

# Una aproximación matemática de la acción de la radioterapia en células cancerosas<sup>1</sup>

**Raúl Isea**

Fundación Instituto de Estudios Avanzados  
Hoyo de la Puerta  
Baruta, República Bolivariana de Venezuela  
risea@idea.gob.ve

Recibido: 06 de mayo de 2015; Aceptado: 17 de octubre de 2015

Pág: 150 - 160

**RESUMEN-** El presente estudio se centra en plantear un modelo matemático de competencia del tipo Lotka-Volterra para modelar la acción de las células cancerosas cuando interactúan con las células sanas, y aquellas que se activan por el sistema inmune cuando se aplica radioterapia.

**Palabras Clave:** Cáncer; Radioterapia; Lotka-Volterra; Modelo; Jacobiano.

## I. Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en Venezuela después de las enfermedades del corazón según el informe publicado por la Organización Panamericana de la Salud [1]. En el hombre, las primeras causas de muerte son el cáncer de próstata, el que afecta los tejidos de los pulmones,

<sup>1</sup>Trabajo presentado en “La Primera Jornada Nacional sobre Investigación y Tecnología de las Radiaciones Ionizantes: Salud, Ambiente, Seguridad Alimentaria e Industria”, celebrado en el MPPEE del 24 al 27 de Marzo de 2015.

estómago y colon principalmente; mientras que en la población femenina, lamentablemente, prevalece el cáncer de mama, el de cuello uterino, así como el de los pulmones, estómago, entre otros [2].

Si bien es cierto que el mejor tratamiento contra el cáncer es el diagnóstico precoz, no existe cura para todos los tipos de cáncer, que alcanzan más de doscientos. Actualmente, se emplean la cirugía, la quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia como principales líneas de ataque contra las diferentes clases de cáncer, dependiendo del tipo, condición y lugar donde éste se detecte.

Recordemos que el cáncer es una enfermedad causada por la anormalidad de las células que se dividen sin control invadiendo otros tejidos, y su nombre suele derivarse del tejido inicial donde comienza, es decir, y a modo de ejemplo, si el cáncer empieza en las células basales de la piel se le conoce como carcinoma de células basales. Estas anormalidades se pueden deber a factores genéticos o a la acción del medio ambiente, por ejemplo la radiación, productos químicos, cigarrillo, agentes infecciosos, entre muchos otros.

El cáncer lo podemos visualizar como un sistema donde coexisten tanto las células cancerosas como las normales por una competencia de los nutrientes de los tejidos donde se alojan en el organismo. En aquellos pacientes que presentan cáncer, y no poseen ningún tipo de tratamiento para mitigarlo, no existe ninguna esperanza de vida en poder ganarle a las células cancerosas, ya que con el tiempo invaden y conquistan los tejidos sanos.

Se sabe además que el sistema inmune es el responsable de reconocer cualquier anormalidad y eliminar o neutralizar cualquier célula anormal. Los linfocitos de tipo B son los que participan en la respuesta inmune contra un tumor produciendo anticuerpos específicos, y así eliminar los mismos con ayuda de las células Trabajo presentado en “La Primera Jornada Nacional sobre Investigación y Tecnología de las Radiaciones Ionizantes: Salud, Ambiente, Seguridad Alimentaria e Industria”, celebrado en el MPPEE del 24 al 27 de Marzo de 2015. naturales de muerte (del inglés natural killer).

## II. Metodología

En la literatura científica se ha explicado con mucho detalle las ecuaciones de Lotka-Volterra del tipo competitivo que constituyen el modelo matemático más simple para estudiar la dinámica de población entre especies por recursos comunes [3,4]. En ese sentido se va a estudiar la interacción de las células cancerosas con las sanas y con aquellas que se activan por el sistema inmune, tanto con tratamiento de radioterapia como sin este, lo cual se describe a continuación.

### Modelo matemático sin tratamiento radiológico

Se emplean las ecuaciones del tipo Lotka-Volterra para describir la competencia por los nutrientes de los tejidos donde residen las células cancerosas, las normales y las células que se activan por el sistema inmune, las cuales se van a denotar como  $x(t)$ ,  $y(t)$  y  $z(t)$ , respectivamente.

