



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS  
“MAT. LUIS MANUEL RIVERA GUTIÉRREZ ”

**SOLUCIÓN NUMÉRICA DE LA ECUACIÓN DE  
REACCIÓN-DIFUSIÓN APLICADA A TUMORES  
CEREBRALES**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
LICENCIADA EN CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS

PRESENTA:  
VENECIA CHÁVEZ MEDINA

DIRECTOR DE TESIS:  
DOCTOR EN CIENCIAS FRANCISCO SIDDARTHA GUZMÁN MURILLO



MORELIA, MICHOACÁN.

FEBRERO DE 2017.

*Por su ejemplar fortaleza, a Marie.*

# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>III</b>
<b>Abstract</b>	<b>IV</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Ecuaciones de tipo reacción difusión . . . . .	3
<b>2. Métodos numéricos</b>	<b>7</b>
2.1. Discretización espacial . . . . .	7
2.2. Convergencia . . . . .	16
2.3. Evolución temporal . . . . .	18
2.3.1. Método de Runge-Kutta . . . . .	19
2.4. Estabilidad . . . . .	21
<b>3. Aplicación a la evolución de tumores cerebrales</b>	<b>24</b>
3.1. Evolución de tumores en el cerebro humano . . . . .	40
<b>4. Evolución de tumores cerebrales bajo tratamiento</b>	<b>63</b>
4.1. Modelado de extirpación de tumores . . . . .	63
4.2. Modelado de quimioterapia en tumores cerebrales . . . . .	64
<b>5. Conclusiones</b>	<b>74</b>
<b>A. Apéndice</b>	<b>77</b>
<b>Apéndice</b>	<b>77</b>

# RESUMEN

‘Solución numérica de la ecuación de reacción-difusión aplicada a tumores cerebrales’ es una tesis que presenta un código capaz de simular numéricamente en dos y tres dimensiones la evolución espacio-temporal de tumores cancerosos en el cerebro con base en la ecuación de reacción-difusión y su solución numérica. El trabajo presenta la validez del uso de modelos de reacción-difusión en el estudio de tumores cancerosos en el cerebro. También se describen los métodos numéricos usados para resolver el problema de valores iniciales del sistema. Posteriormente se muestran las herramientas desarrolladas que permitieron usar geometrías realistas que describen la anatomía del cerebro humano en dos y tres dimensiones. La importancia de la anatomía radica en que los tumores se difunden a distinta velocidad en materia gris y en materia blanca y ello requiere de una traducción cuidadosa de imágenes de resonancia magnética cerebral a un dominio numérico. Con tal anatomía se analiza la evolución numérica de distintos tipos de tumores bajo diversas condiciones iniciales y en distintas posiciones del cerebro. Esto permite estimar la letalidad de un tumor a partir de la detección. Finalmente se incluye, tanto en el modelo como en el código en tres dimensiones, el impacto de tratamientos como la extirpación del tumor y la quimioterapia sobre la evolución de los tumores; además de que se ratifican los resultados obtenidos comparándolos con resultados numéricos previos y resultados clínicos. Por último, se espera que la herramienta desarrollada para este trabajo llegue a ser de utilidad en un ámbito médico en un mediano plazo.

**Palabras clave:** Biomatemáticas, métodos numéricos, solución numérica de ecuaciones diferenciales parciales, modelado matemático, reacción-difusión, crecimiento de tumores.

# ABSTRACT

‘A numerical solution to the reaction-diffusion equation applied to brain tumors’ is a thesis that presents a code capable of simulating numerically in two and three dimensions the spatio-temporal evolution of cancerous brain tumors, based on the reaction-diffusion equation and its numerical solution. The work presents the validity of the usage of reaction-diffusion models on the study of this kind of tumors. It also describes the numerical methods used to solve the initial value problem of the system. In addition, we show the developed tools that allowed us to use anatomically realistic human brain geometries in two and three dimensions. The importance of a geometrically accurate anatomy lies in the fact that tumors diffuse at different speed in grey or white matter, so it is required a careful interpretation of a brain magnetic resonance image into our numerical domain. With such anatomy we analyze the numerical evolution of different types of tumors undergoing diverse initial conditions and different positions inside the brain, which allows us to estimate the deadliness of the tumor. Finally, we include, in the model and in the three-dimensional code, the impact of treatments such as resection of the tumor and chemotherapy towards the evolution of the tumors. Aside, we verify the results by comparing them with previous numerical and clinical results. At the end, we expect that this tool is capable of being used for medical purposes at the medium term.

# Capítulo 1

## Introducción

Desde el siglo XVIII la biología y la física han formado una buena relación. Fue, por ejemplo, en este siglo en el que Luigi Galvani aplicó electricidad a tejidos musculares de rana, experimento que le permitió descifrar la naturaleza eléctrica de los impulsos nerviosos. Ganándose así la fama de precursor, tanto del campo de la electricidad como de las neurociencias. Dos siglos más tarde, Max Perutz y John D. Bernal trabajaron sobre la cristalografía de proteínas, mientras que Francis Crick y James Watson se encargaban de la estructura tridimensional del ADN, y Rosalind Franklin y Maurice Wilkins de los ácidos nucleicos. Sin embargo, en este ámbito es más importante destacar cómo un buen número de ahora muy reconocidos biólogos se vieron atraídos al campo de la genética gracias al notable físico Erwin Schrödinger y su libro *¿Qué es la vida?* cuyo tema central son los resultados de algunos experimentos de genética que, en su opinión, podían encontrar explicación en el ámbito de la mecánica cuántica [1]. Y es así que hoy en día se puede hablar de la física biológica como una realidad, ya sea desde la física de las máquinas moleculares, hasta el análisis no lineal de las series de tiempo, evolución y ecosistemas; pasando por la difusión en sistemas biológicos, tema central en este trabajo.

El cáncer es, para algunos, uno de los sistemas biológicos más complejos [2]. De ahí que una de las metas de este trabajo sea desarrollar aproximaciones matemáticas consistentes desde un punto de vista físico con la evolución espacio-temporal de tumores cancerosos en el cerebro. Siendo una de las principales ventajas del modelado matemático, la posibilidad de alterar teóricamente cualquier parámetro que sirva para describir el sistema y analizar su efecto en la evolución de éste, de manera que podamos realizar *experimentos hipotéticos*, sin la necesidad de lidiar con el sistema biológico en sí, que, en el caso que este trabajo desarrolla, sería prácticamente imposible de realizar en un ser vivo. Por ello el hecho de que el tratamiento numérico de ecuaciones diferenciales parciales, sea un amplio campo de estudio principalmente en las ciencias aplicadas, pues el modelado matemático es una poderosa herramienta que permite probar hipótesis, confirmar o diseñar experimentos y simular la dinámica de sistemas complejos.

Muchos de los principios que están detrás de la manera en que el mundo natural evoluciona son relaciones asociadas con la razón de cambio con la que las cosas suceden. Estas relaciones, en términos matemáticos, son las ecuaciones y su razón de cambio son las derivadas.

Las ecuaciones diferenciales sirven, por tanto, para entender y modelar, de una manera cuantitativa, un gran número de sistemas desde físicos hasta biológicos, ya sea el movimiento de fluidos, el comportamiento de campos electromagnéticos, la propagación y detección de ondas sísmicas, el comportamiento de poblaciones o del mismo cuerpo humano, por mencionar algunos. Así, una ecuación o conjunto de ecuaciones que sirven para describir alguno de estos procesos es denominado el modelo matemático de un sistema.

Las Ecuaciones Diferenciales Parciales (EDPs) asociadas con sistemas que evolucionan, suelen clasificarse en tres categorías: hiperbólicas, parabólicas y elípticas, dependiendo de la propagación de sus curvas de información, cada categoría disfruta de características y propiedades diferentes analíticamente, tiene sus propias manifestaciones físicas y también sus propios esquemas de solución numérica.

Las ecuaciones que modelan fenómenos vibratorios, como la ecuación de onda, suelen ser hiperbólicas mientras que las ecuaciones que modelan difusión, son parabólicas. Tanto hiperbólicas como parabólicas normalmente representan procesos dinámicos, por lo que una de sus variables independientes es el tiempo. Por otro lado, ecuaciones que describen fenómenos en el equilibrio, teniendo puramente variables espaciales, son elípticas; así, ellas son asociadas con problemas de valores en la frontera. Mientras las hiperbólicas y parabólicas con problemas de valores iniciales y una combinación de valores iniciales y valores en la frontera [3].

Por otra parte, el término *ecuación de evolución* se refiere, en general, a una ecuación diferencial parcial que involucra variables independientes tanto temporales como espaciales de la siguiente manera:

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} = K[u(\vec{r}, t)], \quad (1.1)$$

en donde el lado izquierdo es simplemente la derivada temporal de primer orden de la variable dependiente  $u$ , y el lado derecho involucra operadores que actúan sobre  $u$ , los cuales pueden ser lineales o no y, en ocasiones, depende de  $t$ ,  $\vec{r}$  y  $u$ .

## 1.1. Ecuaciones de tipo reacción difusión

Este tipo de ecuaciones es mayormente utilizado para modelar fenómenos tanto químicos como biológicos, pues modela la aparición de ondas viajeras en sistemas que sufren la influencia de procesos de reacción y difusión.

Dividiremos el estudio de este tipo de ecuaciones en sus dos partes:

### Difusión

Una de las EDPs parabólicas y de evolución más importantes es la Ecuación de Difusión. Obtenida por primera vez por un médico y fisiólogo alemán llamado Adolf Fick. Ésta describe la densidad de fluctuaciones en un material que esté bajo un proceso difusivo en cualquier punto del espacio y a todo tiempo [4].

Si  $u(\vec{r}, t)$  es la densidad del material difusivo en cierta posición  $\vec{r} = (x, y, z)$  y tiempo  $t$ , la ecuación de conservación es:

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} = -\nabla \cdot \vec{J}. \quad (1.2)$$

Aquí, el flujo difusivo de la densidad del material es  $\vec{J}$ . Dicho flujo es proporcional al gradiente de la densidad,

$$\vec{J} = -D(u(\vec{r}, t), \vec{r}) \nabla u(\vec{r}, t) \quad (1.3)$$

siendo  $D(u(\vec{r}, t), \vec{r})$  el coeficiente de difusión de  $u$  que en general depende de  $u$ ,  $t$  y  $\vec{r}$ , y donde el signo menos indica que el fenómeno de difusión transporta al material de densidades altas a bajas. Así obtenemos la ecuación de difusión:

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot [(D(u(\vec{r}, t), \vec{r}) \nabla u(\vec{r}, t))]. \quad (1.4)$$

Si el coeficiente de difusión no depende de la densidad ni de la posición, es decir,  $D$  es constante, la Ec. (1.4) se reduce a:

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} = D \nabla^2 u(\vec{r}, t). \quad (1.5)$$

Esta ecuación define un problema de valores iniciales, es decir, si contamos con información de cómo es  $u$  a un cierto tiempo inicial  $t_0$  para todo el dominio espacial, entonces la ecuación describe como  $u(\vec{r}, t)$  evoluciona en el tiempo.

### Reacción

Otra manera en la que el material que se esté modelando puede cambiar, es bajo la influencia de procesos de reacción. Éstos se refieren a crecimiento, interacciones con su entorno

o cambios de estado. En este caso el cambio no es debido a reacciones químicas sino a procesos biológicos.

Entonces, si  $u(\vec{r}, t)$  es la densidad poblacional de una clase de elementos a un tiempo  $t$ , esta población puede ser modelada por

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u) \quad (1.6)$$

con  $f(u)$  el término de *reacción* que puede referirse a crecimiento exponencial,  $f(u) = \sigma u$ , o crecimiento logístico,  $f(u) = \sigma u \left(1 - \frac{u}{k}\right)$ , donde  $\sigma$  es la constante de crecimiento de la población y  $k$  es la capacidad de carga del entorno, es decir, la densidad máxima de población que el entorno puede albergar.

Entonces, si sumamos los dos procesos anteriores y añadimos alguna condición de frontera, obtenemos un *sistema de reacción-difusión* que tiene la forma de una ecuación parabólica con una fuente.

Un problema de reacción-difusión se puede plantear como un problema de valores iniciales,  $u(0, x)$  y valores en la frontera,  $u(t, 0)$  y  $u(t, L)$  cuyo dominio temporal es abierto,  $t \geq 0$ . Un esquema de la idea anterior se muestra en la Fig. 1.1.

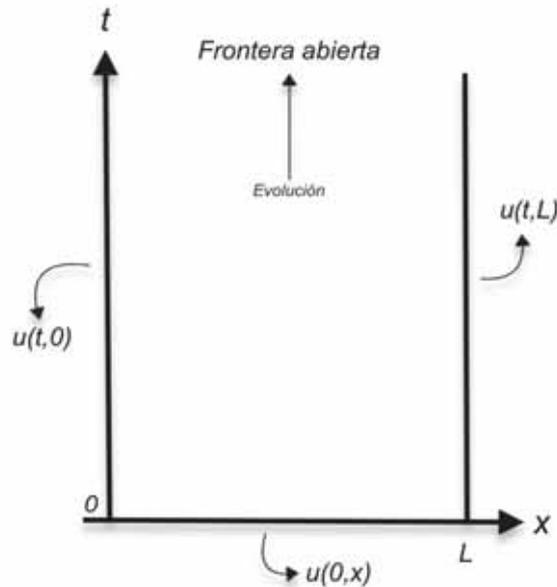


Figura 1.1: Dominio de solución de un problema de reacción-difusión en una dimensión espacial:  $V = [0, L] \subseteq \mathbb{R}$ .

Sea  $S$  una superficie arbitraria que encierra un volumen  $V$ . La ecuación de balance de flujo establece que la tasa de cambio de la cantidad de material en  $V$  es igual al flujo del material que entra a  $V$  a través de  $S$ , más el material que haya sido creado en  $V$ ; es decir:

$$\underbrace{\frac{\partial}{\partial t} \int_V u(\vec{r}, t) dv}_{\text{tasa de cambio}} = - \underbrace{\int_S \vec{J} \cdot \widehat{n} ds}_{\text{flujo que entra a } V} + \underbrace{\int_V f dv}_{\text{material creado en } V} \quad (1.7)$$

donde  $f = f(u, \vec{r}, t)$ . Aplicando el teorema de la divergencia,

$$\int_S \vec{F} \cdot \widehat{n} ds = \int_V \nabla \cdot \vec{F} dv \quad (1.8)$$

a la integral de superficie, se obtiene una ley de balance:

$$\int_V \left[ \frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{J} - f(u, \vec{r}, t) \right] dv = 0$$

esto suponiendo que  $u(\vec{r}, t)$  es continua. Esta ecuación se cumple para cualquier volumen arbitrario  $V$ , por lo que es el integrando el término que es cero. Así,

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\nabla \cdot \vec{J} + f(u, \vec{r}, t) \quad (1.9)$$

es la ecuación que representa el transporte del flujo  $\vec{J}$  [5].

De este modo, la ecuación de *Reacción-Difusión* es finalmente:

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(u(\vec{r}, t), \vec{r}) \nabla u(\vec{r}, t)) + f(u(\vec{r}, t)). \quad (1.10)$$

En los casos en que el crecimiento sea logístico, como lo es la ecuación típica de crecimiento poblacional, estaremos tratando con la ecuación de Fisher-Kolmogorov-Petrovskii-Piskunov (FKPP), que es uno de los ejemplos más simples de ecuaciones de reacción difusión no lineal. Y, en contextos ecológicos,  $f$  puede representar procesos de muerte o nacimiento y  $u$  densidades de población de la especie  $u$ .

Se ha mencionado anteriormente que la ecuación de reacción-difusión es una EDP parabólica. Para ilustrar esta aseveración tomemos antes el caso general de una EDP cuasi-lineal (lineal en sus derivadas de mayor orden) de segundo orden no homogénea de dos variables independientes (espacial y temporal)

$$A f_{xx} + B f_{xt} + C f_{tt} + D f_x + E f_t + F f = G. \quad (1.11)$$

En ella,  $f_x, f_t, f_{xx} \dots$  representan las derivadas parciales de la función respecto a la(s) variables independientes.  $A, B, C$  pueden depender de  $x, t, f_x$  y  $f_t$ ,  $D, E$  y  $F$  de  $x, t$  y  $f$ , y el

término no homogéneo  $G$ , puede depender de  $x$  y  $t$ . Así, partiendo del discriminante de la ecuación anterior,  $B^2 - 4AC$ , la clasificación de las EDPs es la siguiente [6]:

$$B^2 - 4AC = \begin{cases} \text{Negativo} \Rightarrow \text{Elíptica} \\ \text{Nulo} \Rightarrow \text{Parabólica} \\ \text{Positivo} \Rightarrow \text{Hiperbólica.} \end{cases} \quad (1.12)$$

De ahí que la Ec. (1.10) sea parabólica, pues

$$B^2 - 4AC = 0.$$

Con la información descrita hasta ahora, se procede a detallar el trabajo realizado en esta Tesis. En este capítulo se inició con una breve explicación de problemas de reacción-difusión. En el capítulo 2 se exponen los métodos numéricos necesarios para resolver el problema de interés. Los capítulos 3 y 4 presentan los resultados obtenidos: en el capítulo 3 se inicia con la descripción de un modelo sencillo, primero con el fin de reproducir experimentos para corroborar la viabilidad del uso de este tipo de modelos para el estudio de la evolución de los tumores cerebrales. Luego se diseñan experimentos que permiten verificar la implementación de nuestro código y por último en este capítulo, se termina con un modelo más robusto capaz de evolucionar tumores espacio-temporalmente en dos y tres dimensiones. En el capítulo 4 se trata la evolución de tumores cerebrales en tres dimensiones bajo tratamientos como extirpación y quimioterapia. Y finalmente, en el capítulo 5, se presentan las conclusiones y posibles futuras aplicaciones de este trabajo.

# Capítulo 2

## Métodos numéricos

Como bien se sabe, las EDPs que se pueden resolver analíticamente son muy pocas y los sistemas que ellas modelan suelen no ser tan realistas como uno esperaría; por ello la importancia del desarrollo de métodos numéricos capaces de aproximar estas ecuaciones. Por otro lado, incluso en el caso en el que las ecuaciones a tratar tengan algún tipo de solución analítica, el resolverlas numéricamente sigue siendo de gran ayuda, pues por ejemplo, la solución analítica sirve para comprobar que nuestro código numérico converge.

Es por ello que en este capítulo se describen los métodos numéricos que se emplearán en el desarrollo de los modelos planteados a lo largo de este trabajo. Se presenta el método de diferencias finitas como una aproximación a las ecuaciones definidas en el continuo y métodos explícitos como los encargados de modelar la evolución temporal de los sistemas. Además, se hace énfasis en los criterios de validez que deben cumplir los métodos numéricos aquí presentados.

### 2.1. Discretización espacial

La aproximación en diferencias finitas, es uno de los métodos básicos para la resolución de Ecuaciones Diferenciales Parciales. Se obtiene reemplazando la ecuación en el continuo por una versión discreta de todos los términos en la ecuación diferencial. Para ello es necesario discretizar el dominio en el que se define la ecuación diferencial y en él, definir versiones aproximadas de las derivadas que aparezcan en la ecuación.

En general, partiendo del hecho de que la EDP involucra una función  $u$  analítica definida, en este caso, en un dominio espacial y temporal, la aproximación en diferencias finitas al valor de una derivada  $u'$  o  $u''$ , en un punto  $(\vec{x}, t)$  del dominio, se basa en una combinación de valores de la función en puntos cercanos a  $(\vec{x}, t)$ .

Para ilustrar este método comencemos con la discretización del dominio espacial en una dimensión. El proceso consiste en partir un dominio continuo, digamos  $x \in [x_{min}, x_{max}]$ , y, de él, tomar en cuenta únicamente un número finito  $N_x$  de puntos de manera que resulte una malla discreta que esté contenida dentro del dominio continuo. Esta malla puede o no ser uniformemente espaciada, ello, así como la separación entre cada nodo de la malla, dependerá del tipo de problema que se esté resolviendo y el tipo de definición que se le quiera dar. Entre más fina sea la discretización, es decir, entre mayor sea el número de puntos  $N_x$  que conformen la malla, más precisa será la aproximación al dominio continuo. Para los fines de este trabajo usaremos una malla uniformemente espaciada con resolución

$$\Delta x = \frac{x_{max} - x_{min}}{N_x} \quad (2.1)$$

de modo que la partición consistirá en una serie de nodos de la forma

$$x_j = x_{min} + j\Delta x \quad (2.2)$$

con  $j = 0, 1, \dots, N_x$ .

