentes metodologías, pero independientemente de la usada, se aúna el enfoque experimental con el teórico.

Los modelos matemáticos usados deben considerar todas las variables biológicas de las que dependen y tener en cuenta las restricciones inherentes a la administración de fármacos para quimioterapia. Cuantas más variables se consideren en la construcción del modelo, más se aproximará a la realidad de la dinámica tumoral. En todos los modelos se utilizan expresiones matemáticas con una dependencia muy sensible a parámetros que hay que determinar para cada tipo de cáncer y para cada paciente. Con ello se mejoran las terapias, se consiguen adaptarlas mejor al paciente, así como se consigue extraer información importante para posibles modificaciones en la terapia que optimicen los resultados y reduzcan los costes, siempre sin detrimento de la calidad de los tratamientos.

Es importante conocer cómo son los modelos más sencillos ya que sirven como base de los más complejos. Son los modelos macroscópicos basados en EDO los que debido a su sencillez matemática más se han venido utilizando en la modelización matemática del cáncer.

En estos modelos se tienen en cuenta la obtención de nutrientes y energía, la proliferación y la apoptosis, los diferentes fármacos utilizados en los tratamientos, dando lugar a una

o varias EDO. Este enfoque no solo supone una ayuda inestimable en la optimización de los protocolos usados en la dosificación de la quimioterapia sino que también proveen a los especialistas de una herramienta muy potente que les permite mejorar el entendimiento de los procesos tumorales, así como de mejorar los tratamientos que se utilizan para luchar contra esa enfermedad o incluso desarrollar nuevos.

A señalar que los pacientes no suelen morir por crecimiento del tumor de manera localizada, sino por invasión de tejidos y metástasis, y ninguno de estos modelos basados en EDO tratados en el presente trabajo tienen en cuenta esto. Los modelos basados en EDO tampoco tienen en cuenta la forma del tumor ni su variación, son modelos meramente poblacionales. Por ello se necesitan otras aproximaciones que lo consideren, teniendo que utilizar así los modelos que se basan en ecuaciones diferenciales parciales (EDP) o los estocásticos.

El problema es que no conocemos suficientemente los detalles crecimiento tumoral y de cómo actúa la quimioterapia, con lo que queda un largo camino aún en el desarrollo de modelos matemáticos en quimioterapia.

Tampoco hay que olvidar que para obtener modelos matemáticos completos se deben conocer los parámetros que presentan. Ésta es la principal dificultad, establecer los parámetros de los modelos, cada vez más complicados y por ello más arduo su determinación, aun pudiendo utilizar métodos numéricos apoyados en las computadoras.

Por todo lo anterior se ve necesario desarrollar esta herramienta de modelización matemática junto con la realización de experimentos clínicos y biológicos para continuar luchando contra el cáncer, que es uno de los problemas médicos más importantes de nuestra sociedad actual.

BIBLIOGRAFÍA Y WEBGRAFÍA

1. Instituto Nacional del Cáncer, “Cáncer”, <https://www.cancer.gov/espanol/cancer> (03/02/2017).
2. Instituto Nacional del Cáncer NIH, “Diccionario del cáncer”, <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44513> (18/02/2017).
3. Rivas Cañas M., “Modelo multi-fase para el crecimiento tumoral en la fase avascular neoplásica: una hipótesis quorum sensing en los autoinductores tumorales”, Facultad de Matemáticas y Estadística, Universidad Politécnica de Cataluña (2010).
4. Canceronline, http://www.canceronline.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=46&Itemid=53 , Tipos de cáncer, Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia (23/05/2017).
5. Araujo R.P., McElwain D.L.S., “A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling”, Bulletin of Mathematical Biology, School of Mathematical Sciences, Queensland University of Technology, Australia (2004).
6. Jakab Z., World Health Organization, “The cancer burden in the European Union and the European Region: the current situation and a way forward”, Director of the World Health Organization's Regional Office for Europe, Informal meeting of Health Ministers, Bruselas, Bélgica (2010).
7. “Las cifras del cáncer en España 2017”, SEOM Sociedad Española de Oncología Médica (2017).
8. “Control del cáncer. Aplicación de los conocimientos”, Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces, Organización Mundial de la Salud (2007).
9. Granados García M., Arrieta Rodríguez O., Cantú de León D., “Oncología y cirugía. Bases y principios”, Manual moderno, Instituto Nacional de Cancerología (2013).
10. Radiologyinfo.org para pacientes, “Acelerador lineal”, <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=linac> (17/01/2017).
11. American Brain Tumor Association, “Terapia de protones”, <http://www.abta.org/resources/spanish-language-publications/terapia-de-protones.pdf> (17/01/2017).
12. Instituto Nacional del Cáncer NIH, “Inmunoterapia: Uso del sistema inmunitario para tratar el cáncer”,

<https://www.cancer.gov/espanol/investigacion/areas/tratamiento/inmunoterapia-uso-del-sistema-inmunitario> (15/02/2017).

