



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



E.T.S.
INGENIERÍA
INFORMÁTICA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



E.T.S.
INGENIERÍA
INFORMÁTICA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



E.T.S.
INGENIERÍA
INFORMÁTICA

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INFORMÁTICA
GRADO EN INGENIERÍA DE LA SALUD

**ESTUDIO DE UN MODELO MATEMÁTICO DE
CRECIMIENTO TUMORAL Y DEL EFECTO CITOTÓXICO
DEL DOCETAXEL EN XENOINJERTOS.**

**STUDY OF A MATHEMATICAL MODEL OF
TUMOUR GROWTH AND CYTOTOXIC EFFECT OF
DOCETAXEL IN XENOGRAFTS.**

Realizado por
Pablo Velasco Pérez

Tutorizado por
Carmen María García López

Departamento
Lenguajes y Ciencias de la Computación

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
MÁLAGA, SEPTIEMBRE 2019

Fecha defensa:

Fdo. El/la Secretario/a del Tribunal



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



E.T.S.
INGENIERÍA
INFORMÁTICA

Resumen

Resumen: El cáncer está entre de las enfermedades que más morbilidad y mortalidad alcanzaron en estos últimos años. Esto se debe principalmente al aumento de la esperanza de vida, factor que aumenta las apariciones de cáncer ya que su formación se debe al mal-funcionamiento celular que se acentúa con la edad. El uso de los xenoinjertos (tumores introducidos en otras especies, principalmente ratones), con el fin de estudiar los comportamientos de las células tumorales a nuevas drogas y tratamientos, está tomando mucha importancia. En este TFG se busca analizar e implementar en Matlab, con el uso de métodos numéricos, uno de los modelos matemáticos desarrollados en un artículo (que se realiza apoyándose en datos tomados en pruebas científicas de crecimiento tumoral y tratamiento con docetaxel, una droga citotóxica) para la simulación de crecimiento y tratamiento de xenoinjertos tumorales con el objetivo de comprobar su viabilidad, realizar modificaciones y simular posibles casos.

Palabras clave: Cáncer, tumor, xenoinjertos, crecimiento tumoral, tratamiento tumoral, agente citotóxico, métodos numéricos.

Abstract

Abstract: Cancer is among the diseases that have reached the most morbidity and mortality in recent years. This is mainly due to the increase in life expectancy, a factor that increases the occurrence of cancer since its formation is due to cellular malfunction that increases with age. The use of xenografts (tumors introduced in other species, mainly mice), in order to study the behavior of tumor cells to new drugs and treatments, is becoming very important. This TFG seeks to analyze and implement in Matlab, with the use of numerical methods, one of the mathematical models developed in an article (which is based on data taken in scientific tests of tumor growth and treatment with docetaxel, a cytotoxic drug) for the simulation of growth and treatment of tumor xenografts in order to check their viability, make modifications and simulate possible cases.

Keywords: Cancer, tumor, xenografts, tumor growth, tumor treatment, cytotoxic agent, numerical methods.

Índice

1	Introducción.....	5
1.1	Motivación.....	5
1.2	Objetivos.....	5
1.3	Estructura de la memoria.....	5
2	Antecedentes biológicos	6
2.1	Fisiología del tumor.....	6
2.2	Modelo de crecimiento tumoral	8
2.3	Docetaxel	8
2.4	Modelo de crecimiento tumoral con tratamiento de docetaxel.....	9
3	Los métodos numéricos	11
4	Interpretación y trabajo con las ecuaciones	13
4.1	Modelo de concentración de droga	13
4.2	Modelo de crecimiento tumoral	15
4.3	Modelo de tratamiento tumoral con docetaxel	18
5	Modificaciones en el modelo completo.....	22
5.1	<i>T</i> s variable.....	22
5.2	Simulaciones con <i>T</i> s variable.....	24
5.2.1	Inclusión de un término inhibidor de angiogénesis.....	24
5.2.2	Inclusión de un término reductor de angiogénesis	25
5.3	Aproximación a la función de Gompertz	27
5.4	Modificaciones en el modelo	31
5.4.1	Correcciones	31
6	Conclusiones y trabajos futuros.....	32
	Bibliografía.....	33

1 Introducción

1.1 Motivación

Según Bray, F. et al. en el artículo sobre las estadísticas de cáncer de 2018[1], las enfermedades no transmisibles son hoy en día las responsables de la mayoría de muertes en el mundo, y entre ellas se espera que el cáncer se sitúe como la mayor causa de muerte y la mayor barrera en cuanto a esperanza de vida en el siglo 21. Se estima que solo durante el 2018 hubo 18.1 millones de casos nuevos de cáncer y 9.6 millones de muertes.

Debido a la necesidad de combatirlo se hace visible el continuo intento de investigación, búsqueda y mejora de toda herramienta que nos ayude a combatirlo, lo que hace que continuamente aparezcan artículos de investigación relacionados con el cáncer, también ligado al continuo avance en materias como biología, medicina, farmacia y matemáticas. La revisión de estudios pasados para mejorarlos también permite avanzar en la investigación.

1.2 Objetivos

En este TFG se va a trabajar sobre un modelo matemático de crecimiento tumoral y tratamiento tumoral (con docetaxel) basado en información obtenida a partir de pruebas de laboratorio, propuesto en el artículo “Modelling of tumour growth and cytotoxic effect of docetaxel in xenografts” (modelado del crecimiento tumoral y el efecto citotóxico del docetaxel en xenoinjertos”)[2].

El objetivo es la simulación del modelo con métodos numéricos, tanto de paso fijo como variable. Tras ello se realizará el análisis del modelo propuesto y se buscará si es posible mejorarlo mediante variaciones o alteraciones.

1.3 Estructura de la memoria

La memoria está estructurada de forma que primero se presenta el contexto general en el que se sitúa el trabajo, tanto biológicamente (tumores) como matemáticamente (modelo matemático de crecimiento y tratamiento tumoral y métodos numéricos). Tras ello se explica el trabajo realizado en Matlab con el modelo, tanto de adecuación como de experimentación con el modelo básico. Una vez validado el modelo del artículo se estudia una propuesta para su mejora y, para finalizar, se comentan las conclusiones obtenidas.

2 Antecedentes biológicos

2.1 Fisiología del tumor

Un tumor es un conjunto de células de cualquier tejido que se han multiplicado descontroladamente, formando una masa anormal que no para de crecer. La estructura del tumor varía durante su crecimiento, en su inicio dicho tumor está únicamente formado por células proliferadoras ya que no hay saturación tumoral los vasos sanguíneos alcanzan a todas sus células y por tanto toda célula tumoral obtiene nutrientes.

Una vez el crecimiento descontrolado ha provocado la saturación tumoral, esto es, ha crecido tanto que ya no es posible para los vasos sanguíneos alcanzar a todas las células, se pueden diferenciar distintas partes presentes en un tumor, como podemos ver en la figura 2.1.1. Estas partes son:

- **Capa externa:** Es la capa más exterior del tumor, formada por las células proliferadoras, que están en continuo crecimiento debido a la llegada de nutrientes a través de los vasos sanguíneos
- **Núcleo:** Es la parte interna del tumor, allí donde no llegan suficientes nutrientes para que las células tumorales crezcan normalmente. Dentro de esta se pueden distinguir dos capas correspondientes al estado de las células que la forman:
 - **Capa hipóxica:** está formada por las células a las que no le llegan suficientes nutrientes. Estas células pueden proliferar o no, pero lo hacen muy lentamente por la falta de nutrientes.
 - **Núcleo necrótico:** cuando las células hipóxicas no han recibido suficientes nutrientes de forma prolongada pasan a ser células necróticas, esto es, células que han iniciado el proceso de muerte celular.

En esta segunda etapa la delimitación entre una parte y la otra es variable debido principalmente a un proceso del cuerpo llamado angiogénesis, que es el proceso biológico por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos. En el caso de la angiogénesis tumoral, esta se produce debido a la liberación de factores de crecimiento por parte de las células hipóxicas del interior del núcleo y es un factor necesario en el crecimiento tumoral.

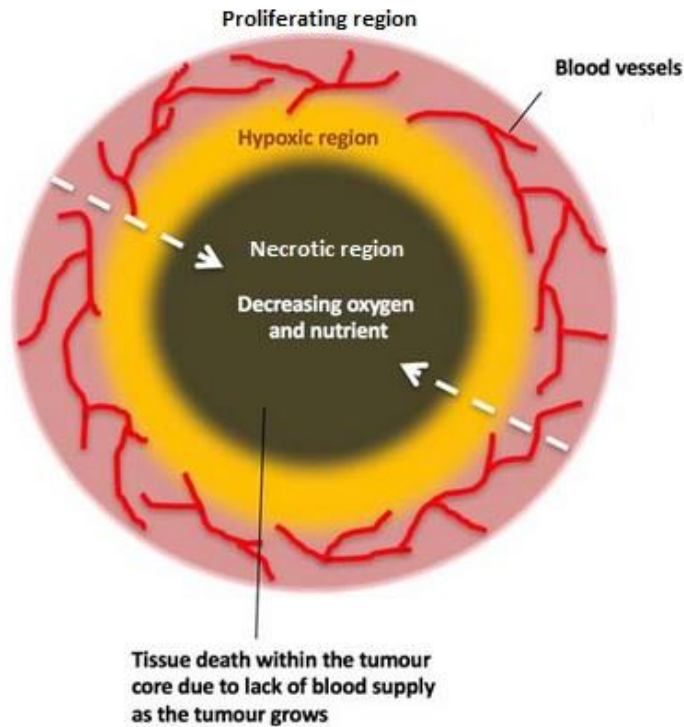


Figura 2.1.1 Representación de las partes de un tumor, modificada de [5]

Estas dos etapas y la angiogénesis quedan plasmadas en el crecimiento tumoral ya que se pueden diferenciar un primer crecimiento exponencial (cuando solo hay células proliferadoras) y tras él un crecimiento amortiguado promovido por la angiogénesis (segunda etapa) hasta llegar a la saturación como podemos ver en la figura 2.1.2.

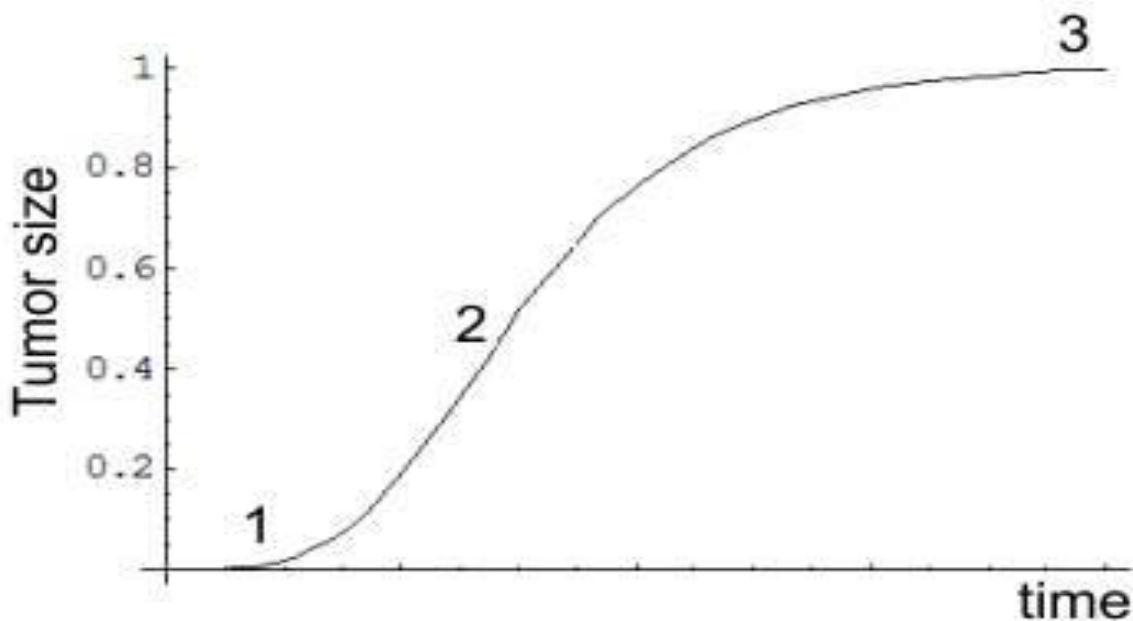


Figura 2.1.2 Representación del tamaño de un tumor en la que se puede ver el inicio del crecimiento exponencial (1), el paso de crecimiento exponencial a amortiguado (2) y el punto de saturación o equilibrio (3). [6]