La discretización del dominio temporal funciona de la misma manera:

$$\Delta t = \frac{t_{max} - t_{min}}{N_t} \quad (2.3)$$

para

$$t^n = t_{min} + n\Delta t \quad (2.4)$$

con  $n = 0, 1, \dots, N_t$ , y específicamente  $t_{min} = 0$ . Así, la función  $u(x, t)$  definida originalmente en un dominio continuo queda definida únicamente en los nodos del dominio discreto  $(x_j, t^n)$ . Para los valores de  $u(x_j, t^n)$  se usará como notación  $u_j^n$ . El concepto esquemático de esta discretización se muestra en la Fig. 2.1.

Nótese que el hecho de que los valores  $N_x$  y  $N_t$  sean finitos, también significa que el número de nodos en el dominio espacio temporal es finito. Cuando se resuelven EDPs, esta condición es necesaria, ya que en cada nodo los valores  $u_j^n$  son números de doble precisión alojados en la memoria RAM de la computadora, la cual es claramente finita.

Estando ya bien planteada la discretización del dominio en que la EDP está definida, se puede tratar la aproximación de los operadores diferenciales que aparecen en ella, de modo tal que éstos actúen únicamente sobre la función en los nodos en los que la malla está definida.

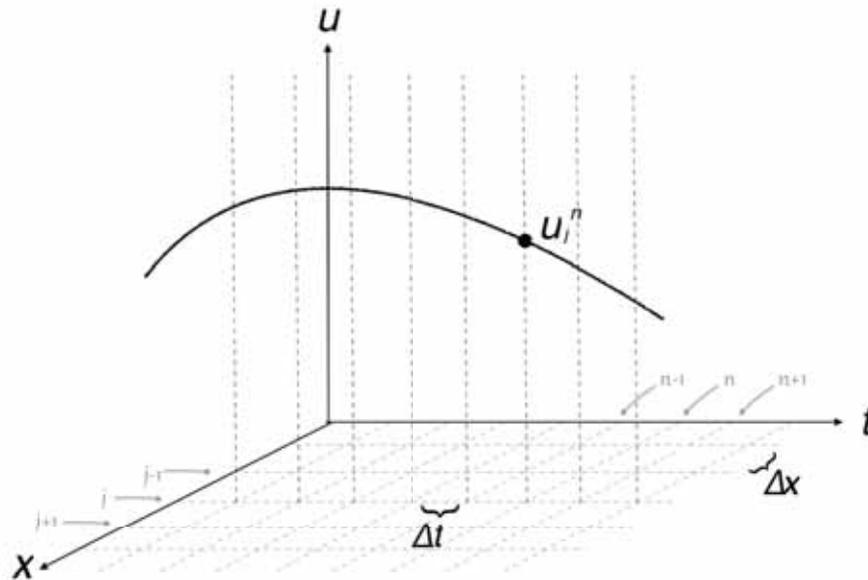


Figura 2.1: Discretización del dominio espacial y temporal. Las resoluciones  $\Delta x$  y  $\Delta t$  son iguales a lo largo de todo el dominio y dan lugar al valor discreto de la función  $u_j^n$ .

Como ya se mencionó, es necesario que las funciones a tratar sean suaves, o al menos doblemente diferenciables, de forma que una expansión en serie de Taylor en torno a algún punto  $x_j$  de esta función sea posible.

Comencemos con la derivada de primer orden. La aproximación en diferencias finitas más sencilla en este caso es la conocida definición original de derivada proveniente de cálculo diferencial

$$\frac{u(x+h) - u(x)}{h} \approx u'(x), \quad (2.5)$$

cuando  $h \rightarrow 0$ .

Esta ecuación representa la recta tangente a  $u(x)$  en  $x$ . Para aproximarse a esta línea tangente, la idea es usar múltiples líneas secantes cuyos puntos de cruce tengan distancias cada vez más cortas entre sí, es decir  $h \rightarrow 0$ , de manera que la línea secante se aproxime cada vez más a la tangente deseada. Hablando de diferencias finitas,  $h$  representa el tamaño de paso, es decir  $\Delta x$ , el cual puede ser positivo o negativo, lo que resultaría en una *aproximación progresiva* a la derivada o una *regresiva* respectivamente. Un esquema de estas aproximaciones se muestra en la Fig. 2.2.

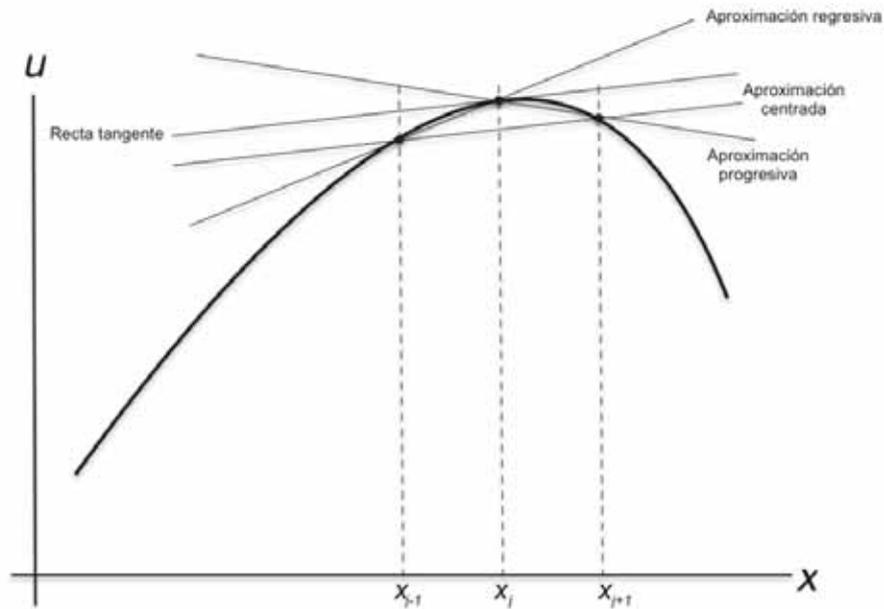


Figura 2.2: Distintas aproximaciones a la derivada de primer orden usando diferencias finitas.

Comencemos con el cálculo de los polinomios de Taylor de la función  $u$ . Para ello, si tal función tiene derivadas de orden  $n$  en un punto  $x$ , entonces su polinomio de Taylor,  $T_n u$ , es

$$T_n u(x+h) = \sum_{k=0}^n \frac{u^{(k)}(x)}{k!} (h)^k. \quad (2.6)$$

Así, el error generado al aproximar  $u$  con su polinomio de Taylor se define como  $E_n(x+h) = u(x+h) - T_n u(x+h)$  de modo que podemos escribir

$$u(x+h) = \sum_{k=0}^n \frac{u^{(k)}(x)}{k!} (h)^k + E_n(x+h).$$

Ésta se denomina Fórmula de Taylor con residuo  $E_n(x+h)$ , el cual expresaremos como una integral. Consideremos primero el error que aparece con una aproximación lineal:

$$u(x+h) = u(x) + u'(x)h + E_1(x+h),$$

entonces podemos escribir

$$E_1(x+h) = u(x+h) - u(x) - u'(x)h = \int_x^{x+h} u'(t)dt - u'(x) \int_x^{x+h} dt = \int_x^{x+h} [u'(t) - u'(x)]dt.$$

Si en la última integral  $w = u'(t) - u'(x)$  y  $v = t - (x+h)$ , tal que  $\frac{dw}{dt} = u''(t)$  y  $\frac{dv}{dt} = 1$ , podemos expresarla de la forma  $\int_x^{x+h} wdv$ , es decir

$$E_1(x+h) = \int_x^{x+h} wdv = wv \Big|_x^{x+h} - \int_x^{x+h} (t - (x+h))u''(t)dt = \int_x^{x+h} (x+h-t)u''(t)dt.$$

Es así que se puede mostrar por inducción sobre  $n$  que el resto de la serie de Taylor en orden  $n$ , suponiendo que  $u$  tiene derivadas continuas en  $x$  de orden  $n+1$ , es

$$E_n(x+h) = \frac{1}{n!} \int_x^{x+h} (x+h-t)^n u^{(n+1)}(t)dt. \quad (2.7)$$

Para estimar la magnitud de este error, necesitamos más información acerca de  $u^{(n+1)}$ . Si esta derivada tiene un mínimo,  $m$ , y un máximo,  $M$ , para todo  $t$  en un cierto intervalo que contenga a  $x$ , es decir,

$$m \leq u^{(n+1)}(t) \leq M,$$

entonces, en este intervalo tenemos la siguiente estimación para el error

$$m \frac{h^{(n+1)}}{(n+1)!} \leq E_n(x+h) \leq M \frac{h^{(n+1)}}{(n+1)!},$$

relación que muestra que el error está acotado por los valores de la derivada y la distancia del punto  $x+h$  al punto  $x$  de la expansión, es decir  $h$  elevada a la potencia  $n+1$  [7]. Si, además, se asume que  $u^{(n+1)}$  es continua, entonces este residuo debe tomar todos los valores entre  $m$  y  $M$

$$E_n(x+h) = u^{(n+1)}(\xi) \frac{h^{(n+1)}}{(n+1)!} \quad (2.8)$$

para  $\xi$  en algún intervalo  $[x, x+h]$  [8]. Expresión conocida como la fórmula de Lagrange para el término residual donde  $\xi$  que depende de  $x$  y  $h$ , es un punto entre  $x$  y  $x+h$ . El desarrollo anterior se hizo para  $h \geq 0$  sin embargo, un razonamiento similar es válido también para  $h \leq 0$ .

Entonces, tomando el desarrollo en serie de Taylor a primer orden de la función en  $x$ ,

$$u(x \pm h) = u(x) \pm u'(x)h + u''(x) \frac{h^2}{2}(\xi) \quad (2.9)$$

en donde  $x \pm h$  se refiere a  $h \geq 0$  o  $h \leq 0$ , tenemos entonces

$$\frac{u(x \pm h) - u(x)}{h} \mp u'(x) = u''(x) \frac{h}{2}(\xi)$$

que, cuando la fórmula del error no es importante sino sólo su orden, se puede reescribir como:

$$u'(x) = \frac{u(x+h) - u(x)}{h} + O(h). \quad (2.10)$$

Como el error, denotado por la “*O grande*”, es proporcional a la primer potencia de  $h$ , se trata de una aproximación con error de primer orden. Esto es, al hacer nuestro tamaño de paso  $h$  un orden de precisión menor, obtenemos una aproximación un orden de precisión más certera [3].

Usando nuestra notación,  $u(x) \rightarrow u(x_j)$ , las expresiones anteriores toman la siguiente forma:

$$u'(x_j) = \frac{u(x_{j+1}) - u(x_j)}{\Delta x} + O(\Delta x) \quad (2.11)$$

o para una aproximación regresiva

$$u'(x_j) = \frac{u(x_j) - u(x_{j-1}))}{\Delta x} + O(\Delta x). \quad (2.12)$$

En el mismo sentido, otra aproximación igualmente válida es la *aproximación centrada*. Esta aproximación permite mejorar el orden de precisión al usar más puntos en su desarrollo:

$$u'(x_j) = \frac{u(x_{j+1}) - u(x_{j-1}))}{2\Delta x} + O(\Delta x^2), \quad (2.13)$$

la cual es una aproximación de segundo orden pues el error en este caso es proporcional a  $h^2$ . Entonces, al tomar en cuenta un tamaño de paso un orden de magnitud más pequeño, se obtiene una aproximación dos órdenes de magnitud más precisa. Esto implica que si la resolución de la malla, digamos  $\Delta x_1$ , se reduce a la mitad, es decir se define una nueva malla con resolución  $\Delta x_2 = \frac{1}{2}\Delta x_1$ , el *Error de Truncamiento* decrece en una razón de  $\left(\frac{\Delta x_1}{\Delta x_2}\right)^2 = 4$ . Nótese que aunque nuevamente se usó la información en solamente dos puntos, la aproximación centrada ofrece mayor precisión que las otras dos aproximaciones. Esta mejora en la precisión es clara en la Fig. 2.2. Notar que en estas aproximaciones, la  $\Delta x$  es la definida en la Ec. (2.1).

Para derivadas de mayor orden, es necesario evaluar la serie de Taylor de la función en una mayor cantidad de puntos vecinos. En general, una aproximación de derivadas de  $n$ -ésimo orden,  $u^{(n)}(x)$ , requiere por lo menos de  $n + 1$  puntos. El método para la construcción

de aproximaciones de operadores diferenciales en diferencias finitas consiste, por ende, en hacer las expansiones correspondientes a la función  $u$  en serie de Taylor en puntos cercanos a donde se quiera encontrar la derivada y después encontrar combinaciones lineales de estas expansiones que cumplan con la única condición de que los coeficientes de las derivadas de orden distinto a la deseada deben ser nulos [9].

### Derivadas de segundo orden

Para la aproximación a la derivada de segundo orden, se tomarán en cuenta los puntos  $x - h$  y  $x + h$  para desarrollar en su entorno la función en serie de Taylor, con  $h = \Delta x$ ,

$$\begin{aligned} u(x_{j+1}) &= u(x_j) + \Delta x u'(x_j) + \frac{\Delta x^2}{2} u''(x_j) + \frac{\Delta x^3}{6} u'''(x_j) + O(\Delta x^4), \\ u(x_{j-1}) &= u(x_j) - \Delta x u'(x_j) + \frac{\Delta x^2}{2} u''(x_j) - \frac{\Delta x^3}{6} u'''(x_j) + O(\Delta x^4). \end{aligned} \quad (2.14)$$

Sumando las dos fórmulas anteriores se tiene

$$u(x_{j+1}) + u(x_{j-1}) = 2u(x_j) + \Delta x^2 u''(x_j) + O(\Delta x^4), \quad (2.15)$$

y así, la combinación lineal que cumple con las características necesarias es:

$$u''(x_j) = \frac{u(x_{j+1}) - 2u(x_j) + u(x_{j-1}))}{\Delta x^2} + O(\Delta x^2), \quad (2.16)$$

con un error proporcional a  $\Delta x^2$ .

Muchas otras aproximaciones en diferencias finitas a los diferentes operadores diferenciales pueden ser construidas de la misma manera en que se construyeron las anteriores. Éstas pueden tener un mayor grado de precisión, es decir, menor error de truncamiento, simplemente evaluando la función  $u$  en más puntos, como  $x + 2\Delta x$ ,  $x - 2\Delta x$ , etcétera.

### Aproximaciones de orden de precisión superior

Como se ha mencionado anteriormente, para calcular derivadas con un orden de aproximación mayor, basta con seguir la generalización del procedimiento de la sección anterior, de manera que la serie de Taylor se desarrolle con un mayor número de términos y usando un mayor número de puntos vecinos. Así, para la aproximación central a la derivada de primer orden con un error de cuarto orden habrá que considerar las series truncadas a  $O(\Delta x^5)$  de  $u(x_{j-2})$ ,  $u(x_{j-1})$ ,  $u(x_j)$ ,  $u(x_{j+1})$  y  $u(x_{j+2})$  y encontrar una combinación lineal,

$$A u(x_{j-2}) + B u(x_{j-1}) + C u(x_j) + D u(x_{j+1}) + E u(x_{j+2}), \quad (2.17)$$

tal que los coeficientes de los términos  $u'' \dots u^{(n)}$ , (en este caso  $n = 4$ ) sean cero.

Para este caso, tal combinación lineal resulta en:

$$u'(x_j) = \frac{1}{12\Delta x} [u(x_{j-2}) - 8u(x_{j-1}) + 8u(x_{j+1}) - u(x_{j+2})] + O(\Delta x^4). \quad (2.18)$$

Naturalmente, para los casos en que no se quiera una aproximación centrada el procedimiento es el mismo. Estas aproximaciones son útiles especialmente para puntos en las fronteras del dominio en donde no existan puntos a la derecha o a la izquierda, según el caso, del punto de interés, por ejemplo  $u(x_0)$  o  $u(x_{N_x})$ . Las aproximaciones a estos casos se muestran a continuación:

$$u'(x_j) - O(\Delta x^4) = \frac{1}{12\Delta x} \begin{cases} 3u(x_{j-4}) - 16u(x_{j-3}) + 36u(x_{j-2}) - 48u(x_{j-1}) + 25u(x_j) \\ -u(x_{j-3}) + 6u(x_{j-2}) - 18u(x_{j-1}) + 10u(x_j) + 3u(x_{j+1}) \\ u(x_{j-2}) - 8u(x_{j-1}) + 8u(x_{j+1}) - u(x_{j+2}) \\ -3u(x_{j-1}) - 10u(x_j) + 18u(x_{j+1}) - 6u(x_{j+2}) + u(x_{j+3}) \\ -25u(x_j) + 48u(x_{j+1}) - 36u(x_{j+2}) + 16u(x_{j+3}) - 3u(x_{j+4}) \end{cases} \quad (2.19)$$

Y para las aproximaciones de cuarto orden a la segunda derivada de la función:

$$u''(x_j) - O(\Delta x^4) = \frac{1}{12\Delta x^2} \begin{cases} -10u(x_{j-5}) + 61u(x_{j-4}) - 156u(x_{j-3}) + 214u(x_{j-2}) - 154u(x_{j-1}) + 45u(x_j) \\ u(x_{j-4}) - 6u(x_{j-3}) + 14u(x_{j-2}) - 4u(x_{j-1}) - 15u(x_j) + 10u(x_{j+1}) \\ -u(x_{j-2}) + 16u(x_{j-1}) - 30u(x_j) + 16u(x_{j+1}) - u(x_{j+2}) \\ 10u(x_{j-1}) - 15u(x_j) - 4u(x_{j+1}) + 14u(x_{j+2}) - 6u(x_{j+3}) + u(x_{j+4}) \\ 45u(x_j) - 154u(x_{j+1}) + 214u(x_{j+2}) - 156u(x_{j+3}) + 61u(x_{j+4}) - 10u(x_{j+5}) \end{cases} \quad (2.20)$$

Para construir aproximaciones a derivadas cuando las funciones a tratar dependen de más de una dimensión espacial, el procedimiento es el mismo. Esto es, partiendo de las respectivas expansiones en serie de Taylor de la función, en torno a los nodos correspondientes, se encuentra alguna combinación lineal que cumpla los requisitos que se impusieron anteriormente.