13. American Brain Tumor Association, “Quimioterapia”, <http://www.abta.org/resources/spanish-language-publications/quimioterapia.pdf> (17/01/2017).
14. Tortora G. J., Derrickson B., “Principios de anatomía y fisiología 11 Ed.”, Editorial Panamericana (2006).
15. Guillén Ponce C., Molina Garrido M.J., ”Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia”, Sociedad Española de Oncología Médica SEOM, <http://www.seom.org/es/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia> (24/02/2017).
16. Perayre Badia M., “Fármacos oncológicos”, Tema1 Capítulo 1.1, Módulo M13 del Programa modular a distancia Herramientas de gestión e investigación sanitaria, UNED (2013).
17. Merino de la Hoz F., “Enfermería clínica I. Tema 1.4 Generalidades y tratamientos del cáncer”, Open Course Ware, Departamento de enfermería, Universidad de Cantabria (2011).
18. Quer N., “Fármacos oncológicos”, Tema1 Capítulo 1.3, Módulo M13 del Programa modular a distancia Herramientas de gestión e investigación sanitaria, UNED (2013).
19. Medina Torres M.A., “Biología del cáncer”, Encuentros en la biología, Universidad de Málaga (2011).
20. Villena Lazo M., “Quimioterapia y el ciclo celular”, Oncología médica, Instituto nacional de enfermedades neoplásicas INEN, Perú (2014).
21. Díaz-Rubio E., García-Conde J., “Oncología Clínica Básica”, Arán Ediciones S.A. (2000).
22. Brandariz Castelo J.A., “Implicaciones terapéuticas de la quimioterapia en el tratamiento integrado del cáncer faringo-laríngeo”, Tesis doctoral, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (1996).
23. Katzung B.G, Masters S.B., Trevor A.J., “Basic&Clinical Pharmacology 12Edit”, Lange McGraw-Hill (2012).
24. SINC La ciencia es noticia, “Modelos matemáticos para describir el comportamiento de tumores”, Vicerrectorado de investigación de la Universidad de Sevilla,

<http://www.agenciasinc.es/Noticias/Modelos-matematicos-para-describir-el-comportamiento-de-tumores> (20/02/2017).

25. Marusic M., “Mathematical models of tumor growth”, Departamento de matemáticas, Universidad de Zagreb, Croacia (1996).
26. Sbiety H., Younes R., “Review of optimization methods for cáncer chemotherapy treatment planning”, Computer Sciences Systems Biology, Universidad de Versalles, Francia (2015).
27. Sachs R.K., Hlatky L.R., Hahnfeldt P., “Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment”, Mathematical and computer modelling, Elsevier Science Ltd. (2001).
28. Skipper H., Schabel F., Wilcox W., “Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII. On the criteria and kinetics associated with “curability” of experimental leukemia”, Cancer Chemother Rep (1964).
29. Benzekry S. et al., “Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth”, Research article, PLoS Comput Biol (2014).
30. Álvarez Suárez A., “Modelización. Computación y matemáticas contra el cáncer”, Universidad de Alcalá (2013).
31. Cameron D.A., “Mathematical modelling of the response of breast cancer to drug therapy”, Journal of Tizenrenrol Medicme. Vol. 2 (1997).
32. Chang A.E. et al., “Oncology: an evidence-based approach”, Springer Science and business media (2007).
33. Barbolosi D., Iliadis A., “Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy: a simulation study using a PK-PD model”, Computers in Biology and Medicine, Pergamon (2001).
34. Chemocare, “What is chemotherapy” <http://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/nadir.aspx> (01/06/2017).
35. Clynes, M., “Multiple Drug Resistance in Cancer 2: Molecular, Cellular and Clinical Aspects”, Kluwer Academic, Boston (1998).
36. Iwasa Y., Novak M.A., Michor F., “Evolution of resistance during clonal expansion”, Genetics April 1, 2006 vol. 172 no. 4 (2006).
37. Komarova N., “Stochastic modeling of drug resistance in cancer”, Journal of theoretical biology, Elsevier (2006).
38. Panetta J.C., “A mathematical model of drug resistance: heterogeneous tumors” (1996).