2.2 Modelo de crecimiento tumoral

El modelo usado para simular el crecimiento tumoral tiene en cuenta todo lo explicado anteriormente y considera el tumor como una esfera en continuo crecimiento. Las ecuaciones son las siguientes:

$$\dot{V}_t(t) = k_G V_p(t) + k_P V_h(t) - k_{DN} V_n(t)$$

$$\dot{V}_n(t) = k_N V_h(t) - k_{DN} V_n(t)$$

$$\dot{T}_s(t) = k_A V_h(t)$$

$$V_t = \frac{4}{3} \pi R_t^3$$

$$V_c = \begin{cases} 0 & R_t < T_s \\ \frac{4}{3} \pi (R_t - T_s)^3 & R_t \geq T_s \end{cases}$$

$$V_h = \begin{cases} 0 & V_c < V_n \\ V_c - V_n & V_c \geq V_n \end{cases}$$

$$V_p = V_t - V_h - V_n$$

en donde :

V_t = Volumen total del tumor en mm^3

V_p = Volumen de células proliferadoras

V_c = Volumen de células del núcleo (hipóxicas + necróticas)

V_h = Volumen de células hipóxicas

V_n = Volumen células necróticas

T_s = Grosor de la capa externa

k_G = Ratio de crecimiento de células proliferadoras

k_P = Ratio de proliferación de células hipóxicas

k_{DN} = Ratio de muerte de células necróticas

k_N = Ratio de transformación de célula hipóxica a célula necrótica

k_A = Ratio de angiogénesis por las células hipóxicas

2.3 Docetaxel

En el modelado propuesto se incluyeron las ecuaciones necesarias para simular la inyección de droga, que en este caso es el docetaxel (una droga citotóxica), con el objetivo de combinar datos de un grupo de control y datos de un grupo tratado con la droga, facilitando de esta manera la determinación de los ratios.

Además de para drogas citotóxicas, se hace referencia al hecho de que con dicho modelo se pueden incluir otros dos tipos de drogas, quedando entonces que en este modelo es posible incluir drogas de tres tipos de efecto:

- Efecto anti-proliferador: las drogas con este efecto simplemente inhiben en mayor o menor medida el ratio de crecimiento k_G y a veces el ratio de proliferación k_P .

- Efecto anti-angiogenesis: las drogas con este efecto inhiben en mayor o menor medida la angiogénesis, esto es la formación de vasos sanguíneos que transportan nutrientes al interior del tumor.
- Efecto citotóxico: las drogas con este efecto producen el inicio de la apoptosis (muerte celular) en las células tumorales.

Para estimar la dosis de droga en el organismo, el artículo[2] usa un modelo de dos compartimentos, que describen la concentración de la droga en la sangre ($q_P(t)$) y en el tejido ($q_T(t)$):

$$\begin{aligned}\dot{q}_P(t) &= -(K_{pe} + K_{pt})q_P(t) + K_{tp}q_T(t) \\ \dot{q}_T(t) &= K_{pt}q_P(t) - K_{tp}q_T(t)\end{aligned}$$

en donde:

K_{pe} = Ratio de eliminación de droga del plasma sanguíneo

K_{pt} = Ratio de transferencia de droga del plasma sanguíneo a los tejidos

K_{tp} = Ratio de transferencia de droga del tejido al plasma sanguíneo

2.4 Modelo de crecimiento tumoral con tratamiento de docetaxel

Para modelar el efecto citotóxico del docetaxel es necesario ampliar el modelo de crecimiento tumoral con parámetros y ecuaciones adicionales, quedando:

$$\begin{aligned}\dot{q}_P(t) &= -(K_{pe} + K_{pt})q_P(t) + K_{tp}q_T(t) \\ \dot{q}_T(t) &= K_{pt}q_P(t) - K_{tp}q_T(t) \\ \dot{V}_t(t) &= k_G V_p(t) + k_P V_h(t) - k_{DN} V_n(t) - k_{DA} V_a(t) \\ \dot{V}_n(t) &= k_N V_h(t) - k_{DN} V_n(t) \\ \dot{T}_s(t) &= k_A V_h(t) \\ \dot{V}_a(t) &= \eta(t) k_K V_p - k_{DA} V_a(t) \\ \dot{V}_{ac}(t) &= \phi_A(t) - k_{DA} V_{ac}(t) \\ \eta(t) &= \frac{c_P(t)}{IC_{50} + c_P(t)} \\ c_P(t) &= \frac{q_P(t)}{v_p}\end{aligned}$$

$$\phi_A(t) = \begin{cases} \frac{V_a(t) - V_{ac}(t)}{V_p(t) + V_a(t) - V_{ac}(t)} \phi(t) & \phi(t) \geq 0 \\ \frac{V_{ac}(t)}{V_h(t) + V_{ac}(t)} \phi(t) & \phi(t) < 0 \end{cases}$$

$$\phi(t) = \dot{V}_c(t) + k_{DN}(V_c(t) - V_{ac}(t)) + k_{DA} V_{ac}(t) - k_P V_h(t)$$

$$V_t = \frac{4}{3} \pi R_t^3$$

$$V_c = \begin{cases} 0 & R_t < T_s \\ \frac{4}{3} \pi (R_t - T_s)^3 & R_t \geq T_s \end{cases}$$

$$V_h = \begin{cases} 0 & V_c < V_n + V_{ac} \\ V_c - V_n - V_{ac} & V_c \geq V_n + V_{ac} \end{cases}$$

$$V_p = V_t - V_h - V_n - V_a$$

en donde:

V_a = Volumen de células apoptóticas

V_{ac} = Volumen de células apoptóticas en el núcleo

k_{DA} = Ratio de muerte de las células apoptóticas

k_K = Ratio de muerte de células proliferadoras

η = Eficacia del docetaxel

IC_{50} = Concentración de droga que da un 50% de eficacia

c_p = Concentración de droga en plasma

v_p = Volumen medio de plasma por kilogramo de peso

ϕ_A = Ratio de transferencia de volumen apoptótico

ϕ = Ratio de volumen que pasa de carcasa a núcleo

Aunque en el artículo hayan determinado una ecuación para $\dot{T}_s(t)$ en este modelo y en el modelo de crecimiento tumoral (apartado 2.2), posteriormente tratan la variable como una constante para reducir la complejidad del modelo, cosa que se ha mantenido en este trabajo hasta una etapa posterior.

3 Los métodos numéricos

Los métodos numéricos son algoritmos desarrollados para resolver de forma aproximada una gran variedad de problemas y que han adquirido una gran importancia en la actualidad con la facilidad de uso mediante computadoras. La eficiencia en el cálculo de dicha aproximación depende de diversos factores como el método empleado, la facilidad de implementación del algoritmo y de las características especiales y limitaciones de los instrumentos de cálculo (los computadores).

En este trabajo, debido al tipo de ecuaciones, se han usado métodos numéricos específicos para problemas de valores iniciales en ecuaciones diferenciales ordinarias (PVI)[3]. Los diferentes métodos usados son:

- Euler explícito

El método de Euler explícito es el método más simple de entre los métodos numéricos de resolución de PVI y ha sido usado en las primeras etapas del trabajo para realizar una comparativa con los métodos más complejos que se describen a continuación. La ecuación del método es la siguiente:

$$Y_{n+1} = Y_n + \Delta t \cdot f(t_n, Y_n)$$

- Runge Kutta clásico

Se ha elegido el método clásico (de orden 4 explícito) para este trabajo porque es el más usado de todos ellos debido a la eficiencia de este, por lo que la ecuación con la que se ha trabajado es la siguiente:

$$Y_{n+1} = Y_n + \frac{\Delta t}{6} \cdot (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

en donde:

$$\begin{aligned} k_1 &= f(t_n, Y_n) \\ k_2 &= f\left(t_n + \frac{\Delta t}{2}, Y_n + \frac{\Delta t}{2} k_1\right) \\ k_3 &= f\left(t_n + \frac{\Delta t}{2}, Y_n + \frac{\Delta t}{2} k_2\right) \\ k_4 &= f(t_n + \Delta t, Y_n + \Delta t k_3) \end{aligned}$$

- Adams-Bashforth

Los métodos de Adams-Bashforth, a diferencia de los métodos que se han descrito anteriormente, son métodos multipaso lineales, esto es, que cuando se calcula el valor en un punto se tienen en cuenta los valores de varios puntos anteriores (de ahí el nombre multipaso). En este caso el orden del método hace referencia a la cantidad de puntos previos que se usan en la ecuación. Se ha optado por los métodos de orden 3 y 4, que se define por la siguientes ecuaciones, respectivamente:

$$Y_{n+1} = Y_n + \frac{\Delta t}{12} [23f(t_n, Y_n) - 16f(t_{n-1}, Y_{n-1}) + 5f(t_{n-2}, Y_{n-2})]$$

$$Y_{n+1} = Y_n + \frac{\Delta t}{24} [55f(t_n, Y_n) - 59f(t_{n-1}, Y_{n-1}) + 37f(t_{n-2}, Y_{n-2}) - 9f(t_{n-3}, Y_{n-3})]$$

- Adams-Bashforth-Moulton

Los métodos Adams-Bashforth-Moulton son una serie de métodos que están dentro de los llamados predictor-corrector. Estos métodos combinan un método explícito (predictor) con un método implícito (corrector). Como el propio nombre indica el método explícito predice un valor aproximado y el implícito usa ese valor aproximado para corregir dicha aproximación y obtener un valor más próximo al valor analítico. En este caso al igual que con los anteriores métodos se ha optado por el de orden 4

$$P_{n+1} = Y_n + \frac{\Delta t}{24} [55f(t_n, Y_n) - 59f(t_{n-1}, Y_{n-1}) + 37f(t_{n-2}, Y_{n-2}) - 9f(t_{n-3}, Y_{n-3})]$$

$$Y_{n+1} = Y_n + \frac{\Delta t}{24} [9f(t_{n+1}, P_{n+1}) + 19f(t_n, Y_n) - 5f(t_{n-1}, Y_{n-1}) + f(t_{n-2}, Y_{n-2})]$$

Todos estos métodos numéricos son de tamaño de paso fijo(Δt), el cual es elegido teniéndose en cuenta criterios de estabilidad, exactitud y coste computacional, al indicar el número de puntos a calcular por el método en el intervalo de interés. Esto permite disminuir el error del método hasta cifras que se puedan llegar a considerar aceptables.

Además de estos métodos numéricos Matlab[4] ofrece varias funciones de paso variable(no tienen un tamaño de paso fijo) creadas específicamente para la resolución de ecuaciones diferenciales, que han sido usadas durante el trabajo de forma complementaria a los métodos anteriormente mencionados, y que son:

- Ode23: es una implementación del método explícito de Runge-Kutta(2,3), par de Bogackiy Shampine, puede ser más eficiente que Ode45 en tolerancias toscas y en la presencia de stiff moderada.
- Ode45: es una implementación del método explícito de Runge-Kutta(4,5), el par Dormand-Prince, y es un solucionador de un solo paso.
- Ode15s: es un solucionador de paso y orden variable (VSVO) basado en las fórmulas de diferenciación numérica (NDFs) de orden 1 a 5, se usa para resolver problemas stiff y DAEs (se hablara de ambos más adelante).
- Ode23t: es una implementación de la regla trapezoidal utilizando un interpolante "libre". Es preferible usar este solucionador en vez de ode15s si el problema es solo moderadamente stiff, también puede resolver ecuaciones algebraicas diferenciales (DAEs).