### Aproximaciones en 3 dimensiones

Cuando el dominio espacial es  $V = [x_{min}, x_{max}] \times [y_{min}, y_{max}] \times [z_{min}, z_{max}] \subseteq \mathbb{R}^3$ , definimos la malla de tal modo que

$$\begin{aligned}
x_i &= x_{min} + i\Delta x \quad \text{con} \quad \Delta x = \frac{x_{max} - x_{min}}{N_x} \\
y_j &= y_{min} + j\Delta y \quad \text{con} \quad \Delta y = \frac{y_{max} - y_{min}}{N_y} \\
z_k &= z_{min} + k\Delta z \quad \text{con} \quad \Delta z = \frac{z_{max} - z_{min}}{N_z}.
\end{aligned} \tag{2.21}$$

De ahora en adelante, para facilitar la notación escribiremos  $u_{i,j,k} = u(x_i, y_j, z_k)$ . Así, las aproximaciones a las derivadas parciales de primer orden con precisión de segundo orden, usando la Ec. (2.13), son:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{i,j,k} &= \frac{u_{i+1,j,k} - u_{i-1,j,k}}{2\Delta x} + O(\Delta x^2) \\
\frac{\partial u}{\partial y} \Big|_{i,j,k} &= \frac{u_{i,j+1,k} - u_{i,j-1,k}}{2\Delta y} + O(\Delta y^2) \\
\frac{\partial u}{\partial z} \Big|_{i,j,k} &= \frac{u_{i,j,k+1} - u_{i,j,k-1}}{2\Delta z} + O(\Delta z^2).
\end{aligned} \tag{2.22}$$

Las segundas derivadas parciales no cruzadas también con segundo orden de precisión usando la Ec. (2.16):

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \Big|_{i,j,k} &= \frac{u_{i+1,j,k} - 2u_{i,j,k} + u_{i-1,j,k}}{\Delta x^2} + O(\Delta x^2) \\
\frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \Big|_{i,j,k} &= \frac{u_{i,j+1,k} - 2u_{i,j,k} + u_{i,j-1,k}}{\Delta y^2} + O(\Delta y^2) \\
\frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \Big|_{i,j,k} &= \frac{u_{i,j,k+1} - 2u_{i,j,k} + u_{i,j,k-1}}{\Delta z^2} + O(\Delta z^2).
\end{aligned} \tag{2.23}$$

Las aproximaciones a las derivadas parciales de primer orden con precisión de cuarto orden son:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{i,j,k} &= \frac{u_{i-2,j,k} - 8u_{i-1,j,k} + 8u_{i+1,j,k} - u_{i+2,j,k}}{12\Delta x} + O(\Delta x^4) \\
\frac{\partial u}{\partial y} \Big|_{i,j,k} &= \frac{u_{i,j-2,k} - 8u_{i,j-1,k} + 8u_{i,j+1,k} - u_{i,j+2,k}}{12\Delta y} + O(\Delta y^4) \\
\frac{\partial u}{\partial z} \Big|_{i,j,k} &= \frac{u_{i,j,k-2} - 8u_{i,j,k-1} + 8u_{i,j,k+1} - u_{i,j,k+2}}{12\Delta z} + O(\Delta z^4).
\end{aligned} \tag{2.24}$$

Y por último, las aproximaciones a las segundas derivadas parciales con cuarto orden

de precisión son:

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \Big|_{i,j,k} &= \frac{-u_{i-2,j,k} + 16u_{i-1,j,k} - 30u_{i,j,k} + 16u_{i+1,j,k} - u_{i+2,j,k}}{12\Delta x^2} + O(\Delta x^4) \\ \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \Big|_{i,j,k} &= \frac{-u_{i,j-2,k} + 16u_{i,j-1,k} - 30u_{i,j,k} + 16u_{i,j+1,k} - u_{i,j+2,k}}{12\Delta y^2} + O(\Delta y^4) \\ \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \Big|_{i,j,k} &= \frac{-u_{i,j,k-2} + 16u_{i,j,k-1} - 30u_{i,j,k} + 16u_{i,j,k+1} - u_{i,j,k+2}}{12\Delta z^2} + O(\Delta z^4).\end{aligned}\quad (2.25)$$

En la Fig. 2.3 se esquematiza el elemento espacial de las Ecs. (2.22), (2.23), (2.24) y (2.25). Todas las anteriores corresponden a aproximaciones centradas y son las usadas en este trabajo.

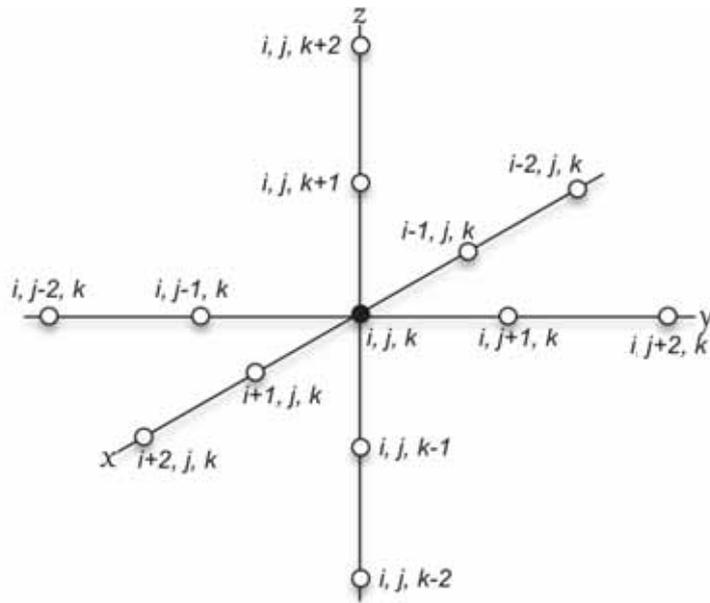


Figura 2.3: Molécula correspondiente a las aproximaciones hechas con un error de cuarto orden.

## 2.2. Convergencia

Como hemos mostrado, en el desarrollo de los métodos de diferencias finitas usamos solamente aproximaciones *finitas* de los operadores diferenciales a tratar. Por lo que manejaremos siempre un término de error que dependerá del orden en que dicha aproximación se realice, es decir, este error será menor en cuanto el orden de aproximación sea mayor,

obteniendo así una aproximación cada vez más cercana al resultado en el continuo.

Esto nos obliga a verificar que nuestra aproximación converja a la solución de la ecuación en el continuo. Ya que se dice que un método de diferencias finitas es convergente si la solución numérica se aproxima más a la analítica cuando  $\Delta x \rightarrow 0$ .

Para ilustrar la convergencia, retomemos el caso de un problema en una dimensión. De la sección anterior, queda claro que los errores de las aproximaciones en diferencias finitas dependerán siempre de  $\Delta x$  elevada a la potencia del orden de la aproximación, esto es,  $\Delta x^2, \Delta x^4, \dots$ , entonces, si se supone que  $Error = O(\Delta x^\alpha) = E\Delta x^\alpha$ , siendo  $\alpha$  el orden de la aproximación, y si luego se define una nueva malla tal que  $\Delta x_k = \frac{\Delta x}{\kappa}$  con  $\kappa > 1$ , ahora  $Error_\kappa = E \frac{\Delta x^\alpha}{\kappa^\alpha}$  de donde se obtiene

$$\frac{Error}{Error_\kappa} = \frac{E\Delta x^\alpha}{E \frac{\Delta x^\alpha}{\kappa^\alpha}} = \kappa^\alpha, \quad (2.26)$$

que expresa como a medida que el refinamiento de la malla aumenta en un factor  $\kappa$ , nuestra aproximación converge a la versión continua en un orden dado por  $\alpha$ . En el caso particular de este trabajo, los órdenes usados serán  $\alpha = 2, 4$ , de modo que los refinamientos de las mallas harán que nuestros resultados se aproximen a la versión continua en un orden cuadrático  $\kappa^2$  y cuártico  $\kappa^4$ , respectivamente.

De una manera más general, recordemos que las EDPs se resolverán en un dominio tanto espacial como temporal. Entonces si suponemos que  $f(x)$  es nuestra solución numérica en el espacio para un cierto tiempo  $t$ , y si además se conoce la solución exacta,  $f_0$ , a la ecuación, el resultado numérico se expresará como

$$f(x) = f_0 + E(x)\Delta x^\alpha + O(\Delta x^{\alpha+1}).$$

Conocer la solución exacta nos permitirá conocer la magnitud del error con que se calcula la solución numérica. Esto usando diferentes valores de  $\Delta x$  para el refinamiento de la malla. Sean  $f_1$  y  $f_2$  soluciones numéricas con valores de refinamiento  $\Delta x$  y  $\frac{\Delta x}{\kappa}$  respectivamente. La razón de los errores usada en la Ec. (2.26) ahora será

$$\frac{f_1 - f_0}{f_2 - f_0} = \frac{\Delta x^\alpha + O(\Delta x^{\alpha+1})}{\frac{\Delta x^\alpha}{\kappa^\alpha} + O(\Delta x^{\alpha+1})} = \kappa^\alpha + O(\Delta x). \quad (2.27)$$

El número  $\kappa^\alpha$  lleva el nombre de *factor de convergencia (FC)*.

Aquellos casos en los que la solución exacta no se conoce son candidatos a un estudio

de *autoconvergencia*. Para este estudio, además de las soluciones numéricas  $f_1$  y  $f_2$  usadas anteriormente, se necesita una tercera, tal que

$$\begin{aligned} f_1 &\rightarrow \Delta x \\ f_2 &\rightarrow \Delta x_2 = \frac{\Delta x}{\kappa} \\ f_3 &\rightarrow \Delta x_3 = \frac{\Delta x_2}{\kappa} = \frac{\Delta x}{\kappa^2}. \end{aligned} \quad (2.28)$$

Entonces, comparando las tres soluciones numéricas, específicamente la razón de las diferencias entre soluciones numéricas de resolución consecutiva, se tiene:

$$\frac{f_1 - f_2}{f_2 - f_3} = \frac{\Delta x^\alpha - \frac{1}{\kappa^\alpha} \Delta x^\alpha + O(\Delta x^{\alpha+1})}{\frac{1}{\kappa^\alpha} \Delta x^\alpha - \frac{1}{\kappa^{2\alpha}} \Delta x^\alpha + O(\Delta x^{\alpha+1})} = \frac{\left(1 - \frac{1}{\kappa^\alpha}\right)}{\frac{1}{\kappa^\alpha} \left(1 - \frac{1}{\kappa^\alpha}\right)} + O(\Delta x) = \kappa^\alpha + O(\Delta x). \quad (2.29)$$

Aquí  $\kappa^\alpha$  también es llamado el factor de convergencia [9]. Para los fines de este trabajo, este es el tipo de análisis que se realizará a los resultados, en donde  $\kappa = 2$  y, como ya se mencionó,  $\alpha = 2, 4$  por lo que para aproximaciones de segundo orden a los operadores diferenciales,  $FC = 2^2 = 4$  mientras que para las de cuarto orden  $FC = 2^4 = 16$ .

### 2.3. Evolución temporal

Al tratarse de un problema parabólico, es necesario que la solución numérica se construya con un método que aproxime la *evolución* temporal del sistema. Esta evolución consiste en determinar el valor de la función  $u(t, x)$  en cualquier nivel de tiempo  $t$  para todo el dominio espacial a partir de los niveles de tiempo previos; que es precisamente la tarea que desarrollará el *Método de Líneas*. Este método discretiza sólo las variables independientes espaciales de las que depende el sistema. El método hace de nuestro problema parabólico un conjunto de problemas iniciales de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs), que suelen ser más fáciles de resolver que el problema original con valores a la frontera [10], uno para cada punto del dominio espacial  $(x_i, y_j, z_k)$ .

En la práctica en problemas de evolución, la idea básica del método de líneas es reemplazar las derivadas espaciales de la EDP, y las condiciones de frontera, con aproximaciones algebraicas de manera que obtenemos un sistema de EDOs con una sola variable independiente, la temporal, que aproxima la EDP original [11].

La ecuación central de este trabajo,

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(u(\vec{r}, t), \vec{r}) \nabla u(\vec{r}, t)) + f(u(\vec{r}, t)), \quad (2.30)$$

se puede ver de una manera más general como:

$$\delta_t u = rhs(u) \quad (2.31)$$

donde, en general,  $rhs(u)$  (*right hand side* de  $u$ ) puede depender tanto de la  $u$  misma como de las variables independientes, y en este trabajo:

$$rhs(u) = \nabla \cdot (D(u(\vec{r}, t), \vec{r}) \nabla u(\vec{r}, t)) + f(u(\vec{r}, t)). \quad (2.32)$$

Aplicando el Método de líneas, se obtiene una ecuación semidiscreta

$$\partial_t u = [rhs]_{i,j,k}^n(u) \quad (2.33)$$

con  $i = 0, 1, \dots, N_x$ ,  $j = 0, 1, \dots, N_y$ ,  $k = 0, 1, \dots, N_z$  y  $n = 0, 1, \dots, N_t$ , tales que los operadores diferenciales en la Ec. (2.32) se sustituyen por las aproximaciones hechas en la sección 2.1, de modo que la variable espacial es la que se discretiza. La Ec. (2.33) representa una ecuación ordinaria de  $u$  en  $t$  para cada punto de la malla con etiqueta  $i, j, k$ , obteniendo entonces  $N_x \times N_y \times N_z$  EDOs.

Sin embargo, este nuevo conjunto de EDOs también suele ser *difícil de resolver* pues consiste en una ecuación por cada punto en el espacio. O sea que es un conjunto de EDOs bastante numeroso, por lo que nos vemos forzados a discretizar la otra variable independiente, es decir, la temporal, con el propósito de encontrar una solución aproximada al sistema. Así, la meta es usar la semidiscretización (2.33) para el método de líneas, seguido de un integrador numérico en el tiempo para aproximar la solución al sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (2.33). Entonces al ser ahora un problema de valores iniciales, cada EDO se soluciona integrando en el tiempo, primero de  $t^0$  ( $n = 0$ ) a  $t^1$  ( $n = 1$ ) para todo  $i, j, k$  en el dominio discreto espacial, luego a  $t^2$  ( $n = 2$ ) de  $t^1$ , es decir

$$u_{i,j,k}^n \rightarrow u_{i,j,k}^{n+1}.$$

La Fig. 2.1 esquematiza la idea de este Método pues se puede representar a la integración de cada  $u_{i,j,k}$  en  $t$  como una línea en el dominio espacio-temporal.

El integrador empleado en este trabajo usa el Método de Runge-Kutta de tercer orden.

### 2.3.1. Método de Runge-Kutta

La idea central de cualquier integrador en el tiempo para resolver algún problema de valores iniciales como los tratados en este trabajo, es, en forma general, partiendo del sistema de EDOs,

$$\frac{du_i(t)}{dt} = f(t, u_1, \dots, u_N), \quad i = 1, \dots, N \quad (2.34)$$

donde  $t$  es la variable independiente y  $u$  la incógnita, reescribir  $du$  y  $dt$  como  $\Delta u$  y  $\Delta t$  y multiplicar la ecuación por  $\Delta t$ . Esto resulta en fórmulas algebraicas que representan la evolución de la función a cada paso de tiempo  $\Delta t$ :

$$u_{n+1} = u_n + hf(t_n, u_n), \quad (2.35)$$

este procedimiento es el llamado Método de Euler.

En particular, el Método de Runge-Kutta (RK), aproxima la solución a la EDO sobre el dominio deseado mediante una combinación de pasos tipo Euler -Ec. (2.35)- que luego usa para comparar con la expansión en serie de Taylor [12]. Existe una infinidad de variantes del RK, pero todas con la forma generalizada

$$u_{n+1} = u_n + \phi(t_n, u_n, h)h, \quad (2.36)$$

donde  $h$  es el paso de tiempo y  $\phi(t_n, u_n, h)$  que se conoce como la función incremento está dada por

$$\phi = \sum_{s=1}^S a_s k_s \quad (2.37)$$

donde  $a_i$  son constantes y

$$k_s = f\left(t_n + p_{s-1}h, u_n + \sum_{l=1}^S q_{sl}k_l\right), \quad s = 1, \dots, S \quad (2.38)$$

con  $p_{s-1}$  y  $q_{sl}$  constantes que dependen del tipo de Runge-Kutta elegido y del orden de este mismo. En las ecuaciones anteriores,  $S$  representa el orden del RK. Nótese que si  $S = 1$  el método es el de Euler (Ec. (2.35)). En este trabajo se eligió un Runge-Kutta de tercer orden,  $S = 3$ . Así, una vez fijado  $S$ , los términos de la Ec. (2.36) se igualan con los de la expansión en serie de Taylor. El resultado de desarrollar el procedimiento anterior con  $S = 3$  genera seis ecuaciones de 8 incógnitas, por lo que se deben fijar dos de estas incógnitas con la finalidad de conocer los 6 parámetros restantes. La versión más común de un RK3 es:

$$u_{n+1} = u_n + \frac{1}{6}(k_1 + 4k_2 + k_3)h + O(h^4), \quad (2.39)$$

con

$$\begin{aligned}
k_1 &= f(t_n, u_n) \\
k_2 &= f\left(t_n + \frac{1}{2}h, u_n + \frac{1}{2}k_1h\right) \\
k_3 &= f(t_n + h, u_n - k_1h + 2k_2h).
\end{aligned} \tag{2.40}$$

Sin importar el valor que se le dé a los valores de las 2 incógnitas que se fijan, el RK3 tiene un error local de  $O(h^4)$  y global de  $O(h^3)$  [13].

## 2.4. Estabilidad

La convergencia de un código, como ya se mencionó, significa que conforme  $\Delta x$ ,  $\Delta y$ ,  $\Delta z$  y  $\Delta t$  tiendan a cero, los resultados obtenidos por el método de diferencias finitas se aproximen cada vez más a la solución verdadera, mientras que *la estabilidad* significa que los errores en cualquier etapa del cálculo se atenúen en lugar de ampliarse conforme avanza el cálculo.

Por otra parte, tras el análisis hecho hasta ahora en este capítulo, se obtiene que la solución  $u$  en un cierto punto  $x_j$  a un cierto tiempo  $t^n$  depende de la solución en otros puntos del dominio y en los niveles de tiempo vecinos precedentes incluyendo  $t^n$  y viceversa. Por ello, en este tipo de ecuaciones parciales es especialmente importante un análisis tanto de la estabilidad como la convergencia de nuestro código.

Hay varios métodos para analizar la estabilidad de las diferentes aproximaciones numéricas existentes. En este trabajo será usado el método de von Neumann y el análisis presentado a continuación se hará sobre la ecuación de difusión, esto para ilustrar el procedimiento requerido. Sin embargo, en los experimentos computacionales que este trabajo presenta, la estabilidad fue verificada para la ecuación de reacción-difusión en sus dos versiones usadas: crecimiento logístico y malthusiano o exponencial.

En este método, es necesario conocer la solución exacta de la ecuación mediante las componentes de la serie de Fourier compleja. Veamos, para ilustrarlo, partiendo de la ecuación diferencial en una dimensión:

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u(x, t)}{\partial x^2} \tag{2.41}$$

y tomando en cuenta la aproximación mostrada en la Ec. (2.11) y (2.16) tenemos

$$\frac{u_j^{n+1} - u_j^n}{\Delta t} = D \frac{u_{j+1}^n - 2u_j^n + u_{j-1}^n}{\Delta x^2}, \tag{2.42}$$

entonces, solucionando para  $u_j^{n+1}$ :

$$u_j^{n+1} = u_j^n + d(u_{j+1}^n - 2u_j^n + u_{j-1}^n) \quad (2.43)$$

con  $d = D\Delta t/\Delta x^2$ ,  $j$  denotando la etiqueta espacial y  $n$  la temporal y cuya solución exacta a un paso de tiempo puede expresarse como

$$u_j^{n+1} = Gu_j^n \quad (2.44)$$

donde  $G$  es el factor de amplificación, que en general es una constante compleja. Para que la solución a la ecuación anterior en diferencias finitas para un tiempo  $T = N\Delta t$ ,

$$u_j^N = G^N u_j^0, \quad (2.45)$$

sea estable, se tiene que cumplir la siguiente relación

$$|G| \leq 1, \quad (2.46)$$

con  $u_j^N = u(x_j, T)$  y  $u_j^0 = u(x_j, 0)$ .

Así, el análisis de estabilidad se reduce a investigar las condiciones para las que  $|G| \leq 1$ . Por otra parte, la serie Compleja de Fourier está dada por

$$u(x, t^n) = F(x) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} A_m e^{ik_m x} = \sum_{m=-\infty}^{\infty} F_m \quad (2.47)$$

con

$$k_m = \frac{2m\pi}{2L}$$

en donde  $L$  es la longitud del espacio físico.

Si  $u_j^n = u(x_j, t^n) = F_m$  y, por notación,  $I = \sqrt{-1}$ , entonces

$$\begin{aligned} u_{j\pm 1}^n &= u_j^n e^{\pm I(k_m \Delta x)} \\ u_{j\pm 1}^{n+1} &= u_j^{n+1} e^{\pm I(k_m \Delta x)} \end{aligned} \quad (2.48)$$

se relacionan con el  $m$  -ésimo componente de la serie de Fourier. Los exponentes de las Ecs. (2.48), representan senos y cosenos por lo que sólo será necesario analizar el comportamiento de  $G$  en el rango  $0 \leq (k_m \Delta x) \leq 2\pi$ , es decir,

$$\begin{aligned} u_{j\pm 1}^n &= u_j^n e^{\pm I\theta} \\ u_{j\pm 1}^{n+1} &= u_j^{n+1} e^{\pm I\theta}. \end{aligned} \quad (2.49)$$

Sustituyendo (2.49) en (2.43):

$$u_j^{n+1} = u_j^n + d(u_j^n e^{I\theta} - 2u_j^n + u_j^n e^{-I\theta}) = u_j^n \left[ 1 + 2d \left( \frac{e^{I\theta} + e^{-I\theta}}{2} - 1 \right) \right] = u_j^n [1 + 2d(\cos \theta - 1)]. \quad (2.50)$$

Así, el factor de amplificación queda definido como:

$$G = 1 + 2d(\cos \theta - 1), \quad (2.51)$$

de modo que, según la Ec. (2.46), se tiene que cumplir que

$$-1 \leq 1 + 2d(\cos \theta - 1) \leq 1$$

con  $d = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2}$  siempre positivo. El límite superior siempre que  $d \geq 0$  se cumple y para el inferior, siempre que

$$d \leq \frac{1}{1 - \cos \theta}.$$

Mientras que  $\theta$  varía de  $-\infty$  a  $\infty$ ,  $1 - \cos \theta$  varía de 0 a 2, por lo que  $d$  encuentra su valor mínimo en  $\frac{1}{2}$ . Y es así que  $|G| \leq 1$  para  $\theta = k_m \Delta x$  si

$$d \leq \frac{1}{2} \Rightarrow \Delta t \leq \frac{1}{2} \frac{\Delta x^2}{D}. \quad (2.52)$$

El análisis de estabilidad anterior se realizó únicamente para la parte principal de la ecuación (el término de difusión), sin embargo este análisis se cumple siempre y cuando los términos fuente (términos de proliferación) no diverjan. En el caso malthusiano, debido a que el término fuente diverge mientras  $t \rightarrow \infty$ , la solución también lo hará sin importar que la condición dada en (2.52) se cumpla o no. En el caso logístico, cuando  $t \rightarrow \infty$ ,  $u \rightarrow k$  (la capacidad de carga), es decir, el término fuente se estabiliza en el tiempo, por lo que la estabilidad del código en este caso queda garantizada cuando (2.52) se cumple.