De acuerdo con los argumentos establecidos por Galindo y colaboradores [5], así como por Liu y Yang [6], se puede establecer el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(1 - x) - axy - bxz \\ \frac{dy}{dt} = cy(1 - y) - dxy \\ \frac{dz}{dt} = exz/(x + f) - gxz - hz \end{cases} \quad (1)$$

donde se ha omitido la dependencia del tiempo para su fácil lectura, y los valores  $a, b, c, d, e, f, g$  y  $h$  son 1.0, 2.5, 0.6, 1.5, 4.5, 1.0, 0.2 y 0.5 respectivamente. La selección de esos parámetros no es aleatoria como se explicó en los trabajos de Galindo [5], Liu [6] y Jiménez [7].

La ecuación en (1) indica que el crecimiento de las células tumorales es de tipo logístico en ausencia de cualquier otra interacción con otro tipo de células, mientras que la tasa de pérdida resultante de la competencia con las células normales o sanas se describe por el parámetro  $a$ , menos la disminución con la acción de las células efectoras del sistema inmune, descrito por el parámetro  $b$ . La segunda ecuación nos indica el cambio de las células normales con respecto al tiempo de acuerdo con una tasa de crecimiento dada por el parámetro  $c$ , mientras que el término  $d$  representa la tasa de células tumorales que son inactivadas por las células normales. La última ecuación nos señala, en primer lugar, la estimulación que ejercen las células del sistema inmune a las células tumorales a través de antígenos específicos, mientras que el parámetro  $g$  representa la tasa de células tumorales que mueren por la acción de las células efectoras del sistema inmune. Finalmente, la variable  $h$  nos indica la tasa de muerte natural presente en las células efectoras.

### Modelo con tratamiento radiológico

El modelo matemático más simple cuando se aplica radioterapia será aquel que sólo elimina las células cancerosas sin afectar a las células sanas ni a las que se activan por el sistema inmune. Para lograrlo, se debe incluir un factor que modele la disminución de las células cancerosas por la acción de la radioterapia sin afectar a las células normales, que se va a denominar  $\gamma$ . De manera que este sistema de ecuaciones estará dado por:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(1 - x) - axy - bxz - \gamma x \\ \frac{dy}{dt} = cy(1 - y) - dxy \\ \frac{dz}{dt} = exz/(x + f) - gxz - hz \end{cases} \quad (2)$$

Igualmente, se pueden modificar las ecuaciones apuntadas en (2) para considerar que existe un pequeño porcentaje de células sanas que son afectadas por la radiación, y que ese porcentaje es proporcional a una constante indicada con la variable  $p$ , de modo que el sistema de ecuaciones diferenciales con esta nueva aproximación será igual a:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(1 - x) - axy - bxz - \gamma x \\ \frac{dy}{dt} = cy(1 - y) - dxy - p\gamma y \\ \frac{dz}{dt} = exz/(x + f) - gxz - hz \end{cases} \quad (3)$$

A continuación se muestran los resultados obtenidos tras el presente análisis.

### III. Resultados y Discusión

Para estudiar la dinámica de las células cancerosas es necesario determinar los puntos de equilibrio local del sistema, y para el sistema descrito por el sistema de ecuaciones (1) han sido ya analizados en [5,6]. Las coordenadas de los puntos críticos se van a denotar con la letra  $E$ , y con ayuda del subíndice  $i$  para diferenciar cada uno de ellos, centrando nuestro análisis en aquellos puntos del tipo  $(E_{ix}, E_{iy}, 0)$ , es decir, aquellos derivados de las concentraciones de las células cancerosas y normales, y en próximos trabajos se considera el caso general, es decir, cuando  $E_{iz}$  sea diferente de cero.

Al resolver este sistema, se obtienen cuatro puntos dados por las coordenadas:  $E_1 = (0, 0, 0)$ ,  $E_2 = (1, 0, 0)$ ,  $E_3 = (0, 1, 0)$ ,  $E_4 = ((a - 1)c/D, (d - c)/D, 0)$ , donde  $D \equiv ad - c$  (se muestran en la primera columna en la Tabla 1).