39. Tomasetti C., Levy D., “An elementary approach to modeling drug resistance in cancer” (2009).
40. Sotolongo-Grau O, “ISTER: Nuevo índice oncológico que optimiza los tratamientos radioterápicos y sus implicaciones en la planificación de servicios de oncología radioterápica”, Tesis doctoral, UNED (2009).
41. Isaeva O.G., Osipov V.A., “Different strategies for cancer treatment: mathematical modeling”, Bogoliubov Laboratory of Theoretical Physics, Joint Institute for Nuclear Research, Russia (2008).
42. Sotolongo-Grau O, Rodríguez Pérez D, Antoranz JC , Gaggero Sager LM, Sotolongo-Costa O., ” Radiotherapy and the role of the immune system”, Nova Scientia. (2012).
43. Mamat M., Kartono S., Kartono A., “Mathematical Model of Cancer Treatments Using Immunotherapy, Chemotherapy and Biochemotherapy”, Department of Mathematics , Institute of Oceanography and Environment, University Malaysia Terengganu, Applied Mathematical Sciences, Vol. 7, no. 5 (2013).
44. Kirschner D., Panetta J., “Modeling immunotherapy of the tumor-immuneinteraction”, Journal of Mathematical Biology ,37 (1998)
45. Moore J., “An ODE Model of Biochemotherapy Treatment for Cancer”, Department of Mathematics, Harvey Mudd College (2007).
46. Liu W., Hillen T., Freedman H.I., “A mathematical model for M-phase specific chemotherapy including the G₀-phase and immunoresponse”, Mathematical Biosciences and Engineering, vol 4, num 2 (2007).
47. Ledzewicz U., Schättler H., “Analysis of a cell-cycle specific model for cancer chemotherapy”, Journal of Biological System, 183 (2002).
48. Swierniak A., Ledzewicz U., Schättler H., “Optimal Control for a Class of Compartmental Models in Cancer Chemotherapy”, Int. J. Appl. Math. Comput. Sci., Vol. 13, No. 3, 357–368 (2003).
49. Swierniak A., Polanski A., Smieja J., Kimmel M. , “Modelling Growth of Drug Resistant Cancer Populations as the System with Positive Feedback”, Mathematical and Computer Modelling, 37, Pergamon (2003).
50. Mantzaris N., Webb S., Othmer H. G., “Mathematical Modeling of Tumor-induced Angiogenesis”, Journal of Mathematical Biology, Pubmed (2004).

51. Hahnfeldt P., Panigrahy D., Folkman J., Hlatk L., “Tumor Development under Angiogenic Signaling: A Dynamical Theory of Tumor Growth, Treatment Response, and Postvascular Dormancy”, *Advances in brief, Cancer Research*, 59 (1999).
52. d’Onofrio A., Ledzewicz U., Maurer H., Schättler H., “On optimal delivery of combination therapy for tumors”, *Mathematical Biosciences* 222 (2009).
53. d’Onofrio A., Galdofi A., Rocca A., “The dynamics of tumour-vasculature interaction suggests low-dose, time-dense anti-angiogenic schedulings”, *Cell Proliferation* 42 (2009).
54. Ferrante L., Bompadre S., Possati L., Leone L., “Parameter estimation in a Gompertzian stochastic model for tumor growth”, *Biometrics (Journal of the International Biometric Society)*, Vol 56 (2000).
55. Lo C.F., “A modified stochastic Gompertz model for tumour cell growth”, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Taylor&Francis, Vol. 11 (2010).
56. de Pillis L., Fisterb K.R., Gu W., Collins C., Daub M., Gross D., Moore J. , Preskill B., “Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy”, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Vol. 10, Num. 3, (2009).
57. Álvarez Ramirez J., “Estimación de parámetros en ecuaciones diferenciales ordinarias: Indentificabilidad y aplicaciones a medicina”, *Foro RED-Mat*, Departamento de Matemáticas de la Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México , <http://www.red-mat.unam.mx/foro/volumenes/vol021/> (16/08/2017).
58. Montoya Laos J.A., Figueroa Preciado G., Dávila Rascón G., “Estimación de parámetros en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias en modelos farmacocinéticos de dos compartimentos”, *Epistemus*, http://www.epistemus.uson.mx/revistas/articulos/15-02_ESTIMACION%20DE%20PARAMETROS.pdf , (16/08/2017)