De ahí que este método sea *condicionalmente estable* [6] y que doblar la resolución espacial  $\Delta x$  requiera una reducción forzosa en el paso de tiempo  $\Delta t$  cuadrática, de modo que el valor de la solución no crezca exponencialmente.

Los métodos numéricos mostrados en este capítulo son los que emplearemos el resto de nuestro trabajo para desarrollar la evolución numérica de tumores cancerosos.

## Capítulo 3

# Aplicación a la evolución de tumores cerebrales

Los tumores cancerosos, o neoplasias, surgen inicialmente de una sola célula llamada Célula de Origen que se transforma por mutaciones y un crecimiento rápido y descontrolado que termina por afectar el funcionamiento del tejido normal. Las características del tumor, como su morfología, su tasa de crecimiento y difusión o su respuesta a los diversos tratamientos, depende fuertemente del tipo de Célula de Origen de la que éste haya surgido y el tipo de mutación que haya tenido [2]. A pesar de sus habilidades invasoras es muy raro que este tipo de tumores haga metástasis fuera del cerebro.

Los primeros estudios sobre tumores desde un punto de vista matemático se hicieron en 1932 por Mayneord y se centraban únicamente en su crecimiento [14], específicamente en el crecimiento de un sarcoma en una rata [15]. Más tarde, en 1955 Thomlinson y Gray estudiaron algunos tipos de *Carcinomata Bronchial* con un modelo matemático de difusión [16]. Pero fue hasta 1996 cuando Burton estudió por primera vez a los tumores desde ambos puntos de vista, tanto su difusión como su crecimiento [17].

En este capítulo, nuestro objetivo es estudiar la evolución espacio-temporal de los tumores cerebrales; uno de los tumores más comunes en adultos y una de las causas de muerte más recurrentes en países desarrollados. En especial nos enfocaremos en gliomas (que surgen de células gliales, encargadas de mantener las neuronas en su lugar y funcionando correctamente) y glioblastomas o astrocitomas (el tipo de glioma más común que se desarrolla a partir de los astrocitos -célula en forma de estrella- y que usualmente es altamente maligno). Estos tumores forman alrededor de la mitad de los tumores cerebrales diagnosticados y cuyo tratamiento temprano ha sido poco efectivo.

El grado del tumor indica el nivel de malignidad de éste. En este trabajo también se analizarán los parámetros determinantes del modelo para la clasificación del tumor.

---

Quimioterapia, radiación y extirpación son los principales tratamientos para este tipo de tumores, sin embargo, su complejidad biológica hace que una planeación óptima del tratamiento a seguir no sea una tarea fácil. Es esta una de las razones principales por las que el uso del modelado matemático sea tan importante, pues este ayudará a cuantificar el efecto de los diferentes tipos de tratamientos sobre la difusión y proliferación de la masa maligna.

Al tratar de modelar apropiadamente un sistema biológico tan complejo como lo es el cáncer, uno se tiene que preguntar de qué manera éste puede ser mejor descrito: si es mejor un modelo espacialmente heterogéneo u homogéneo, discreto o continuo, determinista o estocástico, qué características del sistema se buscan describir y cuáles se tendrán que ignorar. También es importante analizar la escala tanto temporal, como espacial, que describirá mejor los fenómenos que nos interesan, es decir, la escala temporal puede ir desde días si, por ejemplo, se busca estudiar la proliferación celular *in vivo*, hasta meses o años si se tratara de predecir la expectativa de vida de un paciente diagnosticado. En cuanto a la escala espacial, ésta puede ser del orden de centímetros o milímetros o, incluso, una escala de orden mayor si se fuera a estudiar el cuerpo humano completo [2].

El cerebro consiste básicamente en dos tipos de tejido: materia gris y materia blanca. La materia gris se compone de células neuronales y gliales que controlan la actividad cerebral, también el córtex es una capa de este tipo de materia. Los caminos fibrosos de materia blanca son manojos de axones neuronales mielinados ubicados en regiones internas del cerebro. Estas fibras de materia blanca se abren camino entre regiones de materia gris conectando, en cada hemisferio, el córtex a las regiones centrales del cerebro. Una topología tan complicada como lo es la generada por la fisiología cerebral y que se muestra en la Fig. 3.1, deja en claro que el modelo que se busca debe ser heterogéneo espacialmente.

Las células cancerosas, como cualquier otro tipo de células, se comunican con su entorno recibiendo una gran cantidad de información de sus células vecinas. En los tumores cancerosos, estas señales pueden encadenar diversos procesos biológicos dañinos para el organismo, como una mayor invasión en el tejido sano circundante o metástasis. De esta manera, un proceso que comenzó a nivel celular con interacciones célula-célula y que, por ende, podría ser descrito con un modelo discreto, evoluciona en un fenómeno multi-celular a escala tejido. Esta escala es la relevante clínicamente y es también la escala en la que se concentra este trabajo. Ésta nos permite estudiar los tumores mediante procesos como la resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada y es a la escala a la que los síntomas se muestran. Esta escala es también relevante para analizar el tratamiento que se le dará al tumor, desde la quimioterapia o radiación, hasta la extirpación del mismo pues es la MRI la que nos permite conocer el tamaño y la morfología del tumor.

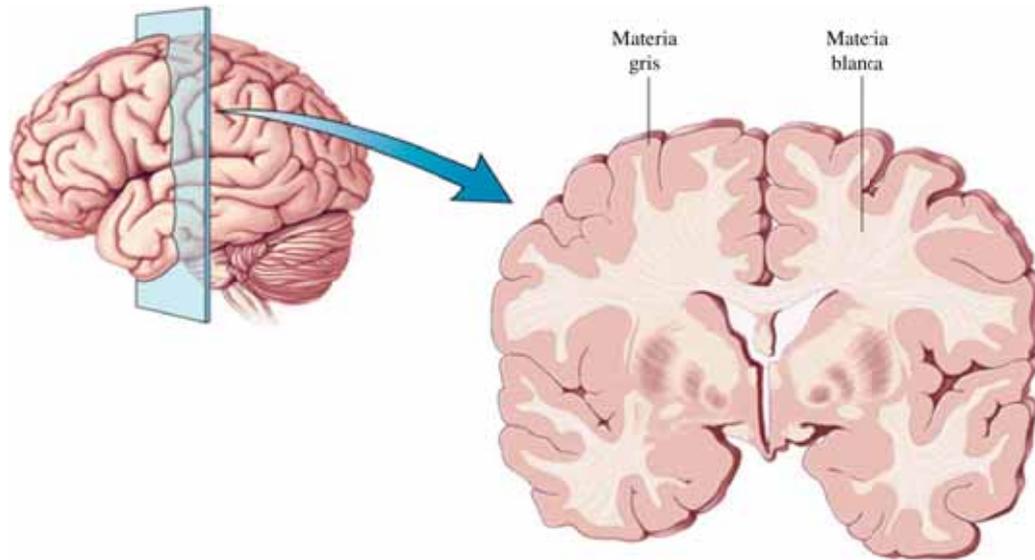


Figura 3.1: Fisiología del cerebro en donde se muestra la heterogeneidad espacial que el modelo matemático debe tomar en cuenta.

La escala y las características que estudiaremos son descritas por un modelo continuo que se basa en leyes de conservación mediante el uso de EDPs deterministas. Pues el pronóstico para pacientes diagnosticados con neoplasias que afectan el sistema nervioso depende de muchos factores, siendo el más importante la evaluación cuantitativa espacio-temporal de la evolución del tumor y una predicción de la evolución del tumor en función de la zona donde ha comenzado a desarrollarse. A diferencia de otros tumores, los gliomas son altamente difusos y un diagnóstico rápido es importante. Para ello es que es importante usar modelos matemáticos capaces de predecir en el corto y mediano plazo, la evolución del tumor.

Los modelos que trataremos en este trabajo incorporan propiedades globales que los tumores presentan en todos los pacientes como la difusión y la proliferación de las células enfermas.

También es necesario asumir que el crecimiento del tumor ocurre en dos fases. En la primera fase el tumor únicamente prolifera hasta formar una pequeña lesión densa y hasta más tarde ésta se vuelve difusiva [18]. Nosotros no modelamos el proceso de cancerogénesis, es decir, no se modelan los cambios genéticos que resultan en la transformación de células cancerosas.

**Modelo Básico.** La idea es comenzar con un modelo sencillo y partir de ahí. Sin embargo veremos cómo por sencillo que sea nuestro modelo inicial, nos permitirá conocer y reproducir bastante información valiosa sobre la evolución de estos tumores.

La respuesta de cómo medir el crecimiento y la motilidad de un glioma fue dada por el profesor J. D. Murray a principios de la década de los 90. Él formuló el problema como una ecuación de conservación [19]

$$C = M + P$$

donde  $C$  es la tasa de cambio de la densidad de población,  $M$  la motilidad de las células del tumor y  $P$  su proliferación neta.

Se comienza entonces con un modelo espacialmente homogéneo. Tal modelo no toma en cuenta la gran importancia que tienen las diferentes estructuras del cerebro sobre la difusión de las células cancerosas, aspecto crucial a la hora de la estimación del comportamiento del tumor en algún paciente. Sin embargo, este modelo ayuda a reproducir la difusión de las células *in vitro* e *in vivo*, es decir, es crucial para el modelado en una etapa en la que los resultados aún se pueden comparar con experimentos controlados, siendo esta una manera de saber qué tan buena es la aproximación que se está haciendo con las suposiciones y simplificaciones hechas sobre el proceso biológico verdadero. Además, en esta etapa del modelo también se cuenta con una solución analítica.

Comencemos entonces con un modelo lineal determinista cuyos parámetros son estimados mediante datos clínicos obtenidos a través de tomografías computarizadas o trabajo experimental independiente [20]. Trabajos previos y experimentos *in vivo* en ratas muestran cómo los dos aspectos más importantes para estimar la evolución de tumores a la escala que nos interesa son la proliferación y la difusión, siendo ésta última la más importante a la hora de estimar la expectativa de vida de un paciente diagnosticado.

A pesar de no haber sido aplicado al estudio de tumores cancerosos, uno de los primeros trabajos sobre difusión en tejidos fue hecho por A. V. Hill en 1928 en *The diffusion of oxygen and lactic acid through tissues*. Trabajo en que Hill se da cuenta que la difusión de sustancias disueltas en células y tejidos es un factor determinante en muchos procesos vitales [21].

En el modelo más básico se asume un crecimiento exponencial de las células. Con esta simplificación, dejamos de lado la necrosis central que una región de células muertas que se presenta en un tumor cuando su población de células cancerosas sobrepasa el límite que el tejido puede mantener.

Tal modelo es, justo como se intuye de la introducción de este trabajo, la ecuación de

reacción-difusión. Sea  $\bar{u}(\bar{r}, \bar{t})$  la población de células en una posición  $\bar{r}$  al tiempo  $\bar{t}$ , todas son unidades con dimensiones y justamente eso indica la barra superior de las variables, entonces

$$\frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{t}} = -\bar{\nabla} \cdot \bar{J} + \rho \bar{u} \quad (3.1)$$

donde el flujo se toma proporcional al gradiente de la densidad:

$$\bar{J} = -\bar{D}(\bar{r}) \bar{\nabla} \bar{u}. \quad (3.2)$$

El modelo referido anteriormente considera un tejido homogéneo, es decir  $\bar{D}(\bar{r}) = \bar{D} =$  constante,

$$\frac{\partial \bar{u}}{\partial \bar{t}} = \bar{D} \bar{\nabla}^2 \bar{u} + \rho \bar{u}. \quad (3.3)$$

En las ecuaciones anteriores, las unidades de  $\bar{D}$  son distancia<sup>2</sup>/tiempo. Este parámetro representa el coeficiente de difusión de las células cancerosas y modela la motilidad de éstas a través del tejido sano, por lo que es diferente en materia gris y en materia blanca tal y como se puede verificar en estudios experimentales *in vivo* en cerebros de ratas [20], así como en estudios clínicos de pacientes. El coeficiente  $\rho$  tiene unidades de (tiempo<sup>-1</sup>) y modela la tasa neta de crecimiento o muerte de dichas células. La ecuación anterior, en dos dimensiones espaciales tiene como solución

$$\bar{u} = \frac{N_0}{4\pi D \bar{t}} e^{\left(\rho \bar{t} - \frac{\bar{r}^2}{4\pi D \bar{t}}\right)} \quad (3.4)$$

cuando tiene una tasa  $\rho$  de crecimiento constante con una delta como función inicial con  $N_0$  células cancerosas en  $\bar{r}$ . En la Ec. (3.4)  $\bar{r}$  es la coordenada polar en un plano en que se permite la motilidad de las células.

Por otro lado, con las técnicas clínicas actuales, las células cancerosas no pueden ser detectadas a densidades muy bajas, es decir, existe un umbral de densidad a partir del cual el tumor es detectable vía tomografías computarizadas. Este umbral  $\bar{u}^*$  es aproximadamente de  $40000 \frac{\text{células}}{\text{cm}^2}$ , por debajo de esta densidad, un tumor no es detectable con técnicas de imagen. Aunque, como se mostrará, numéricamente podríamos tomar cualquier otro valor, se dará especial relevancia a éste por su significado médico.

Así, dado el umbral de densidad y la solución analítica a la Ec. (3.3), el radio del tumor detectable es

$$\bar{r}^* = 2 \sqrt{\bar{D} \rho} \bar{t} \sqrt{1 - \frac{1}{\rho \bar{t}} \ln \left( \frac{4\pi \bar{D} \bar{t}}{N_0} \bar{u}^* \right)}, \quad (3.5)$$

ecuación que, para  $\bar{t}$  grandes, toma la forma

$$\bar{r}^* \sim 2\sqrt{\bar{D}\rho} \bar{t}. \quad (3.6)$$

La anterior es la forma asintótica de la onda radial viajera de la ecuación de Fisher-Kolmogoroff, cuya velocidad es

$$v = 2\sqrt{\bar{D}\rho}. \quad (3.7)$$

Tomando en cuenta que, a comparación de la baja tasa de motilidad que tienen las células gliales sanas, las células cancerosas presentan tasas de motilidad muy elevadas.

En 1995, Chicoine y Silbergeld desarrollaron experimentos biológicos que permitieron estimar la velocidad lineal de las células enfermas *in vitro* e *in vivo* siendo ésta en promedio  $12,5 \mu\text{m/hr}$  para células gliales humanas *in vitro* y, como mínimo  $4,8 \mu\text{m/hr}$  *in vivo*. El experimento realizado por Chicoine y Silbergeld consistió en evaluar cuantitativamente la motilidad de estas células de una región de alta densidad a una de baja mediante la implantación de células cerebrales humanas en el centro de una caja de petri de 8 cm de diámetro. Esta muestra implantada tenía inicialmente un diámetro de 2 cm y una población de alrededor de  $2 \times 10^4$  células. Su motilidad fue determinada contando las células diario a distancias predeterminadas de la zona central del perímetro. Se encontraron células a 1 cm del perímetro después de 24 horas y a 3 cm después de 96 horas.

La caja de petri contenía un suero que permitía que las células se difundieran bajo un coeficiente de difusión de  $\bar{D} = 0,002 \text{ cm}^2/\text{hr}$ , de modo que al aumentar la concentración de este suero, aumentaba el valor de  $\bar{D}$  y con ello la motilidad de las células. También se encontró que la motilidad de las células aumentaba conforme su nivel de malignidad también aumentaba [22].

Para establecer el modelo que gobierna este experimento, fijamos  $\rho = 0$  en la Ec. (3.3), ya que en el experimento la mitosis está impedida, y establecemos una condición de frontera de flujo saliente,

$$\hat{n} \cdot \bar{\nabla} \bar{u}(\bar{r}, \bar{t}) = 0 \quad \text{para } \bar{r} = R_0 \quad (3.8)$$

con  $R_0$  el radio de la caja de petri, es decir,  $R_0 = 4 \text{ cm}$ , y definimos una función *escalón* con un radio de  $R = 1 \text{ cm}$  como función inicial:

$$\bar{u}(\bar{r}, 0) = \bar{u}_0 H(R - \bar{r}) \quad (3.9)$$

con  $N = \bar{u}\pi R^2$  el número inicial de células.

Ahora *adimensionalizamos* el modelo con la finalidad de obtener ecuaciones con términos sin unidades, de manera que podamos obtener resultados más generales, independientes de las dimensiones particulares del sistema el cual, a su vez, podremos estudiar también más fácilmente, ya que el número de parámetros que lo describen disminuirá, facilitando con esto las simulaciones y cálculos a realizar. Este proceso que nos permitirá traducir unidades código en unidades físicas que nos sirvan para conocer con certeza el tiempo físico real que representa una iteración de nuestro algoritmo, para con ello poder representar la evolución del tumor en días, semanas o meses y no en tiempo máquina. De la misma manera, esto permite representar correctamente en unidades máquina el umbral en el que el tumor es detectable clínicamente.

Se definen entonces las nuevas variables sin dimensiones:

$$\begin{aligned}\vec{x} &= \frac{\bar{x}}{R_0}, \\ t &= \frac{D}{R_0^2} \bar{t}, \\ u(\vec{x}, t) &= \frac{\bar{u}\left(\frac{\bar{x}}{R_0}, \frac{D}{R_0^2} \bar{t}\right)}{\bar{u}_0}\end{aligned}\tag{3.10}$$

y considerando un modelo en coordenadas polares que, por la simetría del sistema, sólo depende de la coordenada radial, tenemos

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u}{\partial r} \text{ para } 0 < r < 1\tag{3.11}$$

con  $u(r, 0) = H(\lambda - r)$  como condición inicial y  $\frac{\partial u}{\partial r} = 0$  en  $r = 1$  como condición de frontera siendo que  $\lambda = \frac{R}{R_0} = \frac{1}{4}$ .

Para encontrar la solución a este problema, se procede por separación de variables, donde el término correspondiente a la coordenada espacial conduce a la *función de Bessel*. Considerando que el sistema que se busca modelar no depende de la coordenada angular y que sólo nos interesa encontrar una solución para tiempos grandes, se usa una aproximación asintótica a la solución [23]. Tal aproximación es

$$u(r, t) \sim e^{-\frac{r^2}{4t}} \left(1 - e^{-\frac{\lambda^2}{4t}}\right) + \frac{r^2}{4t} e^{-\frac{r^2}{4t}} \left[1 - \left(1 + \frac{\lambda^2}{4t}\right) e^{-\frac{\lambda^2}{4t}}\right] + \dots\tag{3.12}$$

La Fig. 3.2 muestra una aproximación numérica (dimensional) del modelo mostrado en la Ec. (3.11). En otras palabras, representa una simulación numérica del experimento realizado por Chicoine y Silbergeld con un coeficiente de difusión constante de

$D = 0,002 \text{ cm}^2/\text{hr}$ . Las curvas mostradas representan la distribución de densidades de las células presentes cada día del conteo tal y como se llevó a cabo el experimento, es decir, desde el día en que se implanta la muestra en la caja de petri hasta el quinto día de conteo. Esta simulación resuelve el modelo (3.11) usando el método de líneas en 2 dimensiones en coordenadas cartesianas.