Las principales ventajas de los métodos de paso variable es que son métodos que se adaptan en todo momento a las características de la función y calculan el siguiente punto donde es necesario para mantener una fiel representación gráfica, lo que supone una mejora en cuanto a la velocidad de computación.

4 Interpretación y trabajo con las ecuaciones

A la hora de tratar con las ecuaciones del modelo se puede considerar el sistema completo o separarlo y tratar con diferentes partes de este, dando lugar a un modelo de crecimiento tumoral y un modelo de concentración de droga en el organismo que juntos forman un modelo completo de la interacción droga-tumor en el organismo.

Los tres modelos tienen una característica común que ya se ha comentado en el apartado 3, y es que nos encontramos con problemas de valor inicial que permiten utilizar los métodos ya descritos. Aunque también presentan ciertas características, que se verán más adelante, que hacen que cada sistema sea clasificado de una forma diferente, por lo que ha sido necesaria la realización de ciertas modificaciones en los métodos escogidos para el correcto tratamiento de los sistemas.

4.1 Modelo de concentración de droga

Cuando se observan los modelos anteriormente descritos se puede apreciar que el más simple de todos ellos es el de la concentración de droga en sangre y tejido (2.3) ya que se plantea con ecuaciones diferenciales ordinarias. Se van a considerar distintos métodos numéricos para la resolución de este modelo. El análisis de los resultados obtenidos permitirá seleccionar los métodos con los que se trabajaran en los otros modelos.

Una vez se ha simulado el modelo en Matlab se ha obtenido las diferentes aproximaciones, como vemos en la figura 4.1.1. En ella se puede apreciar que con una cantidad sobre los 500 puntos todos ellos presentan una gráfica bastante similar. También se han realizado comparaciones entre los métodos numéricos de paso fijo y las funciones de Matlab de paso variable (tanto Ode23 como Ode45 que son para ODE) para ver si, en este caso, suponen una ventaja considerable con respecto a los métodos numéricos. Se ha obtenido la figura 4.1.2 que compara estos dos métodos de Matlab junto a Runge-Kutta de orden 4 y 500 puntos.

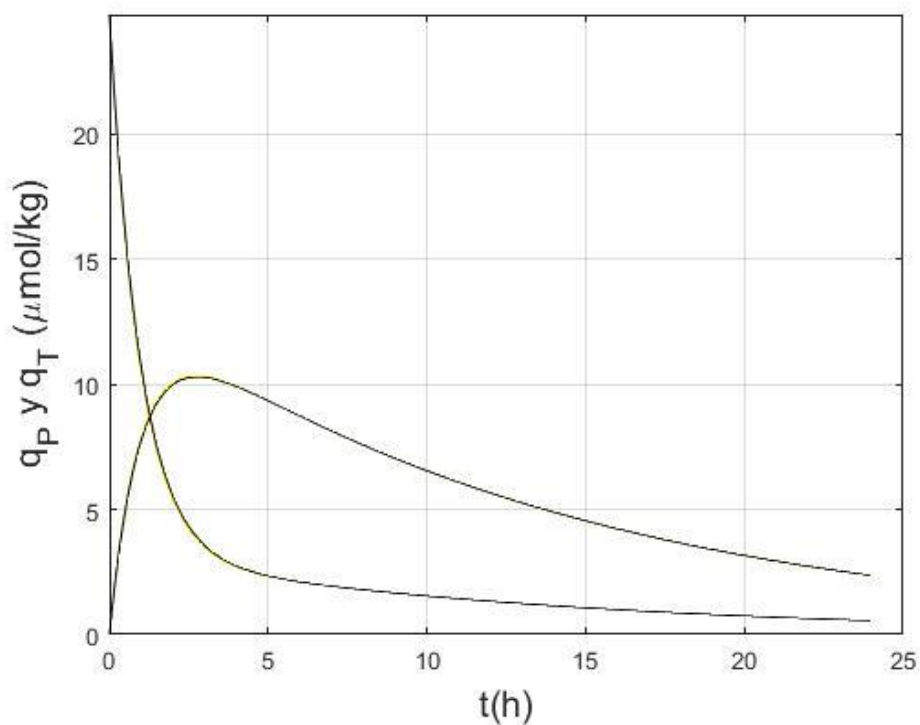


Figura 4.1.1 Aproximación de la concentración de docetaxel en plasma y tejido por métodos numéricos con 500 puntos. Euler explícito (amarillo), Runge-Kutta (azul), Adams-Bashforth de orden 3 (verde), Adams-Bashforth de orden 4 (rojo) y Adams-Bashforth-Moulton (negro).

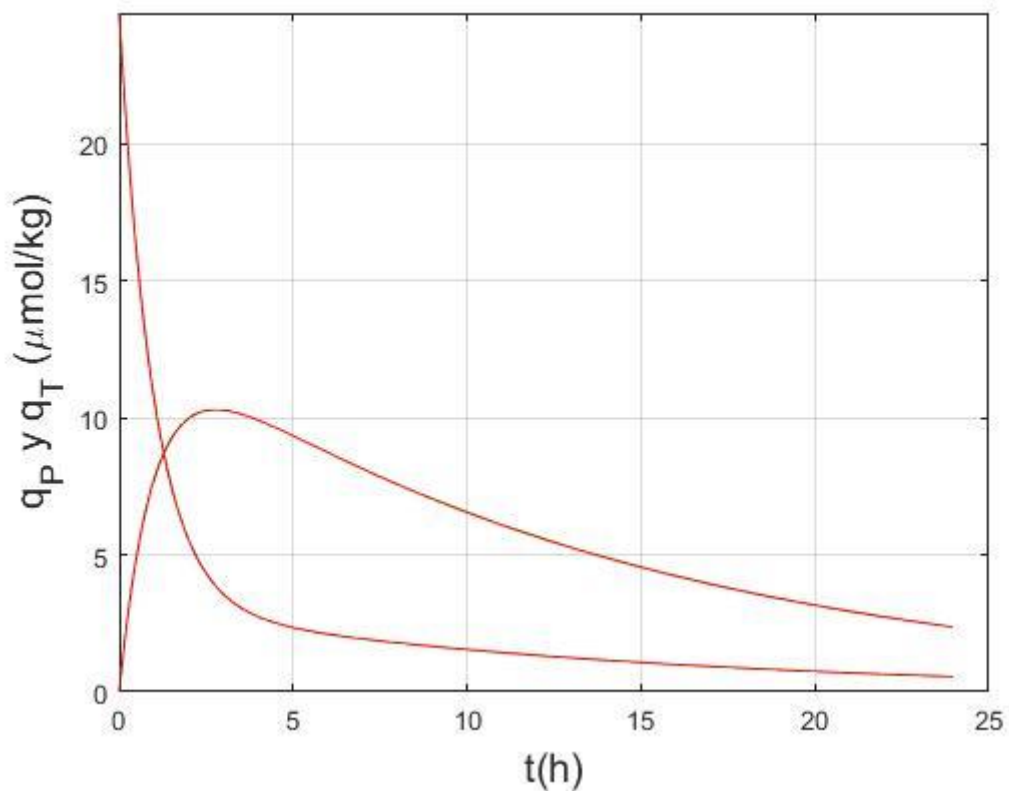


Figura 4.1.2 Aproximación de la concentración de docetaxel en plasma y tejido con Runge-Kutta con 500 puntos (azul), Ode23 (verde) y Ode45 (rojo).

Como se puede observar en la gráfica la diferencia es mínima, en este caso realizando la comparación entre los métodos de paso fijo para 500 puntos y de paso variable se obtiene que la diferencia es del orden de 10^{-3} , por lo que en este problema específico ambas opciones son similares, tanto en calidad de aproximación como en tiempo de computación.

En la implementación en Matlab de este sistema se han considerado los intervalos indicados de los ratios estimados, para realizar un barrido y representación con las diferentes variaciones de ratios y comprobar si existe algo destacable. Teniéndose en cuenta todas las consideraciones del artículo en la estimación y las comprobaciones mediante el barrido y análisis de los datos se concluye que lo más acertado es avanzar con las otras ecuaciones aceptando los valores propuestos en el artículo.

En este primer subsistema no se ha realizado cambio alguno con respecto a los datos proporcionados pero se han simulado opciones como considerar la posibilidad de inyecciones continuas de droga tanto en función de la concentración actual en el organismo (en tejido y/o en plasma) como a intervalos regulares de tiempo. Es aquí donde se han hecho visibles algunas limitaciones en el uso de las funciones de Matlab ya que son programas que con una entrada generan una salida, lo que hace que sea difícil interactuar en momentos intermedios.

4.2 Modelo de crecimiento tumoral

Cuando solo se considera el modelo de crecimiento tumoral se pueden apreciar ciertos cambios con respecto al anteriormente visto. El primero y más importante de ellos es el hecho de que es un sistema formado por ecuaciones diferenciales y ecuaciones algebraicas, lo que lo convierte en un sistema algebraico diferencial (DAE por sus siglas en inglés). En física son muy frecuente estos sistemas debido a que gracias a las leyes de conservación podemos calcular el valor de algunas de las variables simplemente teniendo en cuenta el valor del resto. Cabe destacar también que la mayoría de ecuaciones algebraicas se tienen que expresar utilizando funciones definidas a trozos ya que, debido al planteamiento de ellas, si no fueran a trozos en ciertos momentos podrían salir valores negativos que son imposibles debido a que estamos tratando con volúmenes, concentraciones, radios, etc., es decir parámetros físicos que no pueden ser negativos.

Los métodos numéricos presentados en el apartado 3 son específicos para la resolución de problemas de valores iniciales en ODEs y no DAEs, lo que hace que dichos métodos no se pueda usar directamente sobre este modelo, por lo que para poder utilizar dichos métodos es necesario hacer ciertas adaptaciones en ellos. Debido a que los métodos para las ecuaciones diferenciales necesitan los valores de las variables de uno o varios instantes anteriores y las ecuaciones algebraicas necesitan el valor de las variables en el mismo instante se ha optado por calcular los valores de las variables con ecuaciones diferenciales en el siguiente instante y tras ello usando dichos valores calcular los valores de las ecuaciones algebraicas (partiendo de que tenemos todos los valores iniciales).

El segundo de los problemas es que se trata de un sistema “stiff” por lo que requiere el uso de tamaños de paso muy pequeños para respetar la condición de estabilidad de los métodos numéricos propuestos.

Con estas dos cosas en consideración se han modificado los métodos para que sea posible lograr aproximaciones aceptables con ellos, obteniendo resultados como la figura 4.2.1 en la que se puede apreciar que debido a la consideración de una t_s constante no se produce un crecimiento amortiguado tras la saturación tumoral.