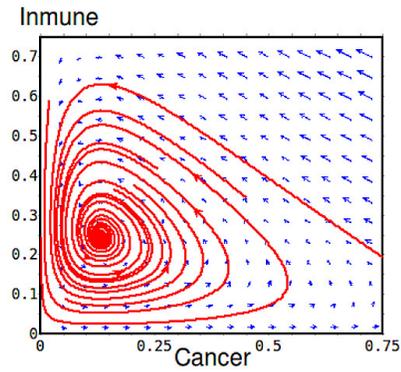
Posteriormente, se determina el Jacobiano ( $J$ ) del sistema descrito en (1), es decir, las derivadas parciales de las ecuaciones diferenciales evaluadas en cada uno de los puntos críticos, y de esa manera determinamos los puntos de equilibrio locales. Es fácil determinar que la matriz Jacobiana del sistema dado por (1) es:

$$\begin{pmatrix} 1 - 2x - ay - bz & -ax & -by \\ -dy & c(1 - y) - cy - dx & 0 \\ \frac{ez}{(x+f)} \left(1 - \frac{x}{(x+f)} - gz\right) & 0 & \frac{ex}{(x+f)} - gx - h \end{pmatrix}$$

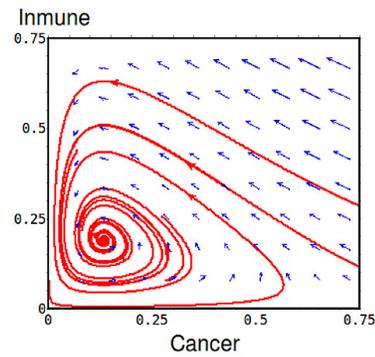
Para determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio locales en el sistema de ecuaciones diferenciales (1), se debe evaluar el Jacobiano en cada uno de los puntos críticos obtenidos, y determinar sus autovalores, ya que son estables aquellos cuyos autovalores (indicados con la variable  $\lambda$ ) son todos negativos [8]. Los resultados están apuntados en la Tabla 1.

Como se aprecia en la última columna de la Tabla 1, el punto  $E_1$  es inestable, mientras que los puntos  $E_2$ ,  $E_3$  y  $E_4$  son del tipo silla. En la segunda columna sólo se indican las cifras de los autovalores justo en este punto crítico para no saturar de ecuaciones que incluyen varios términos matemáticos del Jacobiano evaluado en cada uno de los puntos antes indicados.

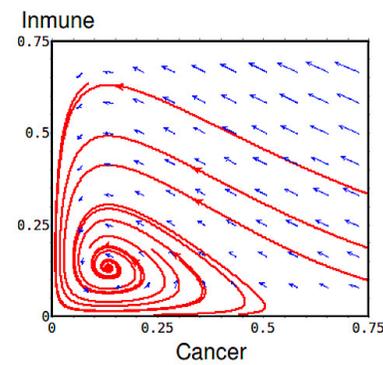
En la Tabla 2 se presentan los resultados tras evaluar el sistema de ecuaciones (2) según el procedimiento anterior tras aplicar tratamiento de radioterapia. Solo el punto crítico  $E_3 = (0, 1, 0)$  es estable, ya que todos sus autovalores son negativos, mientras que  $a > 1$ .



(a)



(b)



(c)

Figura 1: Diagrama del campo vectorial obtenido gracias al lenguaje de programación Python empleando el módulo Matplotlib. El eje- $x$  se muestra la concentración de células cancerosas mientras que el eje- $y$  se aprecia la activación de las células inmunes. Las líneas rojas muestran las distintas

trayectorias (es decir, curvas de nivel) dentro del campo vectorial, logrado tras considerar el sistema de ecuaciones (2), sin tratamiento de radioterapia (a), cuando  $\gamma = 0,2$  (b), y  $\gamma = 0,35$  (c).

En la figura 1 se muestra el campo vectorial [9] resultante de ir aplicando radioterapia a partir de unos valores constante  $\gamma$ . El eje- $x$  representa la concentración de células cancerosas *versus* las células activadas por el sistema inmune. Las condiciones iniciales impuestas son 0.5 tanto para las células cancerosas como sanas. En las tres figuras se mantienen resaltadas en color rojo las mismas trayectorias para destacar el efecto de la radiación con respecto a las concentraciones de dichas células.