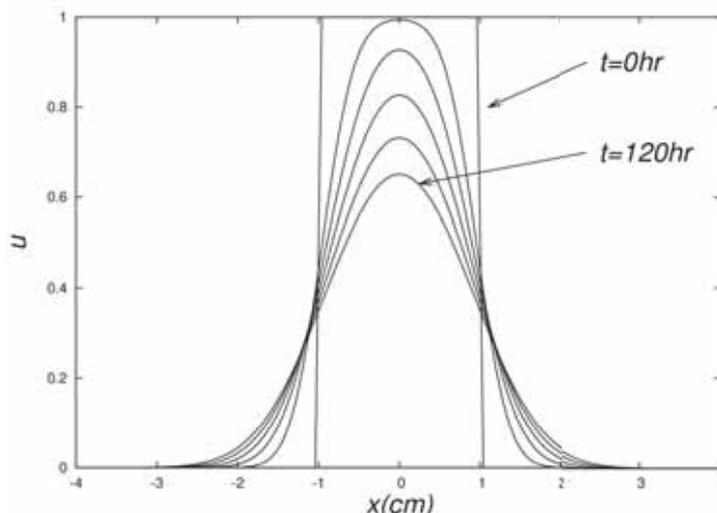


Figura 3.2: Motilidad de células cancerosas *in vitro* con un coeficiente de difusión constante y sin proliferación. Se muestra  $u$  cada 24 horas a partir de los datos iniciales de escalón. Las diferentes curvas representan la aproximación a las observaciones experimentales de la población de células a  $t = 0, 24, 48, 72, 96$  y  $120$  horas. Esta simulación se llevó a cabo con  $\frac{D\Delta t}{\Delta x^2} = 0,1$ .

La simulación se llevó a cabo con los parámetros usados en el experimento de Chicoine y Silbergeld y es comparada con la aproximación asintótica de la Ec. (3.12) en la Fig. 3.3.

Tal y como es de suponer, esta aproximación reproduce los resultados de mejor manera para tiempos mayores. A pesar de ello, la comparación mostrada en la Fig. 3.3 nos permite ver la manera en que ambas aproximaciones, tanto la numérica, como la asintótica (3.12), son lo suficientemente precisas.

El desarrollo anterior representa el modelo más básico que se presenta en este trabajo. El siguiente paso a realizar es tomar en cuenta un modelo en dos dimensiones que considere tanto la heterogeneidad espacial de materia gris y blanca que se busca modelar, teniendo como meta final una topología espacial tan complicada como lo es la del cerebro humano,

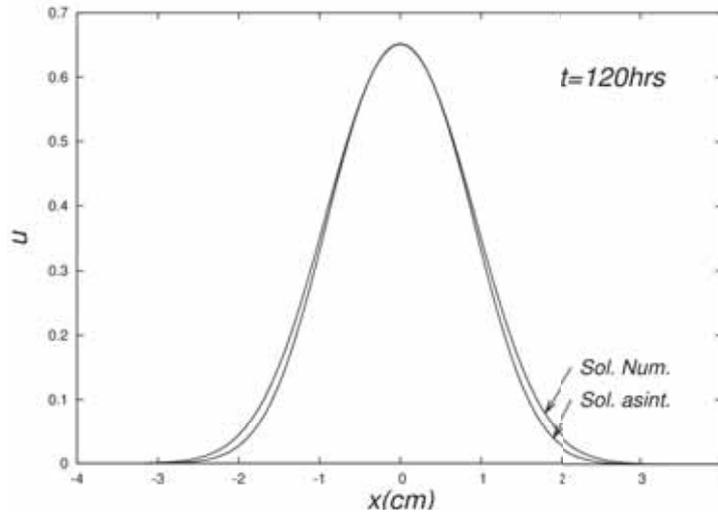


Figura 3.3: Se muestra una comparación entre nuestra simulación y una solución aproximada usando funciones de Bessel modificadas (Kevorkian 1999, Swanson 1999). Misma que reproduce los datos experimentales en el régimen de 72 a 120 horas.

como la proliferación de las células enfermas.

Como ya se anunció con anterioridad, este modelo es

$$\frac{\partial \bar{u}}{\partial t} = \bar{\nabla} \cdot (\bar{D}(\bar{x}) \bar{\nabla} \bar{u}) + \rho \bar{u} \quad (3.13)$$

con  $\bar{u}(\bar{x}, 0) = \bar{f}(\bar{x})$  como condición inicial y

$$\hat{n} \cdot (\bar{D}(\bar{x}) \bar{\nabla} \bar{u}) = 0 \text{ para } \bar{x} \in \partial B \quad (3.14)$$

como condición de frontera, siendo  $B$  el dominio en el que la ecuación se resolverá (más adelante en este trabajo ese dominio será el cerebro).

Ahora, se considera la heterogeneidad espacial de modo que\*:

$$\bar{D}(\bar{x}) = \begin{cases} D_w & \text{para } \bar{x} \text{ en materia blanca,} \\ D_g & \text{para } \bar{x} \text{ en materia gris.} \end{cases} \quad (3.15)$$

\*Es importante mencionar que en este tipo de modelos puede llegar a considerarse  $D$  como un tensor, es decir, se considera un proceso de difusión anisotrópica. Sin embargo, en este trabajo la densidad de población se difunde únicamente dependiendo de la posición en la que las células se encuentren, esto sin ninguna dirección preferencial [11].

El conjunto anterior de ecuaciones representa un modelo con dimensiones, éste requiere una vez más, que se defina un nuevo tipo de variables no dimensionales, diferentes a las definidas en (3.16) pues, a comparación del modelo en el que ellas se usaban, en este modelo sí se toma en cuenta el término de proliferación. Es así que nuestro nuevo conjunto de variables no dimensionales tiene la siguiente forma

$$\begin{aligned}\vec{x} &= \sqrt{\frac{\rho}{D_w}} \bar{\vec{x}}, \\ t &= \rho \bar{t}, \\ u(\vec{x}, t) &= \frac{D_w}{\rho N_0} \bar{u} \left( \sqrt{\frac{\rho}{D_w}} \bar{\vec{x}}, \rho \bar{t} \right),\end{aligned}\tag{3.16}$$

con  $N_0 = \int \bar{f}(\bar{\vec{x}}) d\bar{\vec{x}}$  representando el número inicial total de células cancerosas.

Una vez realizado el cambio de variables anterior, obtenemos el modelo con el que se trabajará de ahora en adelante, salvo algunas modificaciones en el término de reacción que nos permitirán tomar en cuenta el centro necrótico del tumor. Este modelo es

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla u) + u\tag{3.17}$$

donde

$$D(\vec{x}) = \begin{cases} 1 & \text{para } \vec{x} \text{ en materia blanca} \\ \frac{D_g}{D_w} & \text{para } \vec{x} \text{ en materia gris} \end{cases}\tag{3.18}$$

En esta versión sin dimensiones del modelo  $u(\vec{x}, 0) = f(\vec{x})$  y  $\hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla u = 0$  para  $\vec{x} \in \partial B$  [20].

La meta de este capítulo es presentar un modelo capaz de simular los aspectos más importantes del desarrollo espacio-temporal de los gliomas. Ya se han presentado las ecuaciones encargadas de gobernar este sistema, ahora se presentará una serie de pruebas que muestra cómo el código que se desarrolló a lo largo de este trabajo es lo suficientemente fuerte e interactivo, en lo que respecta a la gama de parámetros que soporta, como para lograr esta meta. Para ello la primer tarea es verificar la autoconvergencia del código. Se realizaron diversas pruebas para este fin.

Primero se verificó la autoconvergencia bajo un dominio espacial en el que el coeficiente de difusión fuese constante. Esto simulando un experimento *in vitro* parecido al desarrollado por Chicoine y Silbergeld en 1995. La simulación se hizo con una tasa de proliferación constante  $\rho = 0,012/\text{día}$  y un coeficiente de difusión  $D = 0,0065 \text{ cm}^2/\text{día}$  también constante en mallas de  $100 \times 100$ ,  $200 \times 200$  y  $400 \times 400$  nodos, usando moléculas

de segundo y cuarto orden en cuanto a la discretización espacial de la Ec. (3.17). Es importante mencionar que en lo que resta de este trabajo,  $D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} = 0,05$ .

La simulación a segundo orden de precisión, autoconvergió con un Factor de Convergencia de 3,7, sin embargo, la realizada a cuarto orden, no logró el Factor de Convergencia de 16 que se busca para tal orden de precisión según la Ec. (2.29) sino que también logró un Factor de Convergencia de 3,7, esto debido a que el integrador encargado de la evolución en el tiempo es de tercer orden (Runge-Kutta 3). Una de las mejoras a nuestro código en el futuro será usar un integrador de mayor orden en el tiempo.

El siguiente paso consistió en verificar la autoconvergencia del mismo código pero ahora en un dominio espacial en el que se tomarán en cuenta ambos coeficientes de difusión ( $D_w$  para materia blanca y  $D_g$  para materia gris) de manera que

$$D(\vec{x}) = \begin{cases} D_w & \text{para } x \leq 0 \\ D_g & \text{para } x > 0 \end{cases}$$

función que aproximamos con:

$$D(\vec{x}) = \frac{1}{2} (D_g - D_w) \tanh\left(\frac{x}{0,2}\right) + \frac{1}{2} (D_g + D_w). \quad (3.19)$$

Se procedió de manera similar a las pruebas anteriores usando mallas con un refinamiento de 100, 200 y 400 en cada dimensión espacial y considerando que, como se explicará más adelante,  $D_w > D_g$ , fijamos  $D_g = \frac{1}{5} D_w$ .

De la misma manera que anteriormente, para la realización de esta prueba, se usaron moléculas de segundo y cuarto orden. Al igual que con las pruebas anteriores en las que  $D = \text{constante}$ , esta vez el código implementado con las moléculas de cuarto orden tampoco pasó la prueba de autoconvergencia, sin embargo, esta vez el código a cuarto orden no logró siquiera un Factor de Convergencia igual al del código de segundo como lo hizo cuando  $D = \text{constante}$ , esto debido a que, como se puede ver en las relaciones presentadas en el capítulo 2, las moléculas de cuarto orden se construyen tomando en cuenta el valor de la función  $u$  en más puntos en el espacio que los tomados en cuenta para la construcción de las moléculas de segundo orden, lo que provoca que los resultados obtenidos numéricamente con el código a cuarto orden sean más sensibles a los cambios en el espacio de  $D = D(\vec{x})$ .

Sin embargo, el código a segundo orden sí autoconverge de manera aceptable con un factor de autoconvergencia de 3,7, resultado cuya gráfica es mostrada en la Fig. 3.4. En teoría se espera que el factor de convergencia sea 4, sin embargo en la práctica siempre es ligeramente menor. Aún así, el 3,7 logrado pudiera aproximarse más a 4 si se usara un  $\Delta x$  menor, lo que implica mallas con más nodos en el espacio ( $800 \times 800$  por ejemplo). Pero,

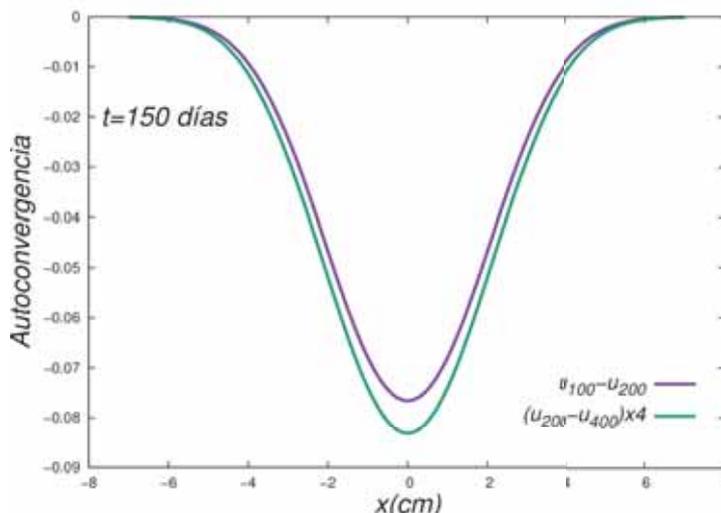


Figura 3.4: Prueba de autoconvergencia hecha con el código en 2 dimensiones usando  $D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} = 0,05$  y con refinamientos de la malla de 100, 200 y 400 puntos de un dominio espacial de  $x_{max} = -x_{min} = y_{max} = -y_{min} = 1,0$  tal que  $\vec{x} = [-7, 7] \text{ cm} \times [-7, 7] \text{ cm}$ . En la gráfica, se muestra  $u_{100} - u_{200}$  y  $u_{200} - u_{400}$  escalado  $\times 4$ . Las gráficas son al tiempo de 150 días usando un coeficiente de difusión dependiente del espacio como se muestra en la Ec. (3.19) siendo en ella  $D_g = 0,0013$  y  $D_w = 5D_g$  así como con  $\rho = 0,012$ .

como se verá más adelante, un dominio espacial que aproxime la anatomía cerebral como el que se desea usar, no nos permite usar tal cantidad de nodos.

De esta última prueba se concluye que el código idóneo para lo que resta de este trabajo será el implementado a segundo orden en cuanto a las derivadas en la dimensión espacial y el Runge-Kutta 3 que es de tercer orden en la dirección temporal. No se usa un orden mayor en la evolución temporal pues el factor de autoconvergencia del código quedará reducido al orden de precisión menor que se use, ya sea temporal o espacialmente, en este caso segundo orden espacialmente.

Las dos pruebas anteriores consistieron en seleccionar las densidades de población localizadas a lo largo del eje  $y = 0$  de las diferentes simulaciones ( $u_{100}$ ,  $u_{200}$  y  $u_{400}$ ), a un cierto tiempo dado, específicamente 150 días. Para después, como se desarrolla en la sección 2.2 y siguiendo la Ec. (2.29), obtener la razón de la diferencia entre las densidades de población consecutivas en sus respectivos nodos y buscar que su factor de autoconvergencia (FC) se cumpla de modo que  $\frac{u_{100}-u_{200}}{u_{200}-u_{400}} \approx 4$  para las aproximaciones a segundo orden y  $\frac{u_{100}-u_{200}}{u_{200}-u_{400}} \approx 16$  para éstas a cuarto orden.

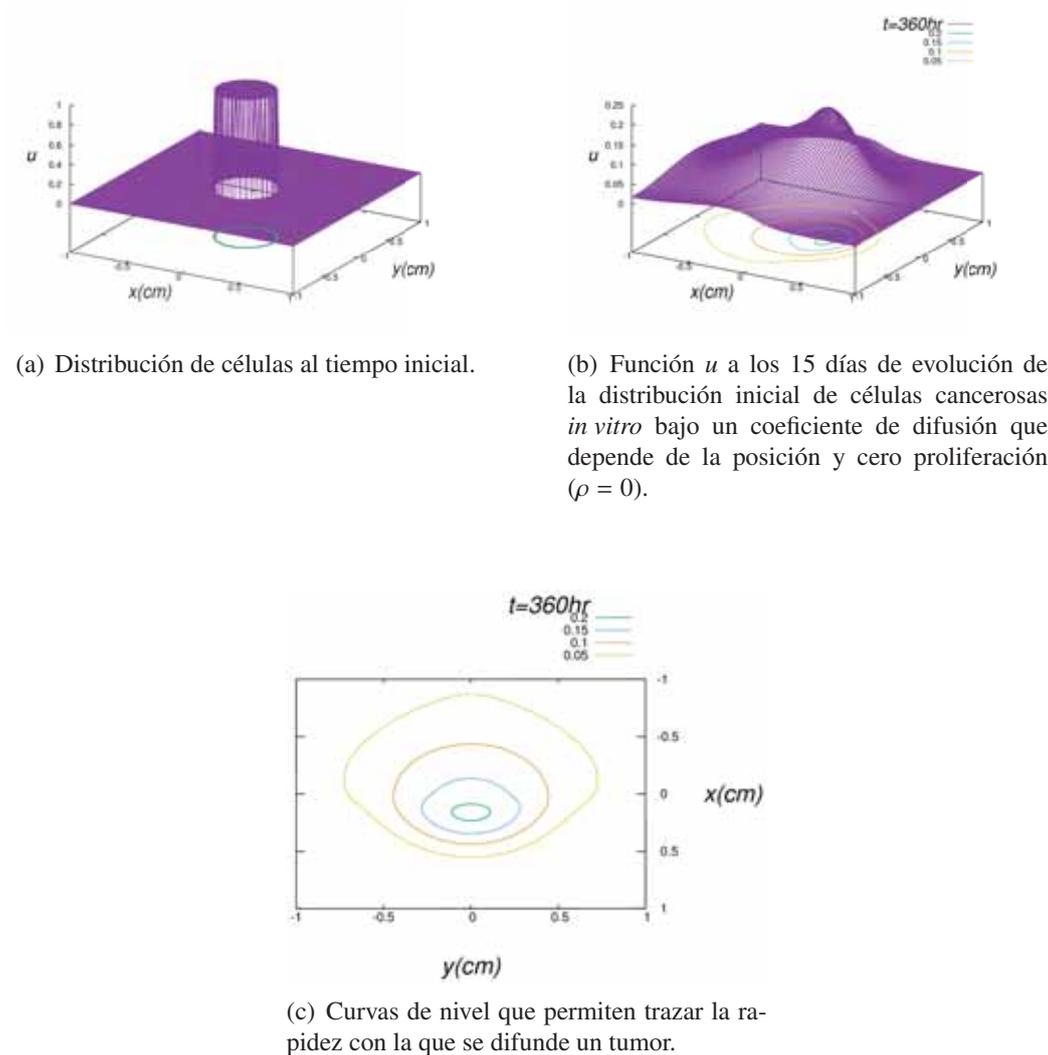


Figura 3.5: Evolución de una población de células centrada justo en la interfaz entre materia gris y blanca para determinar si el código permite un caso con datos iniciales tan discontinuos. El resultado es que la solución es suave en el dominio de espacio y tiempo. Se realizó con una malla de  $100 \times 100$  con un factor de courant de 0,05, sin proliferación y con  $D_w = 0,0065$ .

Otra de las pruebas realizadas fue verificar que el código permita casos en los que la condición inicial sea tan discontinua como lo es la modelada en el experimento de Chicoine y Silbergeld, es decir,  $u(r, 0) = H(\lambda - r)$  y que, a pesar de que esta se encuentre localizada justo en la interfaz entre materia gris y materia blanca, el código brinde una solución experimental aceptable tanto en el dominio espacial como en el temporal. De esta prueba se obtuvieron también resultados satisfactorios que se muestran en la Fig. 3.5.

La última serie de pruebas realizadas al código antes de aplicarlo para la evolución de tumores en el cerebro, fue la de verificar las velocidades de propagación de la densidad de células cancerosas a través de los diferentes tipos de materia que constituyen el cerebro humano, pues, como ya se ha mencionado, la difusión de las células gliales cancerosas en materia gris y materia blanca es diferente, siendo ésta más alta en la materia blanca.

En 1996, A. Giese, M. A. Loo, N. Tran, D. Haskett, S. W. Coons, y M. E. Berens en su trabajo *Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation* [24], considerando las altas tasas de invasión que presentan los astrocitomas, llevaron a cabo experimentos *in vitro* que ayudaron a caracterizar la alta motilidad de las células que conforman este tipo de tumores. Desarrollaron un experimento parecido al hecho por Chicoine y Silbergeld, con la diferencia de que éste fue realizado a escalas más cortas de tiempo y permitieron la proliferación de las células durante el experimento. De esta manera analizaron el incremento en el radio detectable del frente de onda de densidad de células.