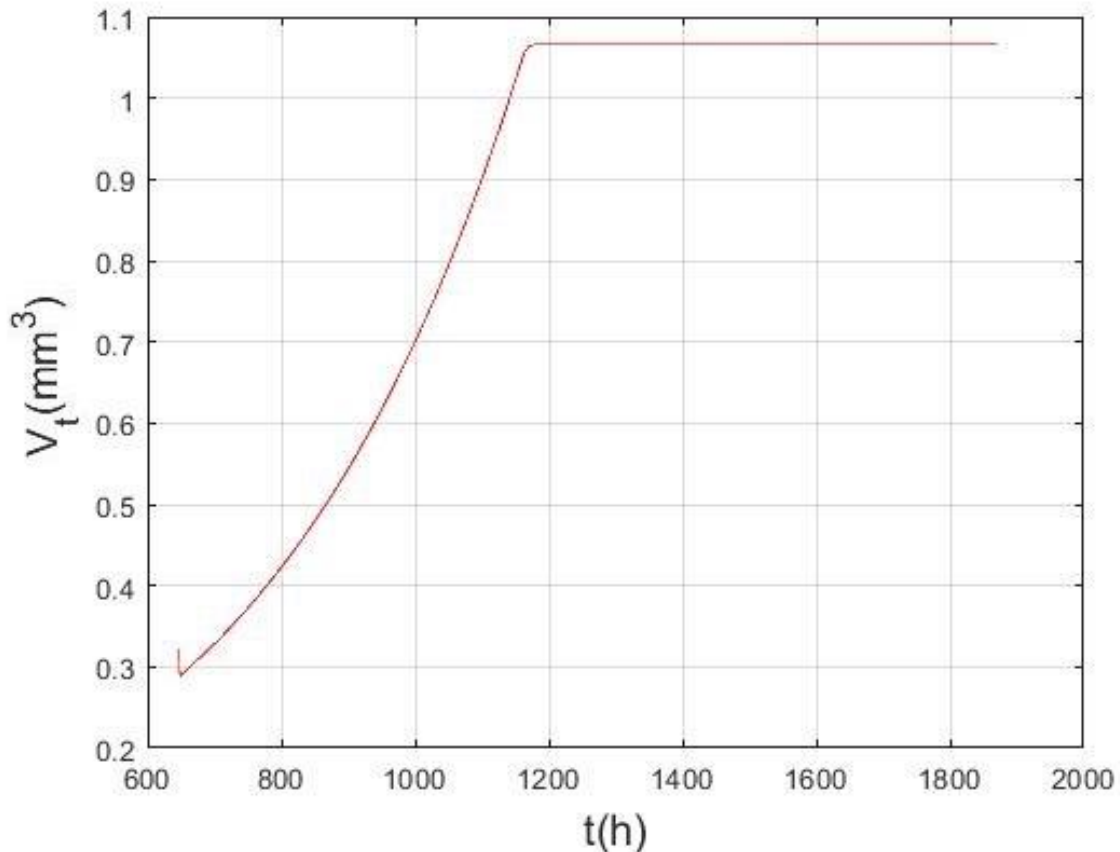


Figura 4.2.1 Aproximación de V_t en el crecimiento tumoral con el método de Runge-Kutta

Método numérico	Número de puntos necesarios (intervalo 648-1872)	Tiempo de computación
Euler explícito	≈ 6500000	$\approx 203,47\text{s}$
Runge-Kutta orden 4	≈ 2317000	$\approx 141,73$
Adams-Bashforth orden 4	NA	
Adams-Bashforth-Moulton orden 4	NA	
Ode15s	196	$\approx 0,25\text{s}$
Ode23t	6020	$\approx 2,08\text{s}$

Tabla 4.2.1 Puntos y tiempo de computación necesarios de cada método en Matlab para el cálculo de las aproximaciones

Una vez se han realizado las aproximaciones tanto con los métodos numéricos como con los métodos de Matlab se han obtenido los datos de la tabla 4.2.1, de donde se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- Los métodos de Adams-Bashforth y Adams-Bashforth-Moulton no son estables aunque se use un número elevado de puntos, esto es debido a que los métodos multipaso no presentan A-estabilidad, condición necesaria para los problemas stiff.
- Se hace visible la gran diferencia de puntos entre métodos de un solo paso fijo y los métodos de paso variable, los primeros necesitan grandes cantidades de puntos, debido a que necesitan un tamaño de paso muy pequeño para que sean estables y por ello los tiempos de computación son mucho más elevados que en los otros.
- Dentro de los métodos de un paso también se aprecia diferencia en el tamaño de paso necesario para lograr estabilidad, que se aprecia al observar la cantidad de puntos usados en ambos

Esta diferencia de puntos entre métodos de paso fijo y de paso variable hace que pueda surgir la duda sobre la fiabilidad de la aproximación con muchos menos puntos, pero en la figura se aprecia que no es el caso ya que se ve que entre el método numérico de Runge-Kutta y los métodos de Matlab no hay diferencia notable en cuanto a representación.

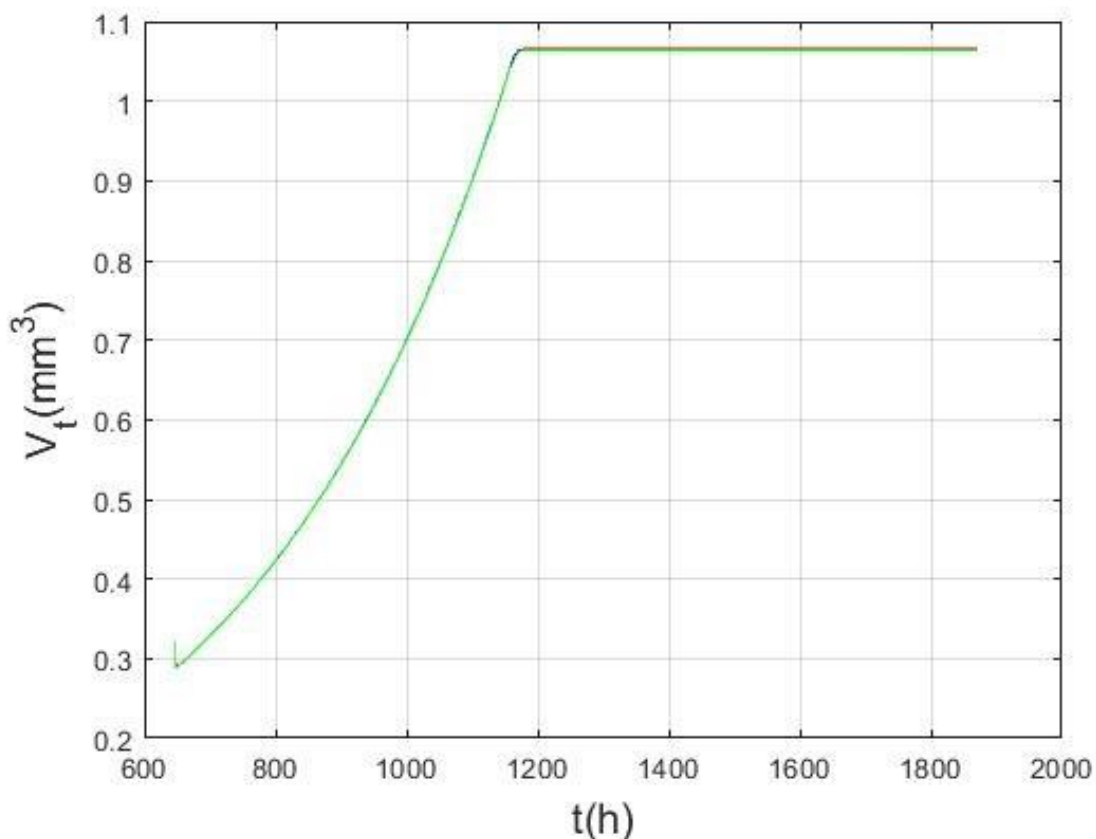


Figura 4.2.2 Comparación de la aproximación de V_t en el crecimiento tumoral con los métodos de Runge-Kutta (rojo), Ode15s (azul) y Ode23t (verde).

Por tanto en este caso sí que se puede apreciar que las funciones de Matlab sí que suponen una mejora considerable ya que al trabajar con tamaños de paso variables la cantidad de puntos necesarias y el tiempo de computación son reducidos.

Tras este estudio se ha decidido utilizar el método de Runge-Kutta (el más acertado de los métodos de un paso) en las siguientes fases del trabajo junto con los métodos de Matlab, por lo que el uso del resto de métodos numéricos no se ha extendido al modelo completo. Se mantiene el uso de Runge-Kutta ante la posibilidad de experimentaciones que requieran cambios en momentos intermedios del cálculo de la aproximación ya que los métodos de Matlab son códigos ya creados a los que se les pasan unos datos de entrada y genera la aproximación completa sin la posibilidad de cambios internos.

4.3 Modelo de tratamiento tumoral con docetaxel

El modelo completo, al igual que el modelo anterior, también es un sistema DAE, por lo que todo lo que se ha descrito en el anterior se puede aplicar a este salvo por el hecho de que en este existe una ecuación (la de $\dot{\phi}(t)$) que hace que el sistema no sea lineal y que no sea posible resolverla directamente por los métodos ya vistos, lo que obliga a hacer algunas modificaciones.

Para el método numérico de Runge-Kutta se puede hacer uso de la modificación en la que se basan los métodos numéricos ($\dot{V}_c \approx \frac{V_{c_{n+1}} - V_{c_n}}{\Delta t}$), cambio con el que obtenemos un sistema con el que sí que podemos trabajar.

Para las funciones de Matlab, por otro lado, se pueden realizar cambios en la ecuación para que todo el sistema sea lineal. Es necesario sustituir el parámetro $\dot{V}_c(t)$ de dicha ecuación, por lo que usamos la propia formula de V_c y la derivamos obteniendo:

$$\dot{V}_c = \begin{cases} 0 & R_t < T_s \\ 4\pi(R_t - t_s)^2 \dot{R}_t & R_t \geq T_s \end{cases}$$

Donde se observa que V_c es derivable ya que para $R_t = t_s \rightarrow V_c = 0$. Se necesita pues obtener el valor de \dot{R}_T que se obtiene derivando su ecuación algebraica

$$V_t = \frac{4\pi}{3} R_t^3 \xrightarrow{\partial} \dot{V}_t = 4\pi R_t^2 \dot{R}_t \rightarrow \dot{R}_t = \frac{\dot{V}_t}{4\pi R_t^2}$$

en la que se sustituye la ecuación de \dot{V}_t , quedando

$$\dot{R}_T = \frac{k_G V_p(t) + k_P V_h(t) - k_{DN} V_n(t) - k_{DA} V_a(t)}{4\pi R_T^2}$$

que haciendo el cambio en la ecuación de interés y despejando queda:

$$\dot{V}_c = \begin{cases} 0 & R_t < T_s \\ \left(1 - \frac{t_s}{R_t}\right)^2 (k_G V_p(t) + k_P V_h(t) - k_{DN} V_n(t) - k_{DA} V_a(t)) & R_t \geq T_s \end{cases}$$

Una vez obtenido el valor de \dot{V}_c podemos obtener la ecuación algebraica de \emptyset que pasa a ser una función a trozos:

$$\emptyset(t) = \begin{cases} k_{DN}(V_c(t) - V_{ac}(t)) + k_{DA}V_{ac}(t) - k_P V_h(t) & R_t < T_s \\ \left(1 - \frac{t_s}{R_t}\right)^2 (k_G V_p(t) + k_P V_h(t) - k_{DN}V_n(t) - k_{DA}V_a(t)) + \\ + k_{DN}(V_c(t) - V_{ac}(t)) + k_{DA}V_{ac}(t) - k_P V_h(t) & R_t \geq T_s \end{cases}$$

Con ello el modelo completo pasa a ser un sistema DAE lineal que si se puede resolver con los métodos de Matlab. Con este cambio y las adaptaciones en los métodos y funciones de la etapa anterior junto con las nuevas ecuaciones se ha simulado, primero de todo, un crecimiento tumoral sin inyección de droga para comprobar que dichos cambios no han modificado el comportamiento del crecimiento. Tras ello se ha realizado la simulación con la dosis usada en el artículo, dando como resultado la tabla 4.3.1 y las figuras 4.3.1 y 4.3.2 que aparecen a continuación.