La figura (a) muestra cuando no se aplica ningún tratamiento de radioterapia. Las figuras (b) y (c) son los resultados cuando se incrementa la intensidad de radiación a 0.2 y 0.35, respectivamente. Ha de destacarse que el presente modelo solo muestra el posible efecto resultante de una sola sección de radioterapia, y en la misma se observa cómo a medida que se va incrementando la radiación (es decir, al incrementar el valor de  $\gamma$  en forma continua), disminuye la presencia significativa de células del sistema inmune, ya que estas últimas no son capaces de erradicar las células cancerígenas.

Finalmente los resultados obtenidos tras evaluar el sistema de ecuaciones (3) se indica en la Tabla 3. Recordemos que este sistema se diferencia de los anteriores, porque los dos anteriores no se veía afectada la concentración de células sanas con respecto a la radiación, y dicha variación es la misma para todas las células sanas, dada por un único parámetro denominado  $p$ . En esta primera aproximación se ha colocado un valor inicial de  $p$  igual a 0.3, mientras que el valor de  $\gamma$  es 0.2. En este caso, solo el punto crítico  $E_3 = (0, -(p\gamma - c)/c, 0)$  es estable mientras se cumpla la condición  $p\gamma < c$ . Es importante indicar que el valor del parámetro  $p$  se ha impuesto aleatoriamente, y requiere mayores análisis en el futuro.

## IV. Conclusiones

El presente trabajo planteó la ventaja de utilizar un modelo dinámico de interacción entre las células cancerosas, las normales y aquellas que son activadas por el sistema inmune, cuando se aplica radioterapia. Dicho modelo considera que las células del sistema inmune responden por igual a la acción de la radioterapia descrito por una única variable denominada  $\gamma$ . Es interesante destacar que a pesar que el modelo considera solo una sección de radiación, se logra apreciar una pequeña disminución de la presencia de células activadas del sistema inmune.

Este modelo incluyo el efecto negativo de la radiación cuando incide en células normales a través de una variable denominada  $p$ , en vista que la radioterapia no discrimina el tipo de célula presente en la zona irradiada. Sin embargo, se debe realizar mayores estudios para analizar la dependencia del valor de  $p$  en la estabilidad del modelo matemático.

Los puntos críticos descritos en el trabajo destacan cómo la estabilidad local del sistema está estrechamente vinculado con los parámetros seleccionados en dicho estudio. De hecho, no sorprende suponer que el punto crítico y la estabilidad del sistema debe depender explícitamente de los valores de las variables descritas por  $\gamma$  y  $p$  cuando se aplica radiación, como se aprecian en las Tablas 2 y 3, pero dicha conclusión debe analizarse en próximos estudios.

Finalmente, es necesario realizar mayores análisis que permitan describir, por ejemplo, la dependencia de los parámetros con respecto a los valores iniciales. Asimismo se debe analizar la estabilidad global y comparar los mismos con los resultados locales realizados en el presente trabajo. Por otra parte, es necesario implementar un modelo de aplicación de radiación periódico, pero finito en el tiempo para que vaya disminuyendo la presencia de células cancerígenas hasta intentar eliminar las mismas, así como estudiar el efecto de la radiación cuando está presente la metástasis, es decir, cómo influye la radioterapia cuando las células cancerosas se están propagando a otra región.

## **Agradecimientos**

Agradecemos a los revisores de la revista CLIC por todos los comentarios y observaciones en el presente manuscrito. Asimismo, al Comité Organizador de la Primera Jornada Nacional sobre Investigación y Tecnología de las Radiaciones Ionizantes: Salud, Ambiente, Seguridad Alimentaria e Industria por sus indicaciones para mejorar la presentación de los resultados del trabajo.

## Anexos

Cuadro 1: Puntos críticos y autovalores obtenidos en el sistema de ecuaciones (1). En color rojo se muestra el resultado numérico tras evaluar esos autovalores según los parámetros indicados en la metodología del trabajo.