Tal experimento es modelado por la Ec. (3.3) para  $\bar{r} \leq R_0$  siendo  $R_0$  el radio de la caja de petri en el que las células pueden migrar. Como ya se mencionó anteriormente, la solución analítica a este modelo es

$$\bar{u} = \frac{N_0}{4\pi D\bar{t}} e^{\left(\rho\bar{t} - \frac{\bar{r}^2}{4\pi D\bar{t}}\right)},$$

si en ella sustituimos la densidad de población umbral,  $\bar{u}^*$ , es decir, el nivel de densidad al que las células son detectables clínicamente y resolvemos para  $\bar{D}$ :

$$\bar{D} = \frac{\bar{r}^2}{4\bar{t}} \left[ \rho\bar{t} - \ln \left( \frac{4\bar{u}^* \pi \bar{D} \bar{t}}{N_0} \right) \right]^{-1}.$$

Ya que  $\rho\bar{t} \gg \ln \bar{t}$  para  $\bar{t}$  lo suficientemente grandes:

$$\bar{D} \approx \frac{\bar{r}^2}{4\rho\bar{t}^2}.$$

Al definir la velocidad lineal del frente de onda como  $v = \frac{\bar{r}}{\bar{t}}$ , obtenemos un valor aproximado para el coeficiente de difusión:

$$\bar{D} \approx \frac{v^2}{4\rho\bar{t}^2}. \quad (3.20)$$

y, ya se ha mencionado que  $\bar{D}$  es diferente en materia gris y en materia blanca, entonces

$$D_g \approx \frac{v_g^2}{4\rho t^2},$$

$$D_w \approx \frac{v_w^2}{4\rho t^2}.$$

El experimento de Giese *et al.* permitió encontrar las velocidades lineales  $v_g$  y  $v_w$ , datos que permiten obtener un estimado de la razón entre el coeficiente de difusión de materia gris y de materia blanca, esto es:

$$v_g = 2\sqrt{\rho D_g}, \quad v_w = 2\sqrt{\rho D_w} \Rightarrow \frac{D_w}{D_g} = \left(\frac{v_w}{v_g}\right)^2. \quad (3.21)$$

De los valores experimentales obtenidos, se encontró que el coeficiente de difusión en materia blanca es al menos 2 veces mayor que éste en materia gris [20]. Desde 1928, A. V. Hill mencionaba ya como la constante de difusión debe ser expresada en términos del número de unidades de sustancia que se difunde por minuto a través de un área de  $\text{cm}^2$  y como para soluciones acuosas de sustancias ordinarias  $D$  es usualmente del orden de  $2 \times 10^{-4}$  [21].

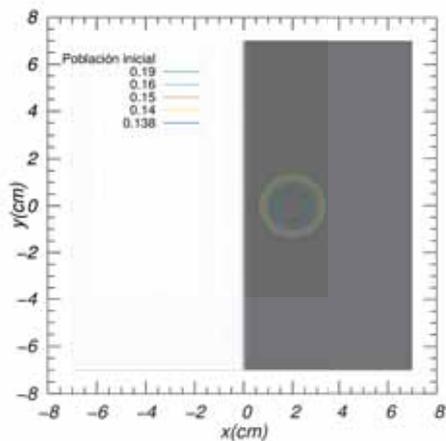
Con fines ilustrativos, en este trabajo se ha considerado que  $D_w = 5D_g$ , siguiendo el trabajo *A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter* [25] de Swanson *et al.*, y se seguirá haciendo de esta manera durante todos los experimentos numéricos aquí presentados, sin embargo, el código permite establecer cualquier otra razón.

Ahora se retoma lo mencionado sobre la última prueba por realizar a nuestro código, que consiste en verificar que éste simule correctamente también las velocidades de propagación según los parámetros establecidos para cada experimento. En las Figs. 3.6 y 3.7 se muestran resultados de dos simulaciones numéricas que modelan experimentos *in vitro*. Estos experimentos consisten en localizar una densidad de población inicial de células cancerosas de radio 1,5 cm, que suele ser el radio umbral al que se diagnostican los tumores clínicamente. Tal densidad sin dimensiones tiene como población inicial  $N_0 = \int \bar{u}(0, \vec{x}) d\vec{x}$  células con la forma de una gaussiana:

$$u(0, \vec{x}) = 1,5(0,1380) e^{-\left(\frac{(x-x_0)^2+(y-y_0)^2}{2R^2}\right)} \quad (3.22)$$

para  $\sqrt{(x-x_0)^2+(y-y_0)^2} \leq 2R$  con  $\vec{x}_0 = (x_0, y_0)$  el centro del tumor y, considerando que  $u^* = 0,1380$ .

En el primer experimento (Fig. 3.6), dicha población inicia en  $\vec{x}_0 = (2, 0)$  cm, es



(a) Distribución de células al tiempo inicial.

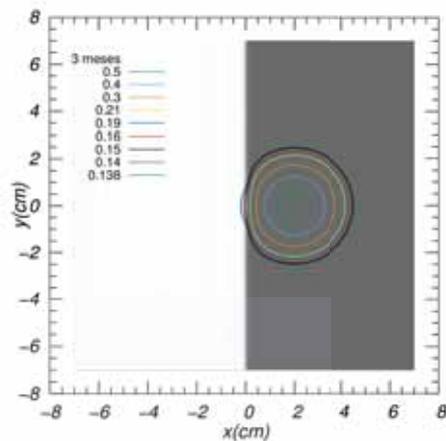
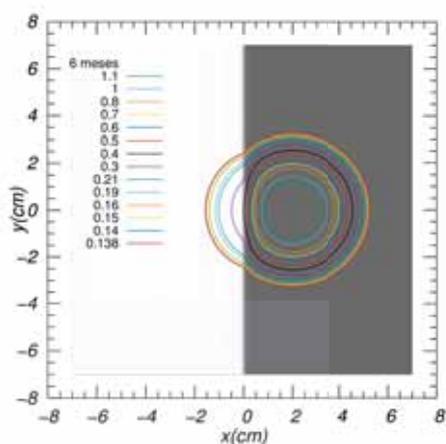
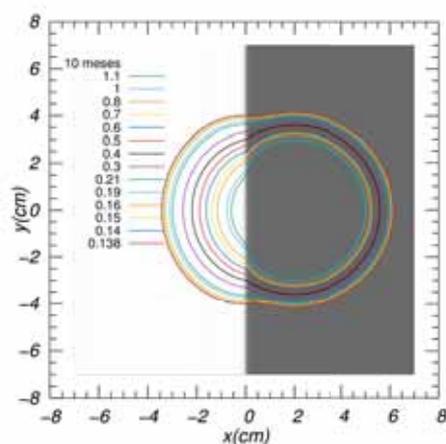
(b) Función  $u$  a los 3 meses de evolución de la distribución inicial de células cancerosas.(c) Función  $u$  a los 6 meses de evolución de la distribución inicial de células cancerosas.(d) Función  $u$  a los 10 meses de evolución de la distribución inicial de células cancerosas.

Figura 3.6: Difusión de células cancerosas *in vitro* con una distribución inicial en materia gris y una tasa constante de crecimiento  $\rho = 0,012 \text{ dias}^{-1}$ , bajo un coeficiente de difusión descrito por la Ec. (3.19). Se muestran las isocurvas de  $u$  que tienen valores cercanos a los detectables por una MRI de  $40000 \text{ cel/cm}^2 \approx 0,137934$ . Cada imagen corresponde a la evolución del tumor a los 0, 3, 6 y 10 meses. En este experimento virtual, la mitad izquierda del dominio simula materia blanca,  $D_w$ , y la mitad derecha, materia gris,  $D_g$ .

decir, en materia gris y se permite que evolucione tanto en el tiempo como en el espacio durante 10 meses bajo los siguientes parámetros:  $\rho = 0,012 \text{ día}^{-1}$ ,  $D_g = 0,0013 \frac{\text{cm}}{\text{día}}$ ,  $D_w = 0,0065 \frac{\text{cm}}{\text{día}}$  y  $[\bar{t}] = \text{día}$ .

La Fig. 3.7 representa el experimento número dos. En él, la población inicial comienza en materia blanca, es decir,  $\vec{x}_0 = (-2, 0) \text{ cm}$ , mientras que el resto de los parámetros son los mismos a los del experimento anterior.

Tales experimentos verifican la relación mostrada en la Ec. (3.6):

$$\bar{r}^* \sim 2 \sqrt{D_g \rho} \bar{t}, \quad \bar{r}^* \sim 2 \sqrt{D_w \rho} \bar{t}.$$

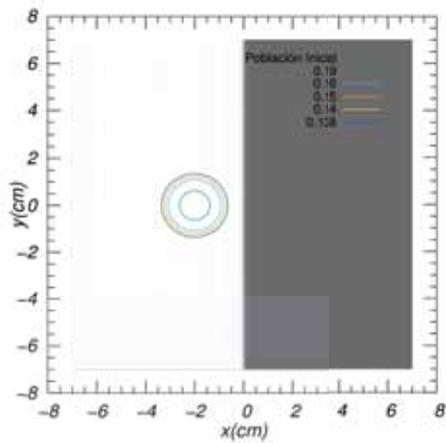
Lo cual significa que, tanto la discretización como el método de evolución, funcionan según las estimaciones asintóticas de la ecuación de Fisher-Kolmogorov. Esto es muy importante, puesto que la rapidez con que crece un tumor es fundamental para determinar el tiempo de letalidad así que un código debe ser confiable en este aspecto.

### 3.1. Evolución de tumores en el cerebro humano

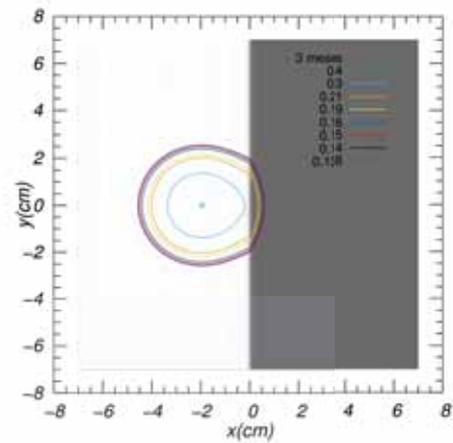
Tal y como ya se ha mencionado, los resultados anteriores fueron únicamente pruebas al código, sin embargo, la finalidad de este capítulo es presentar un código que logre modelar la evolución de tumores en el cerebro humano, por lo que en esta sección se discutirá la aplicación del código en la geometría del cerebro. Las geometrías usadas hasta el momento han sido buenas aproximaciones a experimentos *in vitro*. Ahora se espera que la geometría cerebral, tan compleja como es, acentúe los efectos que se presentaron en los últimos experimentos numéricos, es decir, las diferencias que causan la materia gris y la materia blanca sobre la evolución del tumor. También se espera ver con más claridad los efectos de las condiciones de frontera a los que, hasta el momento, no se les ha dado relevancia.

La organización mundial de la salud (WHO, por sus siglas en inglés) clasifica a los tumores cerebrales dependiendo del tipo de célula del que hayan surgido y de la manera en que estos se comporten. Hay más de 120 tipos de tumores en el cerebro y sistema nervioso central, los cuales principalmente se clasifican en primarios, aquellos que inician en el cerebro, y secundarios, tumores que inician en otra parte del cuerpo y se diseminan al cerebro.

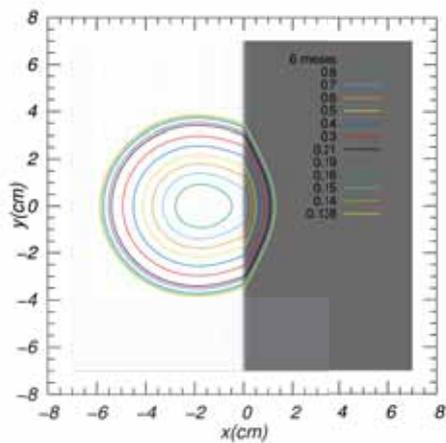
De los tumores cerebrales primarios, aproximadamente la mitad son malignos y, de ellos, aproximadamente el 80 % son gliomas, es decir, tumores que surgen de células gliales. Un tipo de células gliales son los astrocitos, de ellos se derivan los astrocitomas, que forman alrededor del 60 % de todos los tumores primarios malignos. Los astrocitomas se clasifican dependiendo de su grado de malignidad:



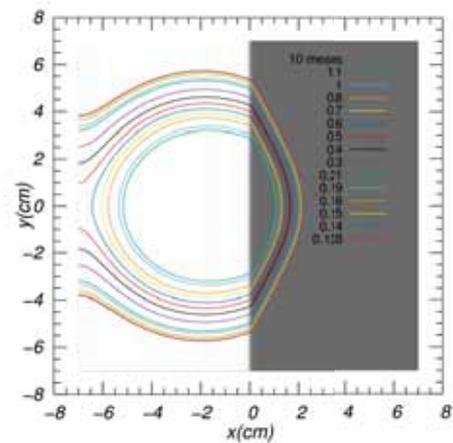
(a) Distribución de células al tiempo inicial.



(b) Función  $u$  a los 3 meses de evolución de la distribución inicial de células cancerosas.



(c) Función  $u$  a los 6 meses de evolución de la distribución inicial de células cancerosas.



(d) Función  $u$  a los 10 meses de evolución de la distribución inicial de células cancerosas.

Figura 3.7: Difusión de células cancerosas con una distribución inicial en materia blanca y una tasa constante de crecimiento  $\rho = 0,012 \text{ días}^{-1}$ , bajo un coeficiente de difusión descrito por la Ec. (3.19). Se muestra la evolución del tumor a los 0, 3, 6 y 10 meses.

**Grado I:** Astrocitoma pilocítico juvenil, es el más común entre niños y jóvenes. Presenta crecimiento lento y bordes bien definidos.

**Grado II:** Astrocitoma difuso, junto con el astrocitoma pilocítico forma el 6 % de los tumores cerebrales diagnosticados. Presenta un crecimiento lento y bordes no muy bien definidos.

**Grado III:** Astrocitoma anaplástico, más común en adultos de 40 a 60 años. Es un tumor muy difuso y con elevado potencial proliferativo por lo que crece más rápida y agresivamente.

**Grado IV:** Glioblastoma multiforme, forma alrededor del 50 % de los astrocitomas y es uno de los tumores cerebrales más agresivos. Es más común en adultos mayores, de 50 a 70 años, y principalmente en hombres. Es el de mayor agresividad con alta tasa de crecimiento y altamente difuso [26] [27].

Los parámetros usados en esta sección y las anteriores son los correspondientes a astrocitomas de grado IV. En esta sección también serán usados parámetros correspondientes a astrocitomas de grado II y grado III, aunque, como se verá, también es posible aplicar el código a los diferentes tipos de gliomas. Para ello sólo bastará conocer los valores de los parámetros correspondientes al crecimiento y motilidad de cada uno de éstos.

Para obtener los parámetros correspondientes a la motilidad y proliferación de las células cancerosas, Murray [20] usó datos obtenidos de tomografías computarizadas y resonancias magnéticas; datos que describen el crecimiento e invasión del tumor a lo largo del tiempo y espacio. Murray usó la aproximación de Fisher-Kolmogorov para obtener  $D_g$  y  $D_w$  con base en  $v_g$ ,  $v_w$  y  $\rho$ , determinó éstas velocidades lineales de frente de onda a partir de tomografías, encontrando que, para  $\rho = 0,012 \text{ días}^{-1}$ ,  $v_g = 8,0 \times 10^{-3} \text{ cm/día}$ , por lo que  $D_g = v_g/4\rho \approx 1,3 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{día}$ , mientras que  $v_w > 2v_g \approx 1,6 \times 10^{-2} \text{ cm/día}$  y entonces  $D_w > 4D_g \approx 4,2 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{día}$ . Como ya se mencionó, en nuestras simulaciones suponemos que  $D_w = 5D_g$ .

Así,  $D_g = 1,3 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{día}$  y  $\rho = 0,012 \text{ días}^{-1}$  corresponden a un astrocitoma de alto grado de malignidad, grado IV, que será llamado HH (del inglés high  $\rho$ , high  $D$ ).

Por otro lado, Burgess *et al.* [28], habla sobre el tiempo de supervivencia de un paciente diagnosticado. Menciona que un tumor es letal cuando alcanza aproximadamente 3 cm de radio. Esta información la obtuvo con base en observaciones publicadas de pacientes reales. A saber, si el paciente no se enfrenta a ningún tipo de tratamiento:

$$\text{tiempo de supervivencia} = \bar{t}_{\text{letal}} - \bar{t}_{\text{diagnóstico}} = \frac{1}{\sqrt{D\rho}} (\bar{r}_{\text{letal}} - \bar{r}_{\text{diagnóstico}}). \quad (3.23)$$

La relación anterior se cumple para tejido cerebral homogéneo, es decir,  $D = \text{constante}$ , sin embargo, en lo que resta de este trabajo, el tejido a modelar es el cerebro humano, lo que implica  $\bar{D} = \bar{D}(\vec{x})$ , por lo que la relación anterior se verificará para  $D_g \leq \bar{D} \leq D_w$  es decir, una motilidad intermedia entre materia gris y materia blanca.

Los experimentos numéricos que se presentan a continuación, nos permitirán analizar la evolución de tumores virtuales que podremos simular en cualquier sitio del cerebro, a partir de cualquier tiempo inicial y diversas condiciones iniciales, es decir, nos permitirán modelar diferentes tipos de tumores diagnosticados.

## Tumores cerebrales 2D

La evolución de tumores cerebrales virtuales en dos dimensiones, consiste en hacer experimentos numéricos en los que se resuelva la Ec. (3.13) en un plano cerebral. Resolver el modelo del sistema en un dominio espacial anatómicamente preciso de manera analítica es una tarea imposible y aún numéricamente no es un trabajo trivial. Incluso el hecho de obtener un modelo fiel de la anatomía cerebral requiere de esfuerzos significativos.

En el caso de las simulaciones de tumores artificiales en 2D, para obtener estos modelos fieles de la anatomía cerebral, el punto de partida fueron las imágenes mostradas en la Fig. 3.8 que representan cortes sagital \* y transversal \*\* del cerebro humano.

El tratamiento que se le dio a cada imagen con la finalidad de que la información que ellas nos brindaran fuese útil, fue el siguiente:

- Primero se recortaron de modo que en los pasos siguientes a realizar no se tomaran en cuenta otras estructuras anatómicas ajenas a nuestros propósitos como el cráneo.
- A continuación se convirtió la imagen a formato PGM (Portable Graymap Format) que representa una escala de grises en código ASCII (P2) o de forma binaria (P5). Esta escala generalmente queda representada por valores del 0 al 255 siendo 0 negro y 255 blanco. La primera imagen obtenida fue en formato P5, la cual, con ayuda del programa ImageMagick se convirtió a P2. Este formato consiste en un encabezado tal que:

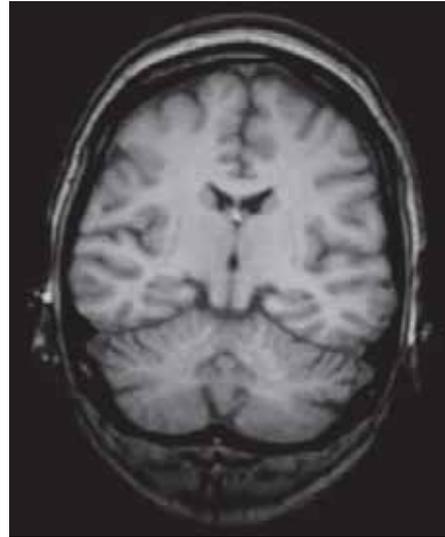
---

\* Divide al cerebro en dos partes, una lateral izquierda y otra lateral derecha.

\*\* Divide una porción superior de una inferior.



(a) Corte sagital medio del cerebro sano de una mujer joven [29].



(b) Corte transversal cerebro humano[30].

Figura 3.8: Imágenes obtenidas por medio de una resonancia magnética.

1: P2 {Tipo de formato PGM} 2: 500 500 {Número de columnas y renglones que le siguen al encabezado, es decir, los píxeles de la imagen} 3: 255 {Escala de grises en la que se encuentra la imagen} 4: . . . {Siguen las columnas y renglones correspondientes, en este caso $500 \times 500$ , en forma de matriz dos dimensional.}
--

Cada entrada de la matriz antes mencionada corresponde a un píxel de la imagen que será representado según la tonalidad de gris que el valor numérico asignado a esa posición represente.

- El siguiente paso consiste en una segmentación por umbralización. En general, esta consiste en separar, particionar o diferenciar objetos de interés del fondo de la imagen. Ésta es una de las técnicas de segmentación más usadas. En este trabajo se requiere una segmentación de dos niveles, la cual supone que los valores de la imagen provienen de tres distribuciones diferentes, que son: el fondo de la imagen, la materia gris y la materia blanca. La meta es encontrar los dos umbrales que dividen estas tres secciones.

El método de Ridler-Calvard [31] asume que tres distribuciones gaussianas con la misma desviación estándar conforman los histogramas mostrados en la Fig. 3.9. Estos histogramas representan la cantidad de píxeles de cada uno de los 256 tonos de gris que conforman

la imagen en formato PGM.

Encontrar los umbrales no es tarea fácil. En el histograma correspondiente a la imagen muestra, la separación de cada distribución de los 3 distintos tonos de gris es muy clara. Sin embargo, en las imágenes que necesitamos en este trabajo, los valores umbrales no son tan claros.