Método numérico	Número de puntos necesarios (intervalo 648-1872)	Tiempo de computación
Runge-Kutta orden 4	≈ 2317000	≈ 562,88
Ode15s	1639	≈ 0,42s
Ode23t	1174	≈ 0,20s

Tabla 4.3.1 Puntos y tiempo de computación necesarios de cada método en Matlab para el cálculo de las aproximaciones

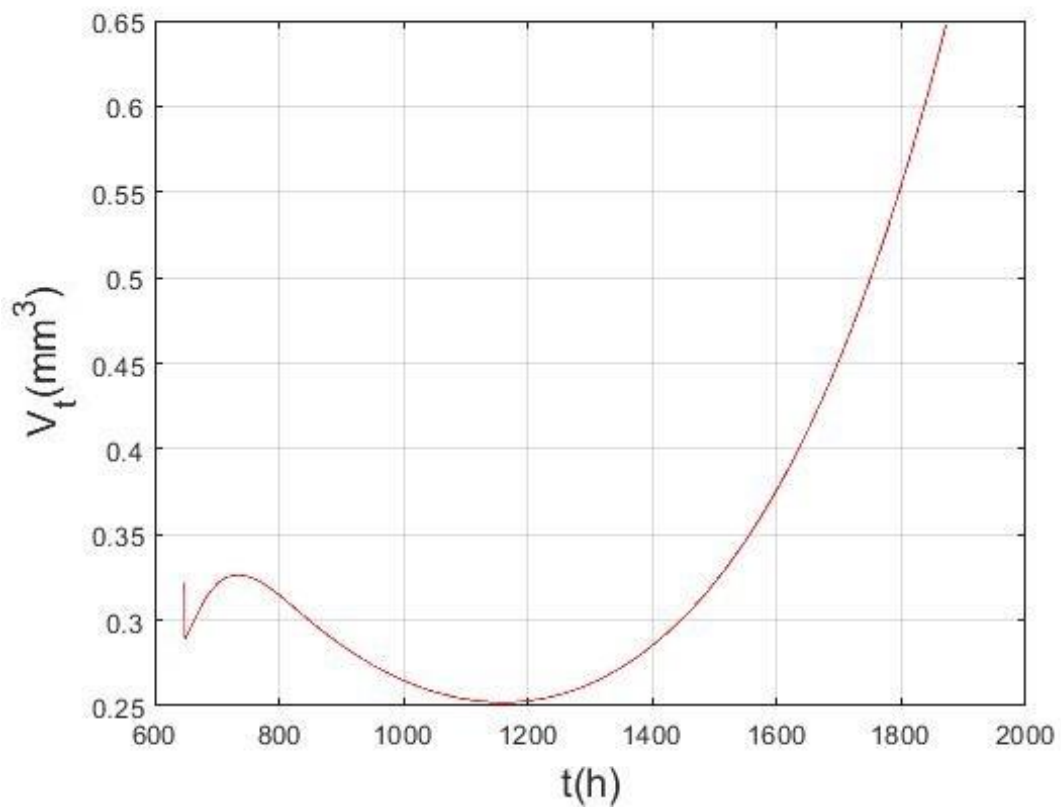


Figura 4.3.1 Aproximación de V_t en el tratamiento tumoral con Runge-Kutta

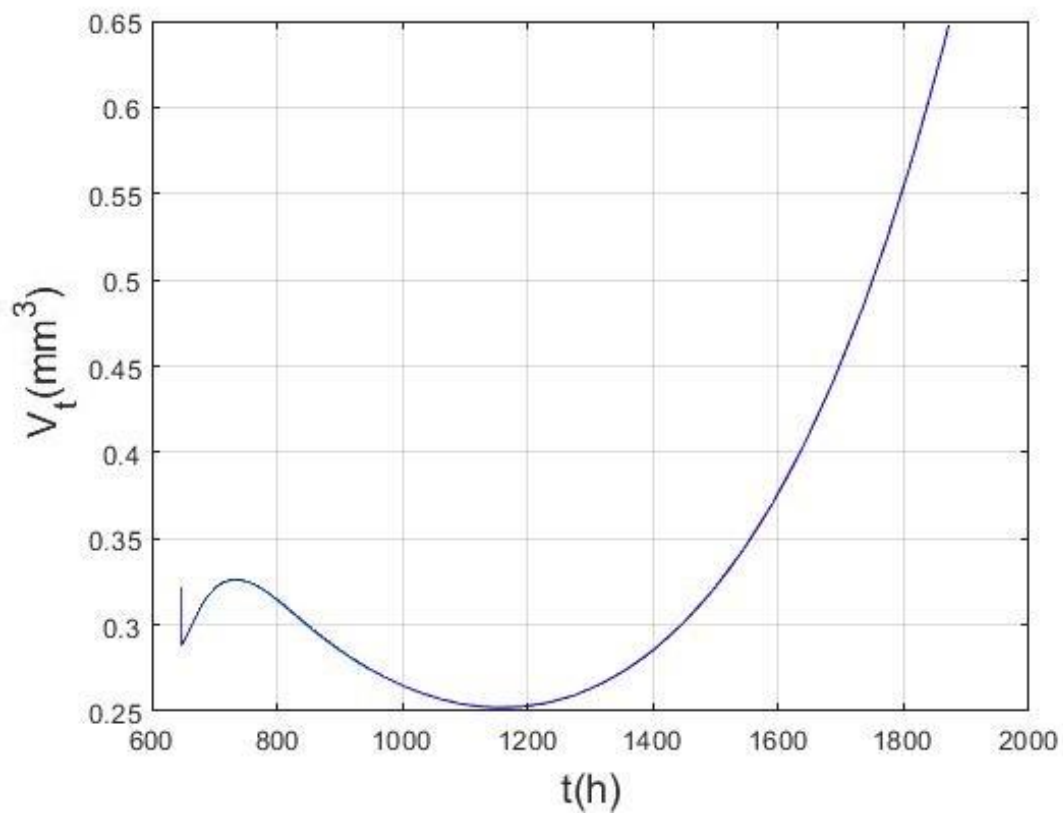


Figura 4.3.2 Comparación de la aproximación de V_t en el tratamiento tumoral con el método de Runge-Kutta (rojo), Ode15s (azul) y Ode23t (verde).

Como se puede observar en la tabla 4.3.1, al simular el modelo completo se aprecia aun mas la diferencia en cuanto a tiempo de computación, debido principalmente al aumento de ecuaciones. Sin embargo cabe destacar el hecho de que Runge-Kutta no presenta puntos inestables durante su simulación, mientras que con ambos Ode existen puntos aislados en los que el valor del parámetro V_h se desestabiliza (aunque lo corrige en el siguiente punto).

Un vez se tienen las graficas obtenidas ya se puede observar como se corresponden con la simulación del propio artículo, que se muestran en la figuras 4.3.3.

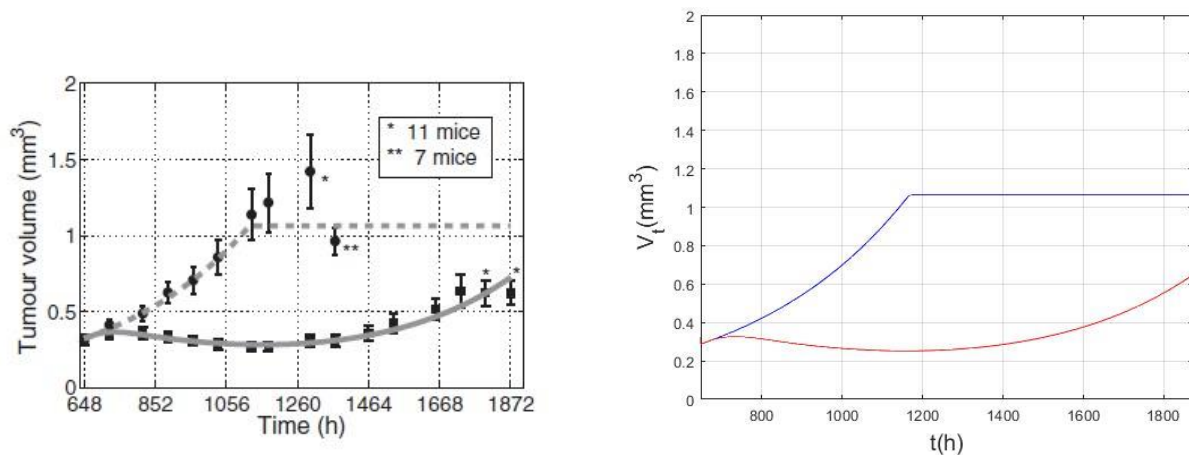


Figura 4.3.3 Simulación del modelo realizada en el artículo en la que se incluye los datos experimentales (a) y simulación realizada en este TFG (b).

Se puede apreciar la semejanza entre las representaciones graficas del articulo y las realiza aquí, lo que valida las simulaciones aquí presentadas lo máximo posible al carecer de sus datos experimentales.

5 Modificaciones en el modelo completo

Una vez se ha completado todo el trabajo básico sobre la interpretación y adaptación de las ecuaciones del artículo se ha procedido a avanzar en la ampliación y el estudio de modificaciones del modelo.

5.1 T_s variable

Si se observa el modelo matemático propuesto se puede ver que para reducir la complejidad se optó por tratar el parámetro T_s como una constante t_s , en este trabajo se ha intentado extender el modelo con T_s variable para que sea posible añadir agentes que afecten a T_s y ver desde las aproximaciones numéricas comportamientos como se ve afectado por dichos agentes, ya sea en solitario como en compañía del docetaxel.

Cuando se considera una T_s variable usando el modelo del artículo se necesita un ratio de angiogénesis llamado k_A , que no ha sido especificado en el artículo, por lo que se hace necesaria la estimación tanto de una T_s inicial y como de una K_a . Para la obtención de estos valores se ha tomado como base los datos del modelo con t_s constante ya que dicho modelo con sus valores ha sido determinado según los datos obtenidos en pruebas de laboratorio y representa fielmente dichos datos. Cabe destacar que aunque representa fielmente dichos datos en el propio artículo se hace referencia a que su modelo simplificado con t_s constante no se comporta como debería en la segunda etapa de crecimiento tumoral, esto es en la etapa de crecimiento amortiguado, ya que tras el crecimiento exponencial alcanza el equilibrio y se mantiene en unos volúmenes fijos.

Para la estimación de valores se han simulado aproximaciones para diferentes valores de ambos parámetros y se han escogido aquellos valores que mejor se aproximan a la gráfica con t_s constante pero solo desde el inicio hasta el cambio de la primera etapa de crecimiento a la segunda, momento en el que el modelo pierde fiabilidad. En la estimación de estos valores se ha observado que si se usa como T_s inicial el valor de t_s constante la gráfica en la etapa de crecimiento exponencial no varía, mientras que la variación del elemento k_A modifica, principalmente, de forma directa la pendiente de la gráfica en la etapa de crecimiento amortiguado y, en menor medida y de forma inversa, el inicio del cambio de etapa en el volumen hipóxico como podemos ver en la figura 5.1.1 y 5.1.2, lo que hace que no se pueda elegir con seguridad un valor exacto al no disponer de datos reales.

También se puede observar en estas figuras como para valores muy altos de K_a la segunda etapa de crecimiento se vuelve exponencial, cosa que no es real en el crecimiento de xenoinjertos.