Punto Crítico	Autovalores
$E_1 = (0, 0, 0)$	$\lambda = 1$ $\lambda = c = 0,6$ $\lambda = -h = -0,5$
$E_2 = (1, 0, 0)$	$\lambda = -1$ $\lambda = c - d = -0,9$ $\lambda = -\left(h + g - \frac{e}{(f+1)}\right) = 1,55$
$E_3 = (0, 1, 0)$	$\lambda = 1 - a = 0$ $\lambda = -c = -0,6$ $\lambda = -h = -0,5$
$E_4 = (c(a - 1)/D, (d - c)/D, 0)$	$\lambda = -0,6$ $\lambda = -0,5$ $\lambda = 0$

Cuadro 2: Puntos críticos y autovalores obtenidos en el sistema de ecuaciones (2). En color rojo se muestra el resultado numérico tras evaluar esos autovalores según los parámetros indicados en la metodología del trabajo.

Punto Crítico	Autovalores
$E_1 = (0, 0, 0)$	$\lambda = 1 - \gamma = 0,8$ $\lambda = c = 0,6$ $\lambda = -h = -0,5$
$E_2 = (1 - \gamma, 0, 0)$	$\lambda = \gamma - 1 = -0,8$ $\lambda = c - d = -0,6$ $\lambda = -\left(h + g - \frac{e}{(f+1)}\right) = 1,55$
$E_3 = (0, 1, 0)$	Suponiendo $\gamma = 0,2$ $\lambda = -\gamma + 1 - a = 0,2$ $\lambda = -c = -0,6$ $\lambda = -h = -0,5$
$E_4 = (c(\gamma + a - 1)/D, (d - c)/D, 0)$	Suponiendo $\gamma = 0,2$ $\lambda = 0,12$ $\lambda = -0,66$ $\lambda = 0,003$

Cuadro 3: Puntos críticos y autovalores obtenidos en el sistema de ecuaciones (3). En color rojo se muestra el resultado numérico tras evaluar esos autovalores según los parámetros indicados en la metodología del trabajo.

Punto Crítico	Autovalores
$E_1 = (0, 0, 0)$	$\lambda = c - \gamma p = 0,54$ $\lambda = 1 - \gamma = 0,8$ $\lambda = -h = -0,5$
$E_2 = (1 - \gamma, 0, 0)$	$\lambda = \gamma - 1 = -0,8$ $\lambda = c - dp\gamma = -0,66$ $\lambda = -\left(h + g - \frac{e}{(f+1)}\right) = 1,55$
$E_3 = (0, -(p\gamma - c)/c, 0)$	Suponiendo $\gamma = 0,2, p = 0,3$ $\lambda = -0,1$ $\lambda = p\gamma - c = -0,54$ $\lambda = -h = -0,5$
$E_4 = (-((ap - c)\gamma + (1 - a)c)/D, -((p - d)\gamma + d - c)/D, 0)$	Suponiendo $\gamma = 0,2, p = 0,3$ $\lambda = -0,58$ $\lambda = 0,08$ $\lambda = -0,23$

## Bibliografía

- [1] OPS. *Cáncer en las Américas, perfiles de país 2013*. Washington DC: OPS; 2013.
- [2] MPPS. *Boletín Epidemiológico N° 194*. Caracas: MPPS; 2011.
- [3] KOROBENIKOV, A.; WAKE, GC. *J. Appl. Math. Decis. Sci.* 3 (1999), 155-162.
- [4] KOZLOV, V; AND VAKULENKO S. *Nonlinearity*. 26 (2013), 2299–2314.
- [5] GALINDO, MC. *Abstr. Appl. Ana.* 2014 (2014), 1-11.
- [6] LIU, Z; YANG, C. *Comput Math Methods Med.* 2014(2014),1-12.
- [7] JIMÉNEZ, RP; HERNÁNDEZ, O. *Chaos Solitons Fractals*. 44(2011); 685-692.
- [8] HAMMARLING, SJ. *IMA J. Numer. Anal.* 2 (1982), 303–323.
- [9] ALCÁNTARA, CR; CRUZ-LÓPEZ, M. *MATerials MATematics*. 6 (2014), 1-29.