De antemano sabemos, debido a la manera en que se hizo el recorte de la imagen, que al fondo de la imagen le corresponden pixeles con un valor de cero (tono negro), por lo que uno de los umbrales es obtenido de esta manera, es decir, si algún pixel  $p = 0$ , este no corresponderá a ninguna estructura cerebral. La tarea restante es, encontrar el umbral que divide la distribución de grises de materia blanca y la de materia gris. El método de Ridler-Calvard, asume que estas dos distribuciones son equiprobables, entonces el valor del umbral queda expresado como

$$umbral = \frac{\mu G + \mu W}{2} \quad (3.24)$$

donde  $\mu G$  y  $\mu W$  representan la intensidad media de los pixeles correspondientes a cada distribución de materia siendo que  $G < umbral \leq W$ , con  $G$  la distribución correspondiente a materia gris y  $W$  a materia blanca. Entonces el algoritmo de Ridler-Calvard es [31]:

- 1: Seleccionar un valor *umbral* inicial arbitrario
- 2: Segmentar la imagen usando el valor *umbral*
- 3: Obtener dos clases de pixeles  $G$  y  $W$
- 4: Calcular la intensidad media  $\mu G$  de  $G$
- 5: Calcular la intensidad media  $\mu W$  de  $W$
- 6: Calcular el nuevo umbral como  $umbral = \frac{\mu G + \mu W}{2}$
- 7: Repetir hasta convergencia o hasta alcanzar un valor de tolerancia  $\Delta umbral < \varepsilon$

De esta manera logramos obtener un par de imágenes (corte sagital y transversal) con tonalidades únicamente en escala de grises y un umbral numérico, tal que, si cualquier pixel seleccionado  $p$ , tiene como valor  $p = 0$ , este pixel representará el fondo de la imagen, si  $0 < p < umbral$ ,  $p$  representará materia gris y si  $umbral \leq p \leq 255$ , materia blanca. Este umbral no es necesariamente el mismo en las distintas imágenes, a saber, para el corte transversal  $umbral = 128$  mientras que para el corte sagital  $umbral = 90$ .

Así se asignan los coeficientes de difusión correspondientes a cada sección del dominio espacial, de modo que cuando no se trate de materia gris ni materia blanca (fondo de la imagen),  $D \gtrsim 0$ , mientras que en materia blanca (pixeles  $B$ )  $D = D_w$  y en materia gris (pixeles  $G$ )  $D = D_g$ . Estas asignaciones permiten que la condición de frontera impuesta anteriormente,

$$\widehat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla u = 0,$$

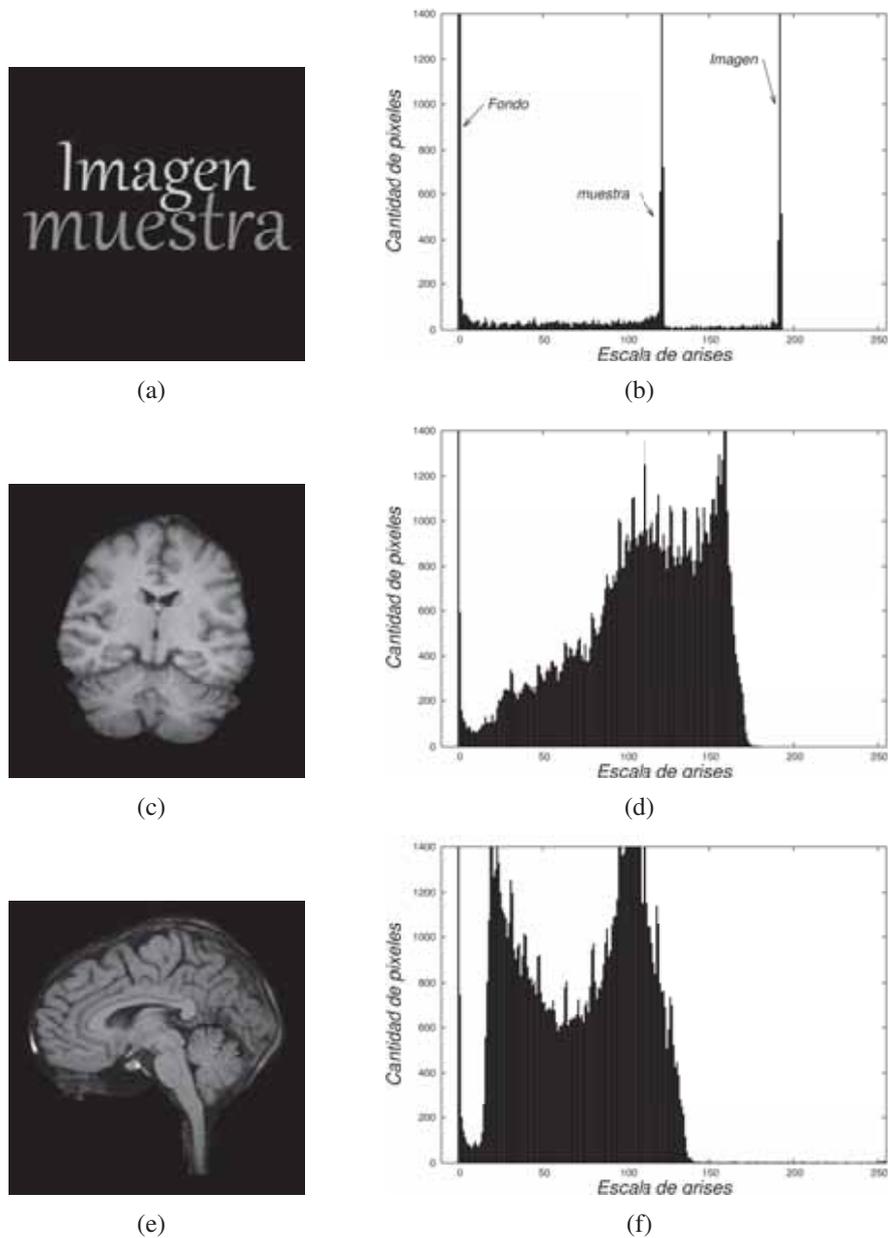


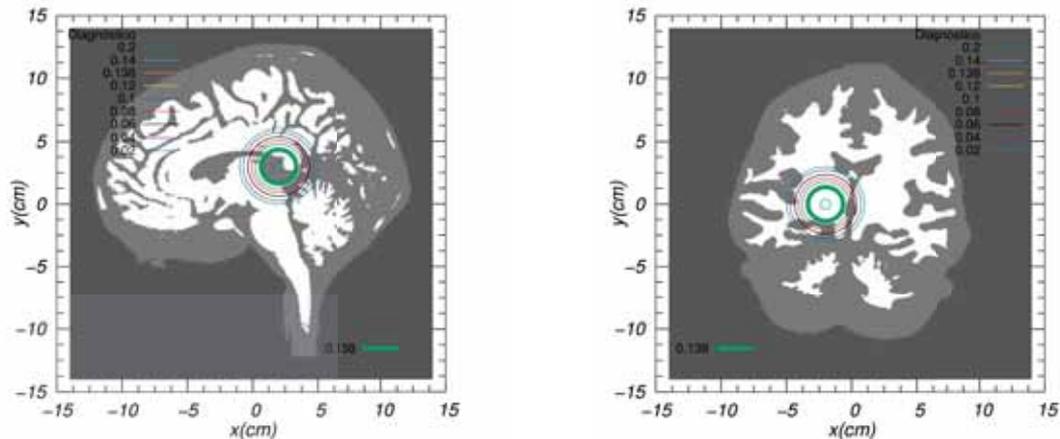
Figura 3.9: Imágenes usadas en el algoritmo de Ridler-Calvard con sus respectivos histogramas, los cuales representan la gama de grises que conforma cada imagen. En ellas se puede apreciar la suposición hecha por el método de Ridler-Calvard que asume que cada histograma está conformado por tres gaussianas. La imagen muestra ejemplifica de una manera sencilla la idea general de este algoritmo, que es separar cada imagen en 3 distintos tonos de gris.

se cumpla para todo  $\vec{x}$  en  $\partial B$  (frontera cerebral).

Ahora que tenemos un dominio espacial anatómicamente apropiado, condiciones de frontera bien definidas y una condición inicial, podemos empezar con la simulación de tumores virtuales en planos cerebrales.

Es primordial mencionar que, debido al gran número de discontinuidades que presenta  $D(\vec{x})$ , fue necesario usar un valor  $u_j^n$  de fondo en el método numérico, con el fin de que los valores obtenidos para la densidad de población no se volvieran negativos. Esta herramienta se usa constantemente en otro tipo de problemas de física computacional que involucran densidades rarificadas, como en hidrodinámica relativista o clásica.

Comenzamos entonces con dos tumores, uno en el plano sagital medio y otro en el transversal. Cada uno inicia sobre distintos tipos de materia como se muestra en la Fig. 3.10, de modo que nos sea posible apreciar las implicaciones que conllevan las distintas topologías cerebrales y la manera en que la posición inicial influye en el tiempo de supervivencia que se espera para cada paciente.



(a) Tumor virtual diagnosticado en  $\vec{x}_0 = (2, 3)$  cm en un corte sagital medio del cerebro humano.

(b) Tumor virtual diagnosticado en  $\vec{x}_0 = (-2, 0)$  cm en un corte transversal del cerebro humano.

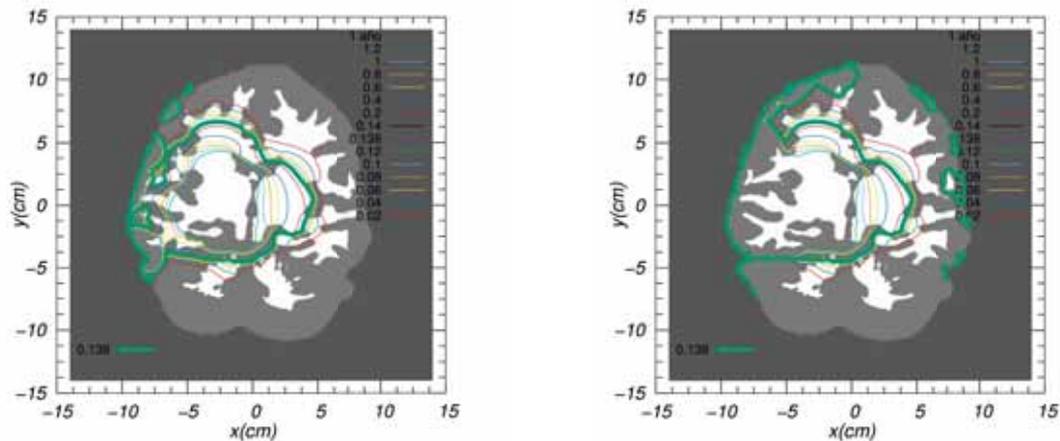
Figura 3.10: Glioblastomas multiformes con condición inicial mostrada en la Ec. (3.22).

Hasta ahora, el modelo manejado aquí y en la mayoría de otros trabajos, ha dejado de lado ciertos aspectos morfológicos de los tumores cerebrales como lo es la necrosis central. Este fenómeno se refiere a la muerte de un bulto de células cancerosas en la parte central

del tumor debido a que la tasa de proliferación que el tumor presenta ha sido tan grande que éste se ha quedado sin nutrientes y sin soporte vascular para la población total de células malignas. Tal fenómeno es simple de modelar mediante la ecuación de crecimiento logístico descrita en la introducción de este trabajo. A pesar de ello, suele no considerarse en la mayoría de los trabajos hechos modelando este tipo de tumores debido a que suele representar una diferencia significativa en los resultados de la evolución de tumores sólo para tiempos grandes, en los que el tumor ha sobrepasado el radio en que es letal, veamos. Nuestro nuevo modelo que considera la necrosis central, será (ya en dimensiones de código)

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla D(\vec{x}) \nabla u + D(\vec{x}) \nabla^2 u + \rho u \left(1 - \frac{u}{k}\right) \quad (3.25)$$

en donde el nuevo parámetro  $k$  es la llamada *capacidad de carga*; parámetro que representa el número de células cancerosas que el cerebro y sus nutrientes pueden soportar, suele ser de 50,000,000 células/cm<sup>2</sup>.



(a) Crecimiento logístico.

(b) Crecimiento exponencial.

Figura 3.11: Glioblastomas multiformes después de un año de evolución a partir del diagnóstico en el plano transversal del cerebro humano.

Partiendo entonces de una población inicial de células con una forma gaussiana como la mostrada en la Ec. (3.22), con un radio de 1,5 cm localizado en su mayoría en materia blanca en  $\vec{x}_0 = (-2,0)$  cm sobre un corte transversal del cerebro, representando un glioblastoma multiforme (HH), es decir  $\rho = 0,012$  días<sup>-1</sup> y  $D_w = 0,0065$  células/cm<sup>2</sup>, permitimos que el tumor evolucione tanto espacial como temporalmente durante 12 meses usando tanto el modelo con crecimiento logístico, Ec. (3.25), como aquel con crecimiento exponencial,

Ec. (3.17), y comparamos las predicciones sobre la evolución de cada modelo en la Fig. 3.11.

Considerando que las condiciones bajo las cuales estos tumores evolucionaron son exactamente las mismas y que lo único que difiere entre ellos es el modelo de crecimiento que los gobierna, es evidente que el modelo que presenta crecimiento exponencial, muestra una proliferación desmedida de las células incluso en regiones alejadas del bulto central del tumor, de ahí que el incluir un término que considere la necrosis central sea necesario. Por lo que será este el modelo a usar de ahora en adelante.

En la Fig. 3.11, también se muestra que nuestra condición de frontera se cumple en todo momento. Sin embargo, al tiempo en que son mostrados los tumores, éstos ya han alcanzado y rebasado el radio considerado como letal para un paciente. Entonces, partiendo de los diagnósticos mostrados en la Fig. 3.10, uno, como ya se ha descrito, en el plano transversal y otro en el sagital medio en  $\vec{x}_0 = (2, 3)$  cm, ambos tumores con los mismos parámetros (HH), pero este último con una población inicial en su mayoría en materia gris, se les permite evolucionar esta vez hasta que alcancen el radio considerado como letal. Su evolución, después de 6 meses para el tumor en el plano sagital y después de 4 para el tumor en el plano transversal, se muestra en la Fig. 3.12.

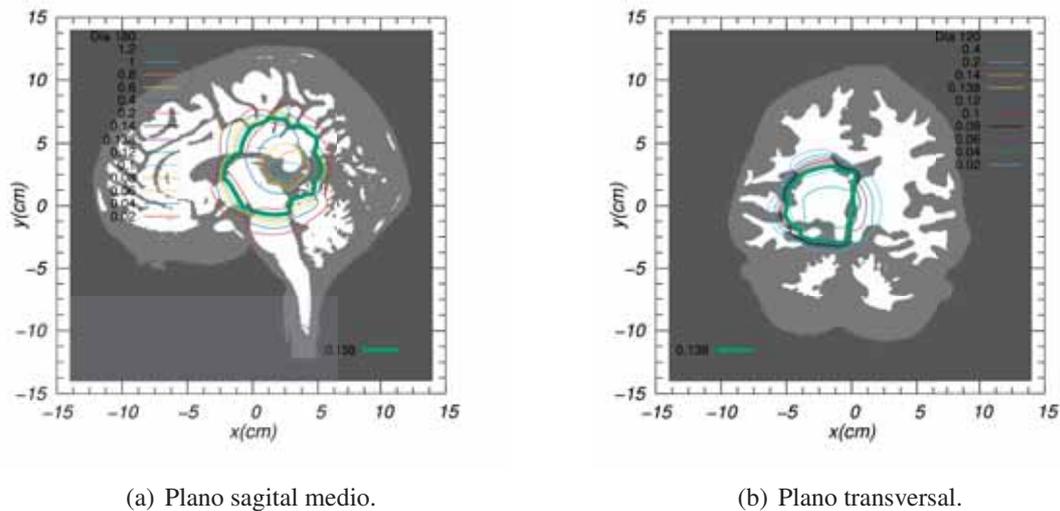


Figura 3.12: Glioblastomas multiformes al alcanzar el radio letal de aproximadamente 3 cm.

Es entonces después de transcurrido este tiempo (6 y 4 meses respectivamente) que ca-

da tumor alcanza dimensiones letales. Como es de suponer, esta diferencia en el tiempo de supervivencia que se predice no radica, evidentemente, en el tipo de tumor que se diagnostica, pues ambos son grado IV en este caso, sino también, la posición en el cerebro en que se localice inicialmente.

Como ya se ha mencionado, la difusión es un parámetro de gran importancia que determina la manera en que el tumor evoluciona. La Fig. 3.13 muestra un tumor virtual con diagnóstico en  $\vec{x}_0 = (8, 1)$  cm del plano sagital medio del cerebro humano y su evolución después de 6 meses. Este tumor evoluciona bajo los mismos parámetros que los anteriores, es decir, alta difusión y alta proliferación (HH), y a pesar de ello lo hace de manera diferente. La curva de nivel correspondiente a 0.138 es la que representa el umbral detectable por procedimientos de imagen clínicos, tanto en el tumor que inicia en  $\vec{x}_0 = (2, 3)$  cm como en  $\vec{x}_0 = (8, 1)$  cm (ambos en el plano sagital medio), este umbral tiene aproximadamente el mismo radio (letal) después de 6 meses de evolución, sin embargo, las curvas de nivel correspondientes a densidades de población más bajas que las clínicamente detectables, se comportan de manera muy distinta, siendo que, en el tumor que inicia en  $\vec{x}_0 = (2, 3)$  cm, las células han tenido mayor motilidad ya que el tumor inició en una posición en la que hay más materia blanca a sus alrededores, a diferencia del que inició en  $\vec{x}_0 = (8, 1)$  cm que está mayormente rodeado por materia gris. Por ello, la curva de nivel correspondiente a una población de 0,02 (sin unidades) tiene, en este tumor, un radio más pequeño.

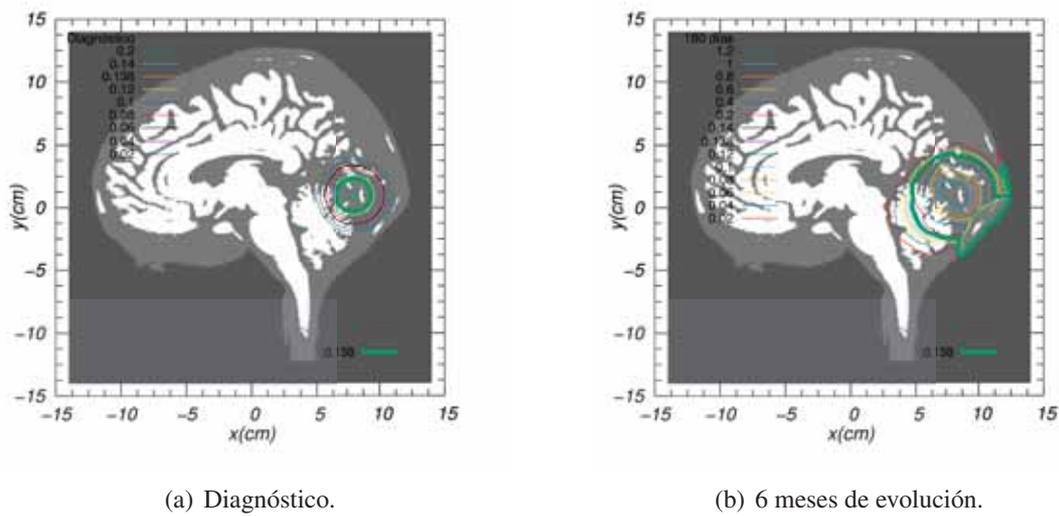


Figura 3.13: Glioblastoma multiforme diagnosticado en  $\vec{x}_0 = (8, 1)$  cm del plano sagital medio del cerebro humano. En la izquierda se muestra el tumor al momento del diagnóstico y en la derecha su evolución después de 6 meses.

El resultado anterior representa el hecho de que, por procedimientos clínicos de imagen, ambos pacientes parecen tener igualmente invadido el cerebro. Sin embargo, debido a la posición en la que los tumores iniciaron, el modelo numérico permite apreciar que el grado de fatalidad del tumor en el plano sagital de la Fig. 3.12 es considerablemente mayor.

### Tumores cerebrales 3D

Los modelos 2D han sido muy útiles en el diagnóstico hasta la década anterior, sin embargo ahora se usan únicamente como ejemplos académicos. En la actualidad, son los modelos 3D los que brindan información verdaderamente valiosa desde un punto de vista clínico y, por ende, son en ellos en los que se centran los esfuerzos serios de investigación. En este trabajo se ha decidido implementar dichos modelos 3D y esta sección es la encargada de describir las simulaciones numéricas correspondientes.