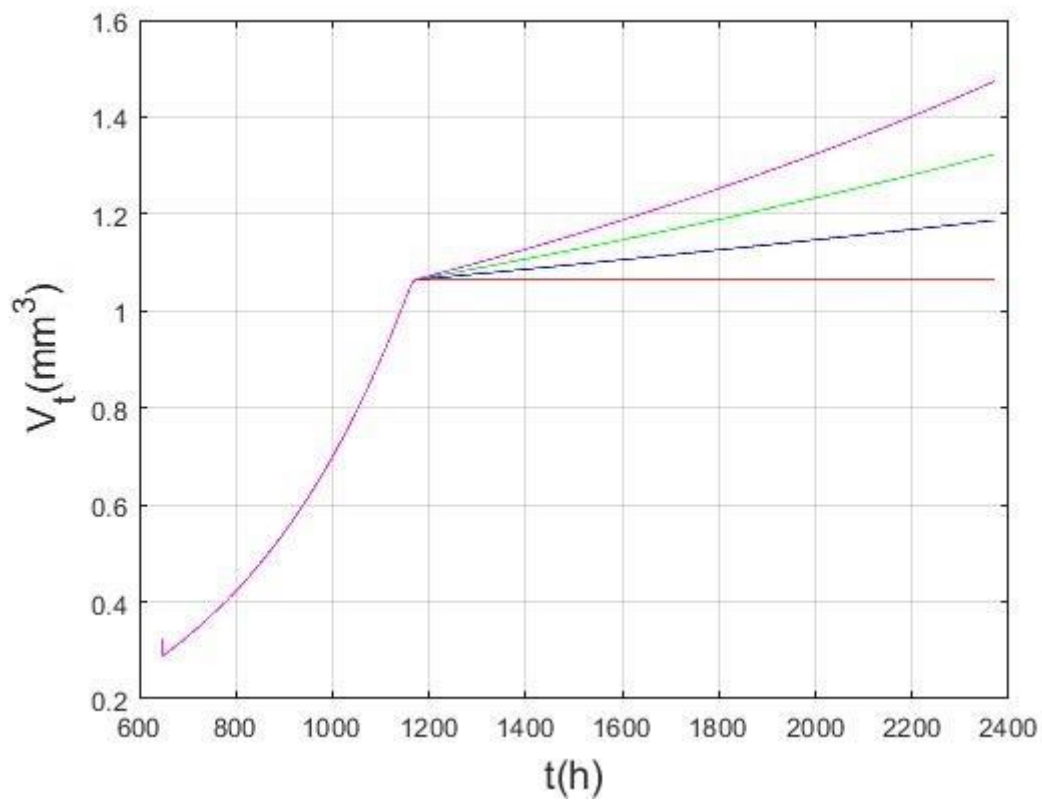


Figura 5.1.1 Aproximación de V_t con el método de Runge-Kutta para $K_a = 450$ (magenta), $K_a = 300$ (verde), $K_a = 150$ (azul) y $K_a = 0$ (t_s constante) (rojo).

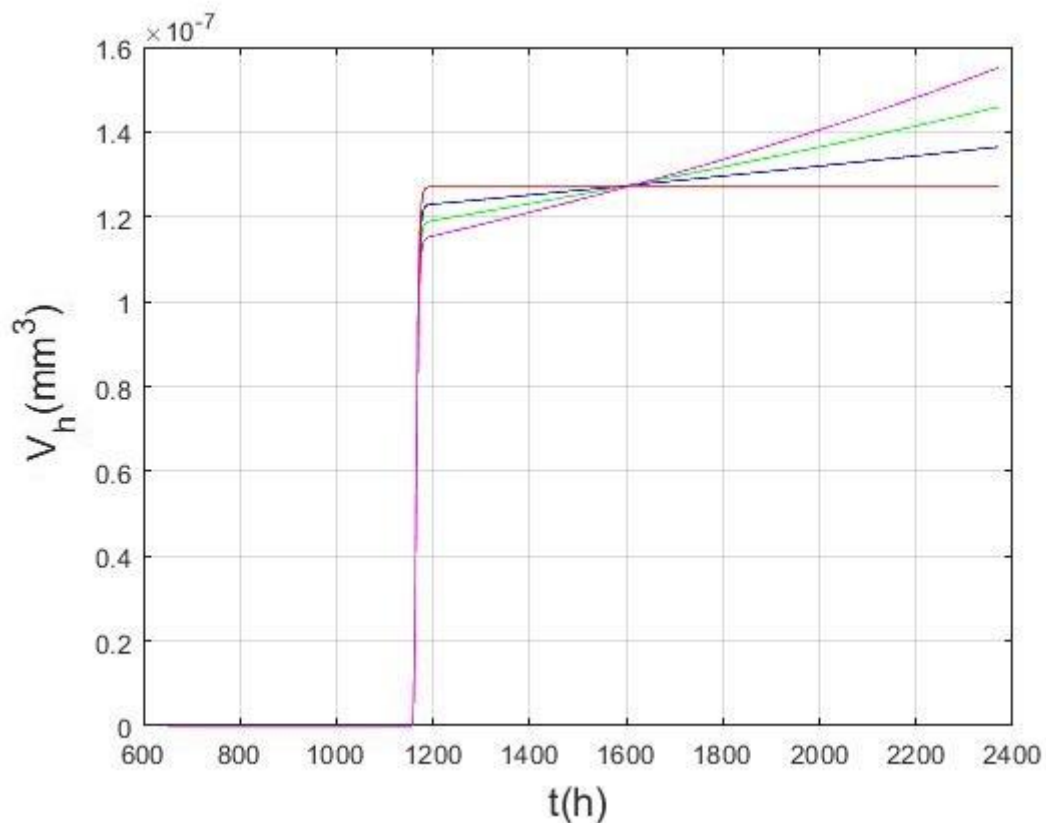


Figura 5.1.2 Aproximación de V_h con el método de Runge-Kutta para $K_a = 450$ (magenta), $K_a = 300$ (verde), $K_a = 150$ (azul) y $K_a = 0$ (t_s constante) (rojo).

5.2 Simulaciones con T_s variable

Una vez determinado el modelo con T_s variable y los valores necesarios se puede estudiar de la efectividad citotóxica del docetaxel cuando está acompañado por otro tipo de agentes antitumorales, experimento que ha sido tratado en diversos artículos. Para ello se han tomado como base las modificaciones sugeridas en el propio artículo. Debido a lo que se ha comentado en los párrafos anteriores se han considerado valores de k_A en el rango de 50 a 200.

5.2.1 Inclusión de un término inhibidor de angiogénesis

La primera de las simulaciones que se ha considerado es la inclusión de un factor inhibidor de angiogénesis añadiendo al modelo un factor inhibidor u_{AAi} (considerado en el propio artículo) en la ecuación de \dot{T}_s , quedando:

$$\dot{T}_s(t) = u_{AAi}k_A V_h(t)$$

Con este cambio en la ecuación se han simulado diferentes casos en los que existe un factor inhibidor constante, es decir un factor inhibidor que está siempre presente, para ver como varía la citotoxicidad del docetaxel. En este caso solo se va a ir modificando uno de los valores de la multiplicación $u_{AAi}k_A$ ya que son dos constantes, dando como resultado las figuras 5.2.1.1 y 5.2.1.2.

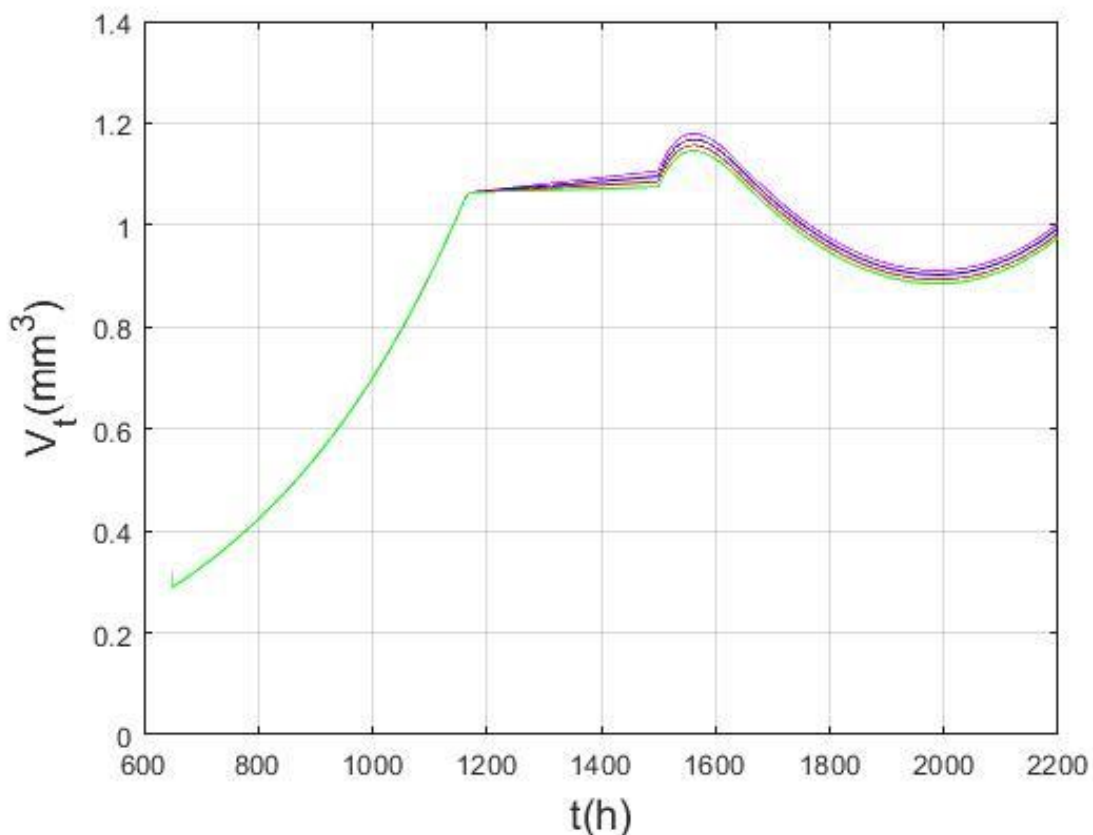


Figura 5.2.1.1 Aproximación con Ode15s de V_t en el tratamiento tumoral con inyección de droga en el instante 1500, para $K_a = 200$ (cian), $K_a = 150$ (azul), $K_a = 100$ (rojo) y $K_a = 50$ (verde) considerándose $U_{aai} = 1$.

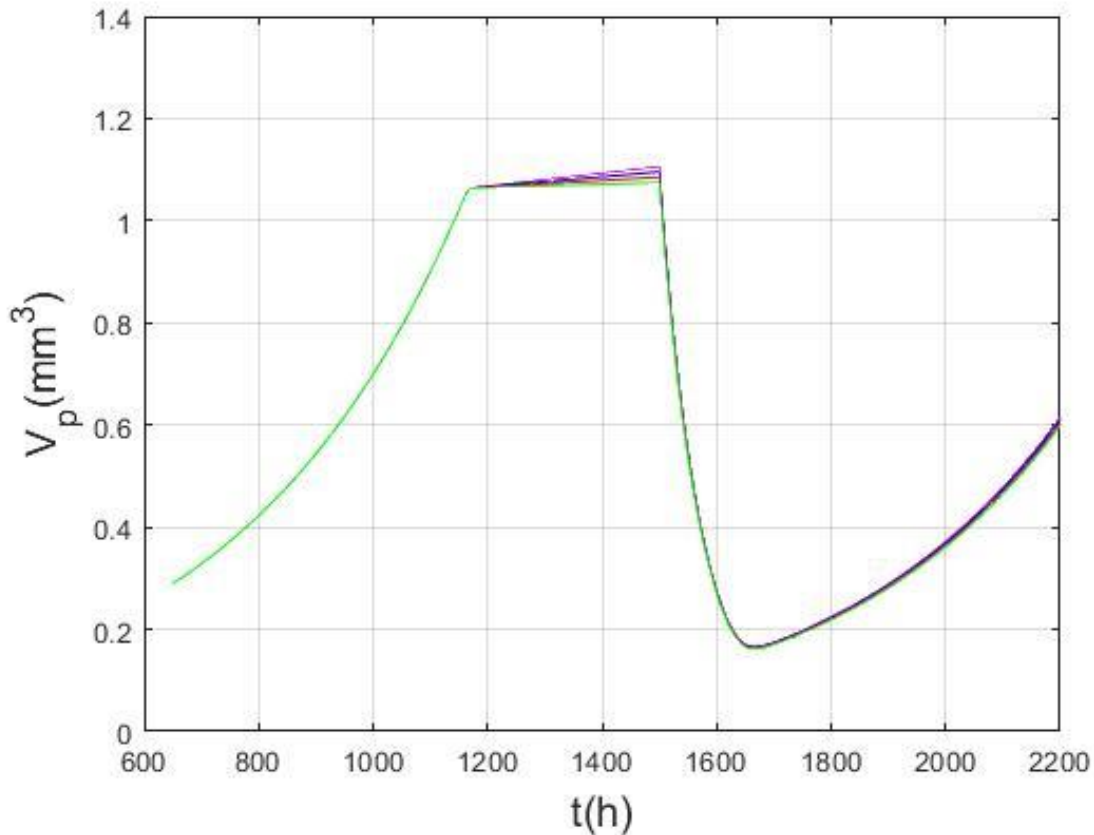


Figura 5.2.1.2 Aproximación con Ode15s de V_p en el tratamiento tumoral con inyección de droga en el instante 1500, para $K_a = 200$ (cian), $K_a = 150$ (azul), $K_a = 100$ (rojo) y $K_a = 50$ (verde) considerándose $U_{aai} = 1$.

Cuando se observan las figuras se puede apreciar como aunque existe un cambio entre los volúmenes totales cuando se trabaja un término reductor de angiogénesis, se puede ver que esto no afecta de manera positiva o negativa a la efectividad del docetaxel, ya que en la representación gráfica de V_p vemos como el descenso del volumen de células proliferadoras se estabiliza en el mismo punto.

Se concluye pues que la existencia de un término reductor del ratio de angiogénesis no afecta de forma directa a la efectividad del docetaxel pero si que ayuda a reducir el volumen tumoral.

5.2.2 Inclusión de un término reductor de angiogénesis

Al igual que el anterior término se ha añadido un término que comentan en el artículo, en este caso es un término reductor de angiogénesis (u_{AAAd}) que sí que se ha modelado inducido por la droga, quedando la ecuación \dot{T}_s así:

$$\dot{T}_s(t) = u_{AAi}k_A V_h(t) - \frac{\dot{q}_p(t)}{v_p * IC_{50} + \dot{q}_p(t)} u_{AAAd} T_s$$

Como se puede apreciar este término no ha sido implementado como el anterior, sino que se ha hecho drogodependiente, de no hacerlo así el valor de T_s estaría en constante disminución desde el inicio de la simulación. Debido a que estamos trabajando con diferentes valores de k_A , se ha hecho una versión simplificada utilizando los propios valores de docetaxel (la concentración, su efectividad etc.).

Con la esta modificación se ha estudiado como afecta el hecho de que exista un factor reductor de angiogénesis, ya sea la propia droga (docetaxel) o una con los mismos valores (inyectada en el mismo momento), para diferentes valores de u_{AAd} .

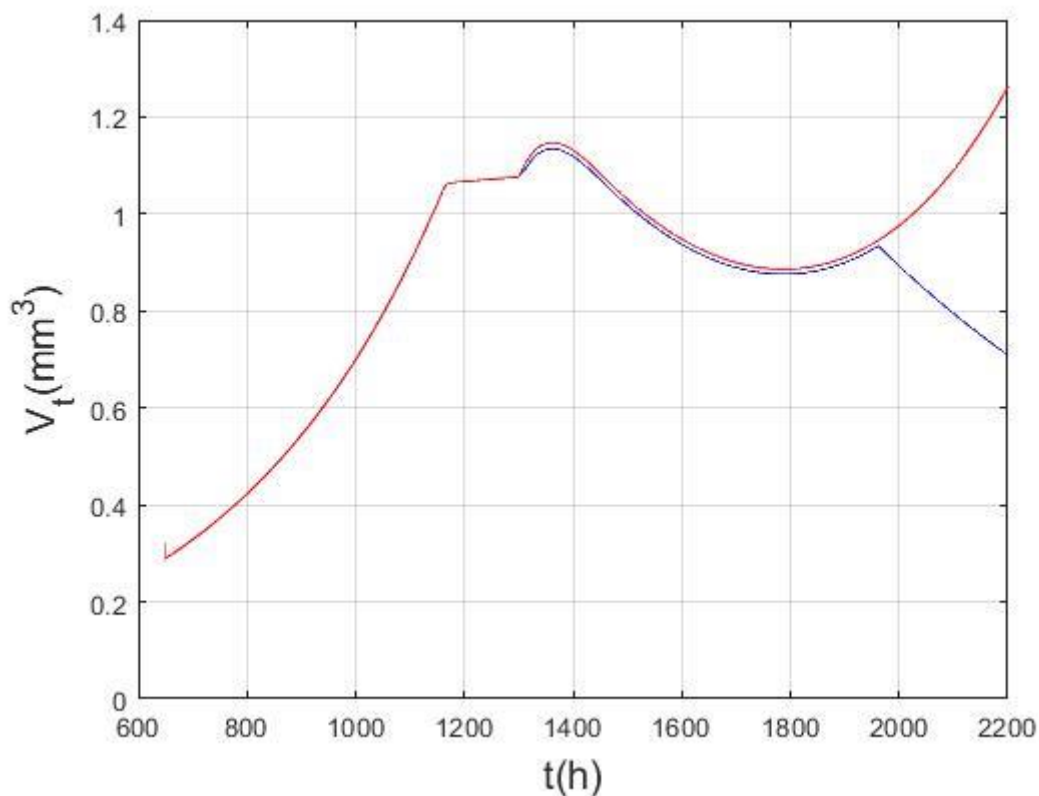


Figura 5.2.2.1 Comparación de V_t entre un tratamiento puramente citotóxico con docetaxel (rojo) y un tratamiento simulado en el que el propio docetaxel tiene efecto reductor de angiogénesis (azul) considerando $U_{aAd} = 0.05$

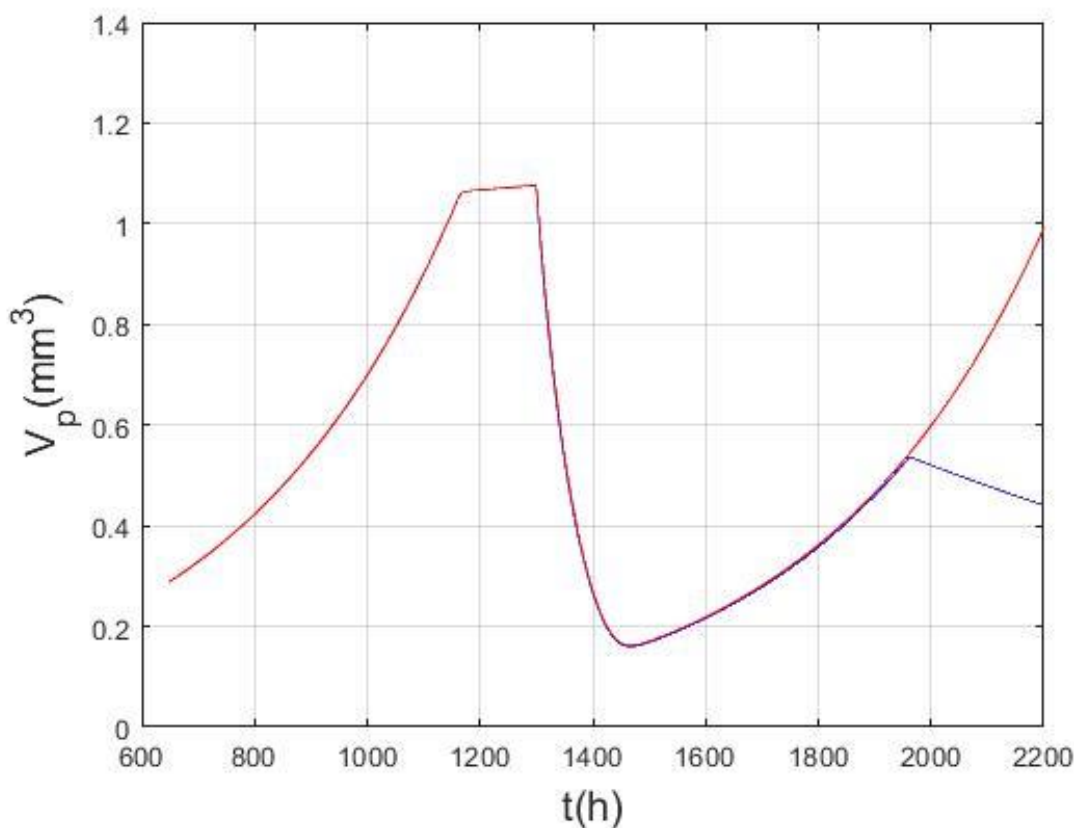


Figura 5.2.2.2 Comparación de V_p entre un tratamiento puramente citotóxico con docetaxel (rojo) y un tratamiento simulado en el que el propio docetaxel tiene efecto reductor de angiogénesis (azul) considerando $U_{aad} = 0.05$

Cuando se observan las figuras 5.2.2.1 y 5.2.2.2 se aprecia que, al igual que pasaba con la inhibición de crecimiento de T_s , la inclusión de un efecto reductor de T_s no afecta de manera positiva o negativa a la efectividad del docetaxel, pero si que reduce significativamente la recuperación del volumen de células proliferadoras debido que el efecto en dicha reducción de T_s se hace presente una vez el radio de la capa externa (formada enteramente por V_p) alcanza el nuevo valor de T_s .

Se puede entonces considerar el uso de agentes con efecto reductor siempre y cuando las administraciones de agentes citotóxicos estén lo suficientemente espaciadas en el tiempo.

5.3 Aproximación a la función de Gompertz

Como se puede apreciar en la figura 5.1.1 la gráfica que describe V_t en el modelo completo tratando T_s como constante no se comporta igual que la representación de crecimiento tumoral mostrada en la figura 2.1.2, se puede observar la falta de la etapa 2 (crecimiento amortiguado) y la etapa 3 (equilibrio) que han sido sustituidas por un cambio brusco de crecimiento exponencial a crecimiento lineal.

Esta diferencia de crecimiento es debida a que se está tratando con el crecimiento de xenoinjertos, que pueden presentar dicho cambio de crecimiento exponencial a lineal. Este cambio brusco es debido a la propia fórmula de T_s

procedente del artículo y que se ha añadido al modelo en este trabajo. Dicha fórmula es $\dot{T}_s(t) = k_A V_h(t)$ y cuando se toman valores de k_A lo suficientemente grandes como para que T_s crezca se aprecia como las ecuaciones se retroalimentan entre ellas y nunca se llega al punto de equilibrio que ocurre en la mayoría de tumores (como ya se ha descrito en el apartado 2). Esto implica que este modelo con dicha T_s nunca se va a alcanzar una estabilidad.

De hecho, si se observa el modelo completo con T_s constante (t_s), se puede ver que dicho modelo sí que alcanza la estabilidad, pero es una estabilidad forzada (eligiendo el valor de t_s a placer) a la que el sistema llega momentos posteriores a alcanzar $R_t = t_s$ debido al propio hecho de que T_s es constante.

La figura 2.1.2 con la que se ha comparado el modelo es una representación de la función de Gompertz, que es la siguiente:

$$f(t) = a * e^{-b * e^{-c * t}}$$

Esta función y otras derivadas de ella son las que han mostrado más correlación [8] con los datos de crecimiento tumoral obtenidos en pruebas científicas realizadas[7][8], por lo que es apropiado su uso en la comparación con el modelo aquí tratado.

Cuando se profundiza en la comparación de ambas se hace necesaria la determinación de los valores de los parámetros de la función anteriormente mostrada, para ello se han tomado dos enfoques diferentes que se diferencian en la parte del modelo que busquemos ajustar. El primero de ellos es considerar que la etapa de crecimiento exponencial del modelo que se está tratando se corresponde con la parte de crecimiento exponencial de una función de Gompertz, por lo que se ha procedido a obtener valores de "a", "b" y "c" en la función que satisfagan con el menor error absoluto posible dicho intervalo, obteniéndose la figura 5.2.1.

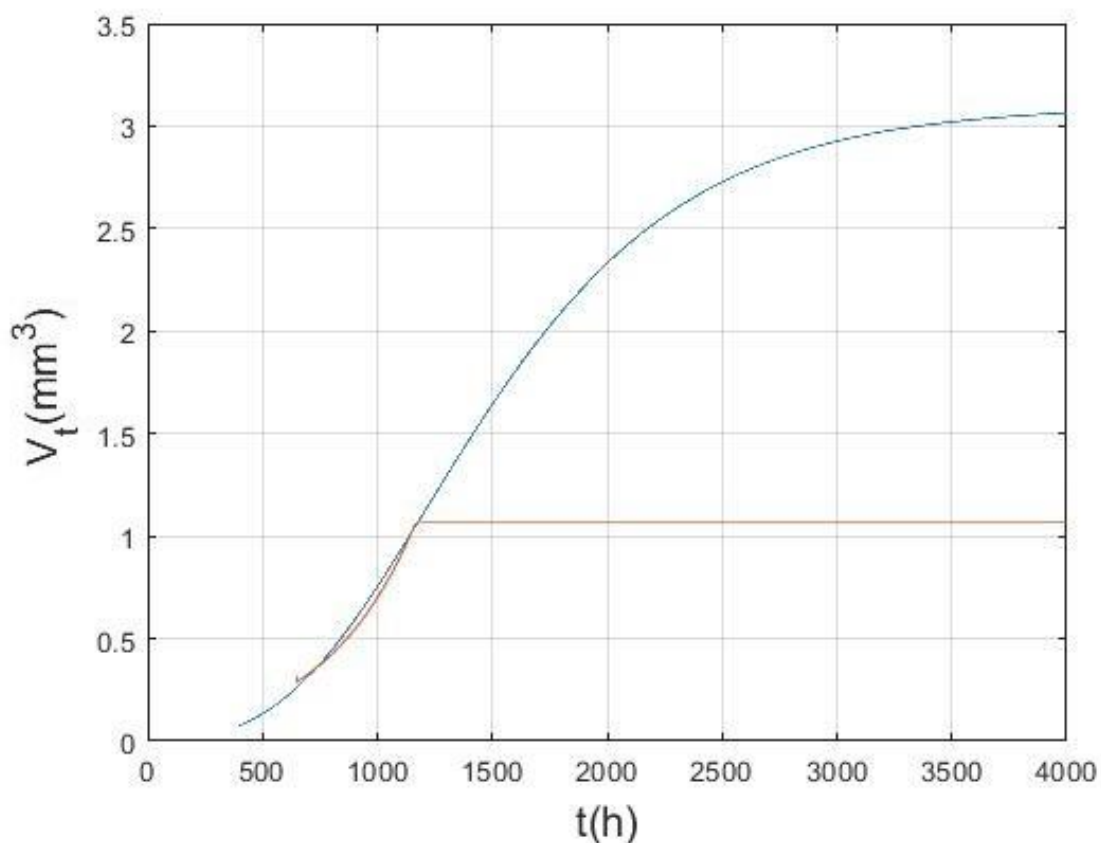


Figura 5.3.1 Comparación entre el modelo propuesto y la función de Gompertz para valores de $a=3.1$, $b=7$ y $c=0.0016$ aproximando el crecimiento tumoral exponencial del primero.

Se ha realizado un ajuste parecido cuando se considera como segunda opción que se busca aproximar el punto de saturación del modelo y no su curva de crecimiento exponencial, para ello necesitamos nuevos valores de las constantes “a”, “b” y “c” que ya se han visto. Esta vez se ha fijado uno de los valores de antemano ya que “a” determina el punto de equilibrio (debido a que $\lim_{t \rightarrow \infty} f(x) = a$). Con ello en cuenta se han obtenido el resto de valores con los que se ha representado la figura 5.2.2.

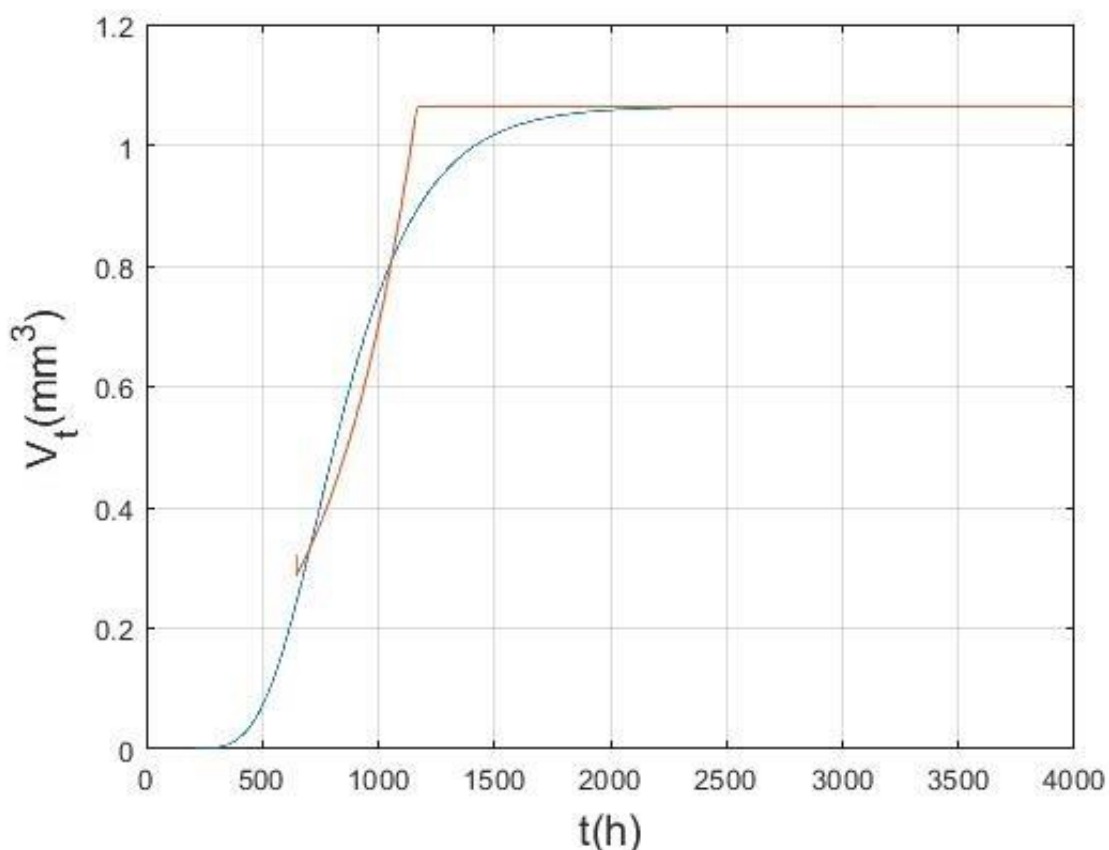


Figura 5.3.2 Comparación entre el modelo propuesto y la función de Gompertz para valores de $a=1.064$, $b=21$ y $c=0.0041$ aproximando el punto de equilibrio tumoral del primero.

En ambas figuras se ha usado el modelo con t_s constante debido a que el crecimiento exponencial es igual que con T_s variable y con este modelo podemos ver como ambas representaciones tienden a 1.064 cuando $t \rightarrow \infty$.

Al no disponer de los datos obtenidos de las pruebas tumorales no se puede asegurar con total certeza cuál de las dos curvas de Gompertz representa con mayor aproximación esos datos, pero hay que tener en cuenta que la primera se ajusta al crecimiento exponencial y cuando se observa los datos representados en su figura 3 (la figura 4.3.3(a))[2] se aprecia como existen puntos que sobrepasan la estabilidad forzada. Por ello es posible que los datos fueran más próximos a la primera de las funciones pero se analizan ambas.

La figura 5.2.2 muestra dos representaciones muy parecidas, pero hay que señalar que el comportamiento del volumen total del tumor en el modelo falla en la etapa 2 que comentamos en el apartado 2.1, puesto que su inicio debería corresponderse con el momento en el que $R_t = t_s$, que es el máximo del radio que permite el crecimiento descontrolado de las células.

5.4 Modificaciones en el modelo

5.4.1 Correcciones

Una vez se han determinado las limitaciones del modelo se han buscado que cambios o adiciones a este se pueden realizar para corregirlas o atenuarlas. Lo primero que se ha estudiado es corregir el defecto que tiene la ecuación de T_s , que como ya se ha comentado tiende a ∞ , añadiendo un término negativo dependiente de ella misma en su ecuación, $-k_s T_s$, que intente lograr la estabilidad cuando $k_A V_h = k_s T_s$.

Este acercamiento no es viable debido a V_h , ya que si se observa nuevamente las ecuaciones del modelo que están a continuación se aprecia que para que V_t se estabilice $k_G V_p = k_{DN} V_n$ y para que eso ocurra V_n tiene que estabilizarse, cosa que sucede cuando $k_N V_h = k_{DN} V_n$. Esto a su vez requiere de la estabilización de T_s en un momento anterior ya que cuando se usa t_s como constante y se alcanza dicho valor de radio ($R_T = t_s$) la estabilización de V_n ocurre en un momento posterior, cosa que imposibilita que los dos parámetros (V_n y T_s) se puedan estabilizar.

Por todo lo comentado anteriormente se puede concluir en que el modelo no puede ser aproximado hacia una función de Gompertz con pequeños cambios, debido a ello no es viable en cuanto al cálculo del volumen del crecimiento del tumor durante la segunda y tercera etapa de dicha función, lo que lo hace no válido para pruebas en las que se esté suponiendo un crecimiento de Gompertz y se esté tratando con agentes que afecten a T_s o en las que se considere la administración de éste pasada la primera etapa.

6 Conclusiones y trabajos futuros

En este trabajo se ha podido implementar Matlab el modelo de crecimiento y tratamiento tumoral con docetaxel que presenta el artículo “Modelling of tumour growth and cytotoxic effect of docetaxel in xenografts”. Durante dicha implementación se han comparado las aproximaciones realizadas entre los métodos numéricos de paso fijo y las funciones de paso variable ya implementadas en Matlab.

Se hace visible que las funciones de paso variable son la manera más rápida de simulación pero, debido a que son programas que aceptan una entrada y generan una salida, presentan más limitaciones que los métodos numéricos adaptados al problema, que son más flexibles en cuanto a modificaciones intermedias.

Se ha intentado avanzar en el modelo descrito y se han hecho comparaciones simulación de algunas de las situaciones que el artículo comenta como posibles, en ellas se ha determinado que el uso conjunto de agentes que modifican el crecimiento de T_s no afectan de forma directa a la eficacia del docetaxel, pero como era de esperar suponen una ayuda en cuanto al tratamiento del tumor.

Se han sugerido y probado distintas modificaciones en el modelo con el objetivo de aproximarlos a una función de Gompertz, llegando al punto en el que mayores cambios eran necesarios para satisfacer el desarrollo esperado del modelo.

Quedan como futuras líneas de trabajo:

- Ahondar más en los problemas que el modelo con T_s variable presenta
- Buscar otras alternativas en cuanto a la modificación del modelo con el objetivo de que se comporte según una función de Gompertz en las etapas 2 y 3 del crecimiento tumoral
- Estudiar el comportamiento conjunto de diferentes tipos de drogas en el tumor usando diferentes valores de concentraciones o momentos de inyección para ambas

Bibliografía

[1] Bray, F. , Ferlay, J. , Soerjomataram, I. , Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 394-424.

[2] Neil D. Evans, Richard J. Dimelow, James W.T. Yates, Modelling of tumour growth and cytotoxic effect of docetaxel in xenografts, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 114 (2014), e3-e13

[3] Randall J. Leveque *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations*

[4] <https://es.mathworks.com/help/matlab/>

[5] <https://magazine.scientificmalaysian.com/special-feature/ysn-asm-column-blood-vessels-lifeline-big-c/>

[6] <http://www.what-is-cancer.com/papers/newmedicine/gompertz.htm>

[7] Laird, Anna Kane. "Dynamics of Tumour Growth: Comparison of Growth Rates and Extrapolation of Growth Curve to One Cell." *British Journal of Cancer* 19 (1965): 278 - 291.

[8] Ribba, B et al. "A review of mixed-effects models of tumor growth and effects of anticancer drug treatment used in population analysis." *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* vol. 3,5 e113. 7 May. 2014,