Dada la naturaleza del sistema que se estudia, es evidente que el siguiente paso sea aplicar el modelo que se ha presentado a dominios espaciales en tercera dimensión.

Al igual que en el caso 2D, en el 3D es necesario contar con una anatomía fiel del cerebro humano que describa sus estructuras de una manera adecuada. *The BrainWeb database* [32-37], creada por Collins *et al.* en 1998 [38] para un simulador de resonancias magnéticas, define la anatomía cerebral en tres dimensiones espaciales y la localización y proporción de las zonas de materia gris y materia blanca en una resolución del orden de  $1 \text{ mm}^3$ . Los volúmenes están definidos en voxels\* isotrópicos en una malla del espacio Talairach\*\* con dimensiones  $181 \times 217 \times 181$  ( $X \times Y \times Z$ ) y el origen en  $-90, -126, -72$ .

Obtuvimos la información de la base de datos en un formato MINC que consiste en una secuencia larga de enteros con el encabezado:

1: image dimensions: zspace yspace xspace			
2: dimension name	length	step	start
3: - - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
4: zspace	181	1	-72
5: yspace	217	1	-126
6: zspace	181	1	-90

Esto indica que, en el documento, las 3 coordenadas cambian de la misma manera, y

\*Versión tridimensional de un pixel.

\*\*Las coordenadas esterotáxicas (Talairach), utilizan tres números o puntos en el espacio ( $X, Y, Z$ ) para describir la distancia a partir de la comisura anterior, origen de este sistema. Estas coordenadas  $X, Y, Z$ , varían de izquierda a derecha, posterior-anterior y ventral-dorsal y están basadas en el cerebro de Talairach, que es un cerebro disecado y fotografiado en el atlas de Talairach y Tournoux [39].

que el tamaño de los voxels en  $x$ - $y$ - $z$  es de  $1 \times 1 \times 1$  mm.

El formato MINC se leyó con un código programando en python cuya salida fue un archivo de texto plano con 7109137 renglones y 1 columna, representando los  $181 \times 217 \times 181$  voxels de información, es decir, las zonas de materia gris o blanca, en una escala del 0 al 255. Este archivo de texto fue leído en fortran para definir nuestro coeficiente de difusión  $D = (x, y, z)$ . De modo que si el voxel representa una zona de materia gris,  $D = D_g$ , si representa una zona de materia blanca,  $D = D_w$  y si no representa ninguna de estas estructuras anatómicas,  $D \geq 0$ .

Debido a la heterogeneidad de la composición cerebral y, por ende, de su geometría, la evolución espacio-temporal de los tumores dependerá, como ya se ha observado, de la localización inicial del tumor. Una vez más se ha colocado un tumor inicial en una posición dada y se ha resuelto la versión 3D de la Ec. (3.25), por lo que el análisis ahora es más completo. Al tratarse de 3D, se ha programado de manera tal que los datos de salida de nuestro código, nos brinden información como una tomografía lo haría, es decir, distintos planos del cerebro desde distintos cortes (sagital, coronal y transversal), de modo que se pueda realizar un análisis mejor y más completo. En este trabajo se muestran sólo algunos de estos planos.

Las Figuras mostradas a continuación son una serie de planos cerebrales: (a), (b) y (c) representan cortes sagitales \*, (d), (e) y (f) cortes coronales \*\* y (g), (h) e (i), cortes transversales \*\*\*. Por otro lado, (b), (e) y (h) son planos que cortan al tumor por la mitad, (a), (d) y (g) son planos a 18 mm antes del centro del tumor en sus respectivas direcciones, mientras que (c), (f) e (i) se encuentran 18 mm después del centro del tumor también en sus respectivas direcciones. En el caso de las Figs. 3.16 y 3.17, (c) representa un corte 8 mm después, a la derecha del centro del tumor ya que, a diferencia del resto de las Figuras, 18 mm después ya no se representa ninguna parte de la anatomía cerebral. Es decir:

$$\begin{aligned} (a) \rightarrow \vec{x} &= (x_0 - 1,8, y, z) \text{ cm} & (b) \rightarrow \vec{x} &= (x_0, y, z) \text{ cm} & (c) \rightarrow \vec{x} &= (x_0 + 1,8, y, z) \text{ cm} \\ (d) \rightarrow \vec{x} &= (x, y_0 - 1,8, z) \text{ cm} & (e) \rightarrow \vec{x} &= (x, y_0, z) \text{ cm} & (f) \rightarrow \vec{x} &= (x, y_0 + 1,8, z) \text{ cm} \\ (g) \rightarrow \vec{x} &= (x, y, z_0 - 1,8) \text{ cm} & (h) \rightarrow \vec{x} &= (x, y, z_0) \text{ cm} & (i) \rightarrow \vec{x} &= (x, y, z_0 + 1,8) \text{ cm} \end{aligned}$$

y en las Figs. 3.16 y 3.17,

$$(c) \rightarrow \vec{x} = (x_0 + 0,8, y, z) \text{ cm.}$$

\* Divide al cerebro en dos partes, una lateral izquierda y otra lateral derecha.

\*\* Divide en dos planos: anterior y posterior.

\*\*\* Divide una porción superior de una inferior.

Comencemos con dos glioblastomas multiformes (HH) localizados uno en  $\vec{x} = (-4, 0, 2)$  cm y otro en  $\vec{x} = (2, -4, 1)$  cm con un diagnóstico representado por la distribución inicial

$$u(0, \vec{x}) = 1,5 (0,1380) e^{-\left(\frac{(x-x_0)^2+(y-y_0)^2+(z-z_0)^2}{2R^2}\right)}, \quad (3.26)$$

para  $\sqrt{(x-x_0)^2+(y-y_0)^2+(z-z_0)^2} \leq 2R$  con  $\vec{x}_0 = (x_0, y_0, z_0)$  el centro del tumor y, considerando que la densidad umbral detectable es  $u^* = 0,1380$ , en unidades código. Su evolución después de 2 meses se presenta en las Figs. 3.14 y 3.16. Nuevamente la curva de nivel indicada como 0,138 es la correspondiente al umbral detectable clínicamente. Cuando esta curva alcanza aproximadamente un volumen tridimensional de radio 3 cm el tumor es considerado como letal. Según la Ec. (3.23) este radio es alcanzado entre los 170 y los 380 días, es decir, poco después de los 5 meses a partir del diagnóstico y antes de los 13 meses. Esto para glioblastomas multiformes, es decir,  $D_g = 0,0013 \text{ cm}^2/\text{día}$ ,  $D_w = 0,0065 \text{ cm}^2/\text{día}$  y  $\rho = 0,012 \text{ días}^{-1}$ .

Las Figs. 3.15 y 3.17 representan la evolución de estos dos tumores a los 5 meses después del diagnóstico. En ellas se puede comprobar que efectivamente, para este tiempo, ambos tumores ya están próximos a alcanzar un volumen letal.

Se considera que el hecho de que el volumen letal sea alcanzado a los inicios del intervalo estimado como el tiempo de supervivencia (170 – 380 días) es debido a la posición en que ambos tumores inician.

Como ya se ha mencionado, el modelado matemático nos brinda la posibilidad de realizar experimentos numéricos con la finalidad de analizar las consecuencias que traería al sistema algún cambio en alguno de los parámetros que lo describen. A continuación y con la finalidad de mostrar la versatilidad de nuestro código, se modela un tumor HL, es decir, alta proliferación ( $\rho = 0,012 \text{ días}^{-1}$ ) y baja difusión ( $D_g = 0,00013 \text{ cm}^2/\text{día}$ ,  $D_w = 0,00065 \text{ cm}^2/\text{día}$ ). Dadas las características morfológicas que estos parámetros representan, se podría considerar el equivalente a modelar un glioma grado II. La Fig. 3.18 muestra la evolución de este astrocitoma dos meses después de su diagnóstico.

Debido a que en este glioma la proliferación es considerada alta y la motilidad baja, siendo éste último el término del modelo sobre el que la geometría espacial en que el tumor se desarrolle influye, es de esperarse que las distintas estructuras del cerebro como las zonas de materia gris o blanca, no intervengan mayormente en la evolución espacio-temporal del tumor, sino que ésta sea principalmente gobernada por el término de proliferación. De esta manera, la población de células cancerosas crece en un bulto bien definido con una densidad de células enfermas tal, que su mayoría se encuentra por encima del umbral 0,138 de detección clínica. Esta característica es considerada como favorable para el paciente ya

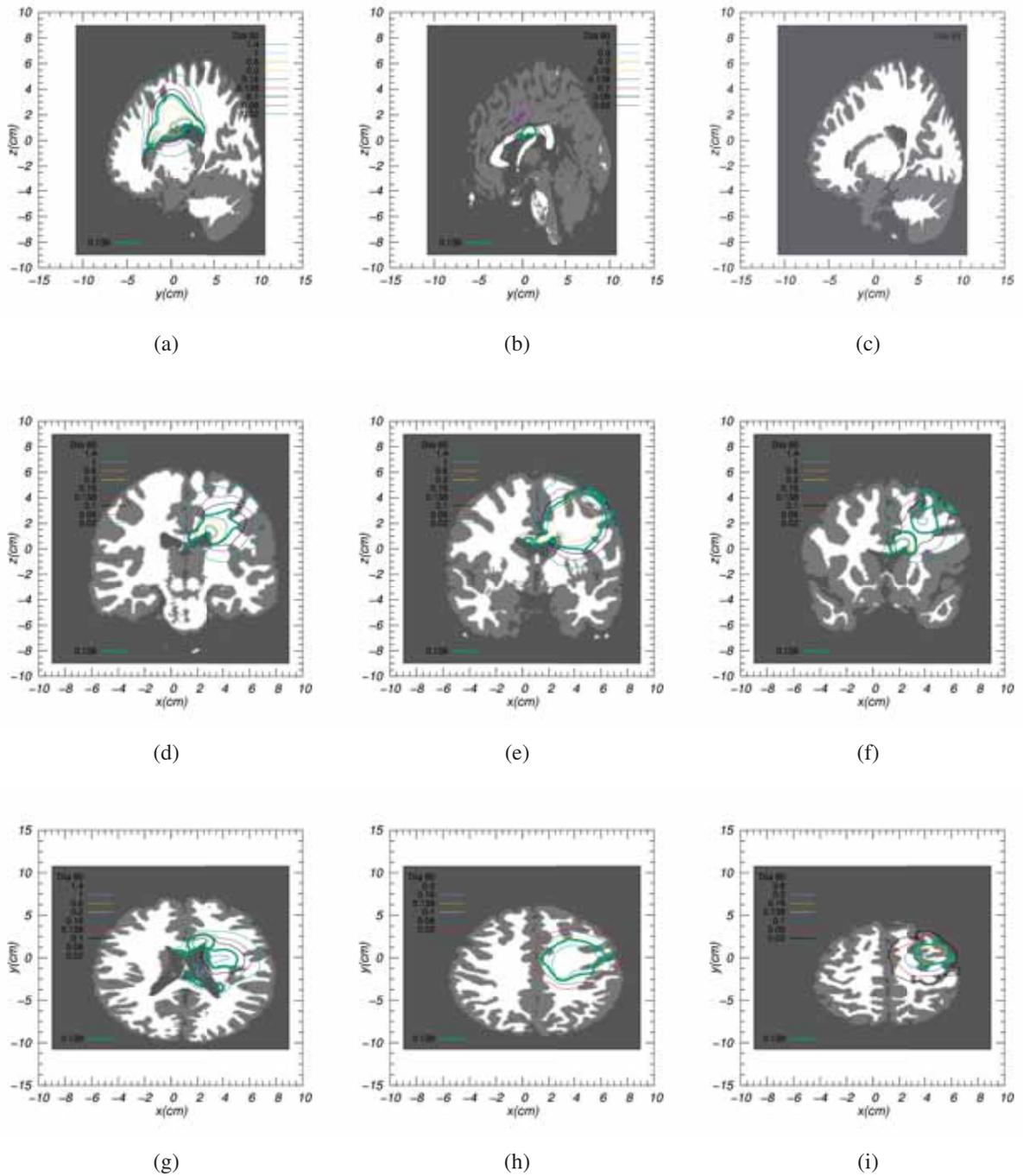


Figura 3.14: Glioblastoma multiforme a los 60 días de evolución a partir de un diagnóstico representado por la condición inicial descrita en la Ec. (3.26) con  $\vec{x}_0 = (-4, 0, 2)$  cm. La isocurva a notar en estas imágenes es la correspondiente al umbral de detección clínica, es decir,  $u^* = 0,138$  en unidades código. Las isocurvas por debajo de este umbral muestran cómo el tumor ha invadido más de lo que clínicamente se puede observar.

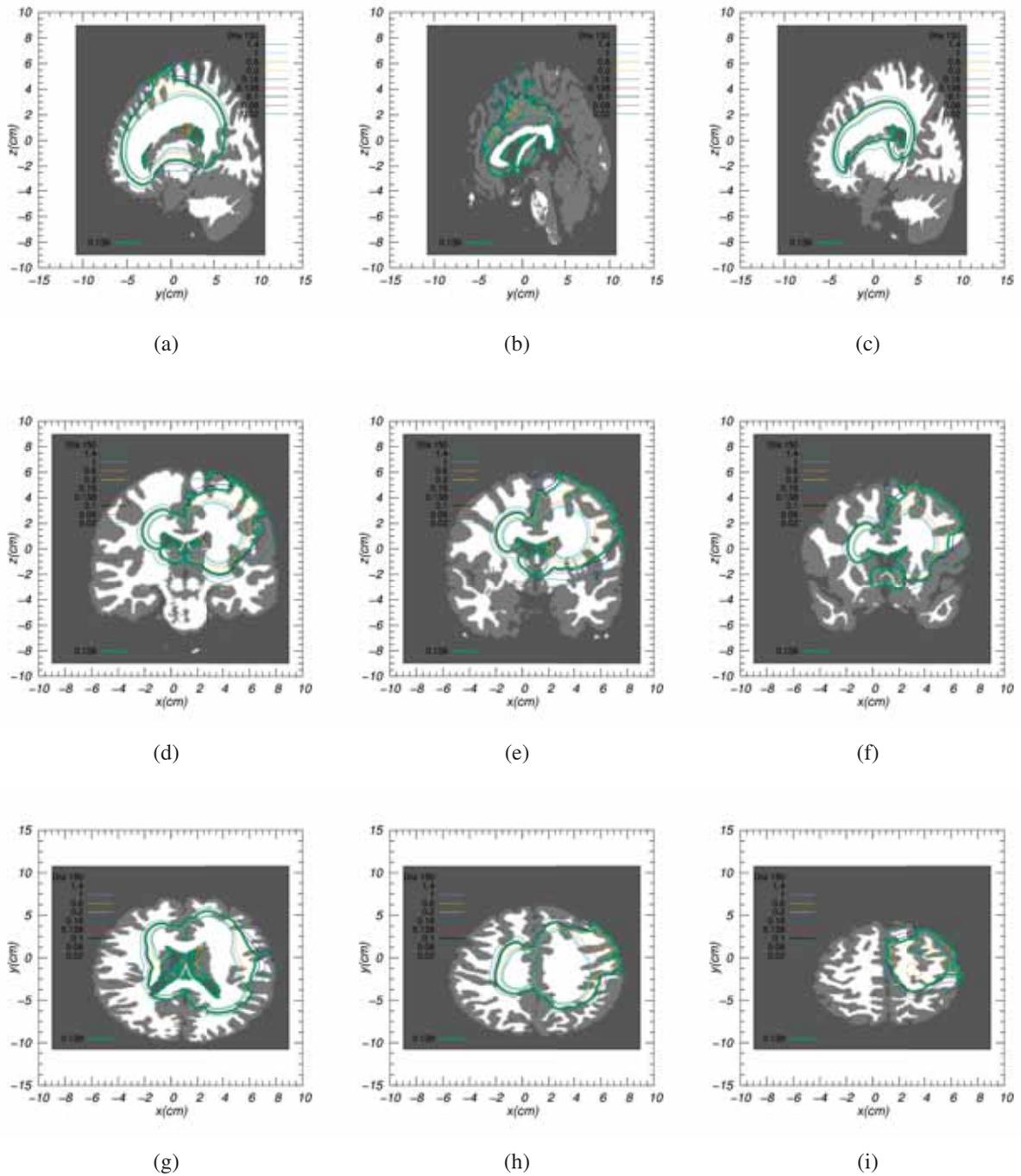
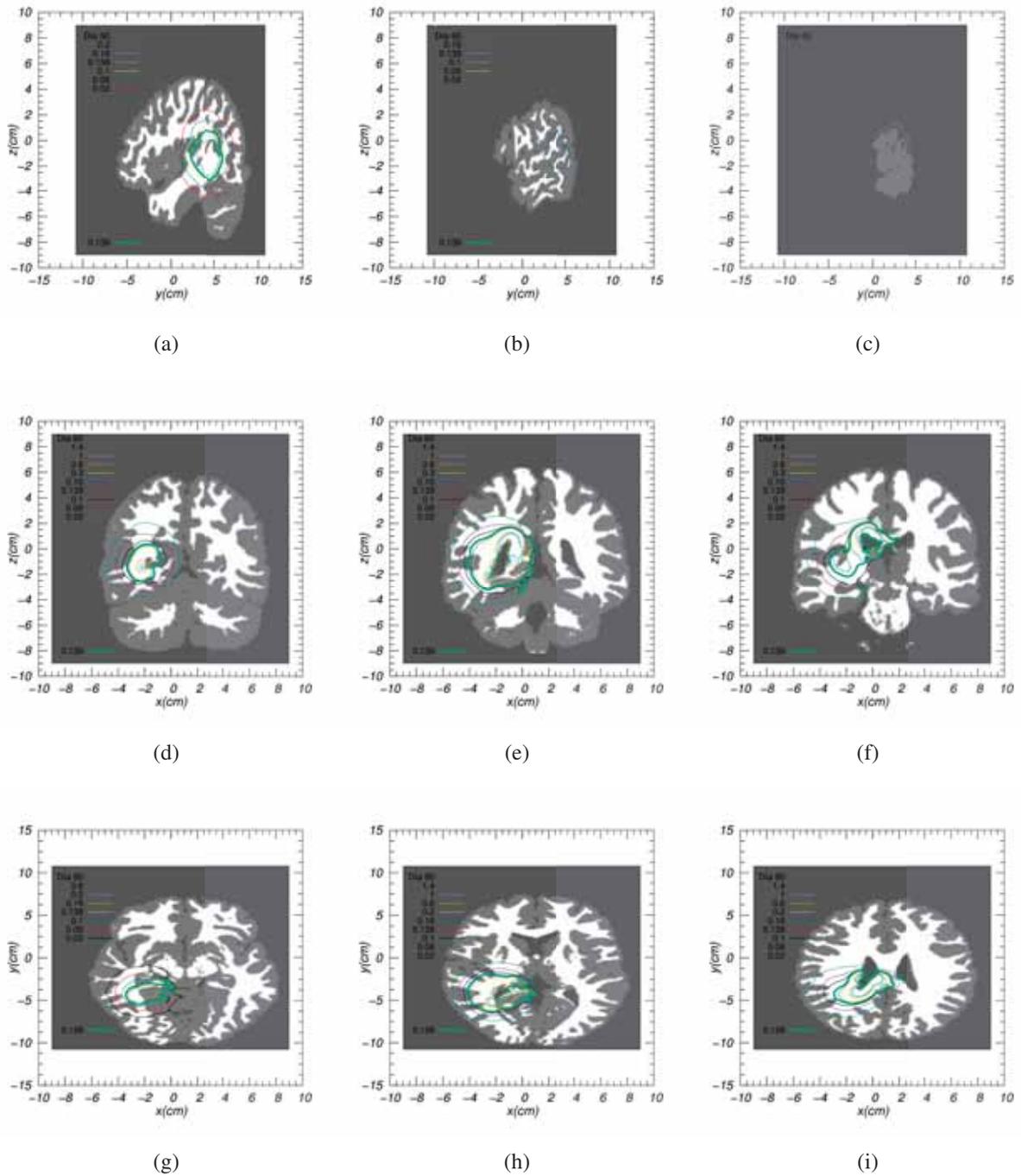


Figura 3.15: Glioblastoma multiforme con centro en  $\vec{x}_0 = (-4, 0, 2)$  cm. Es el mismo caso que en la Fig. 3.14, pero después de 150 días de evolución, fecha a la que está próximo alcanzar un tamaño considerado como letal.



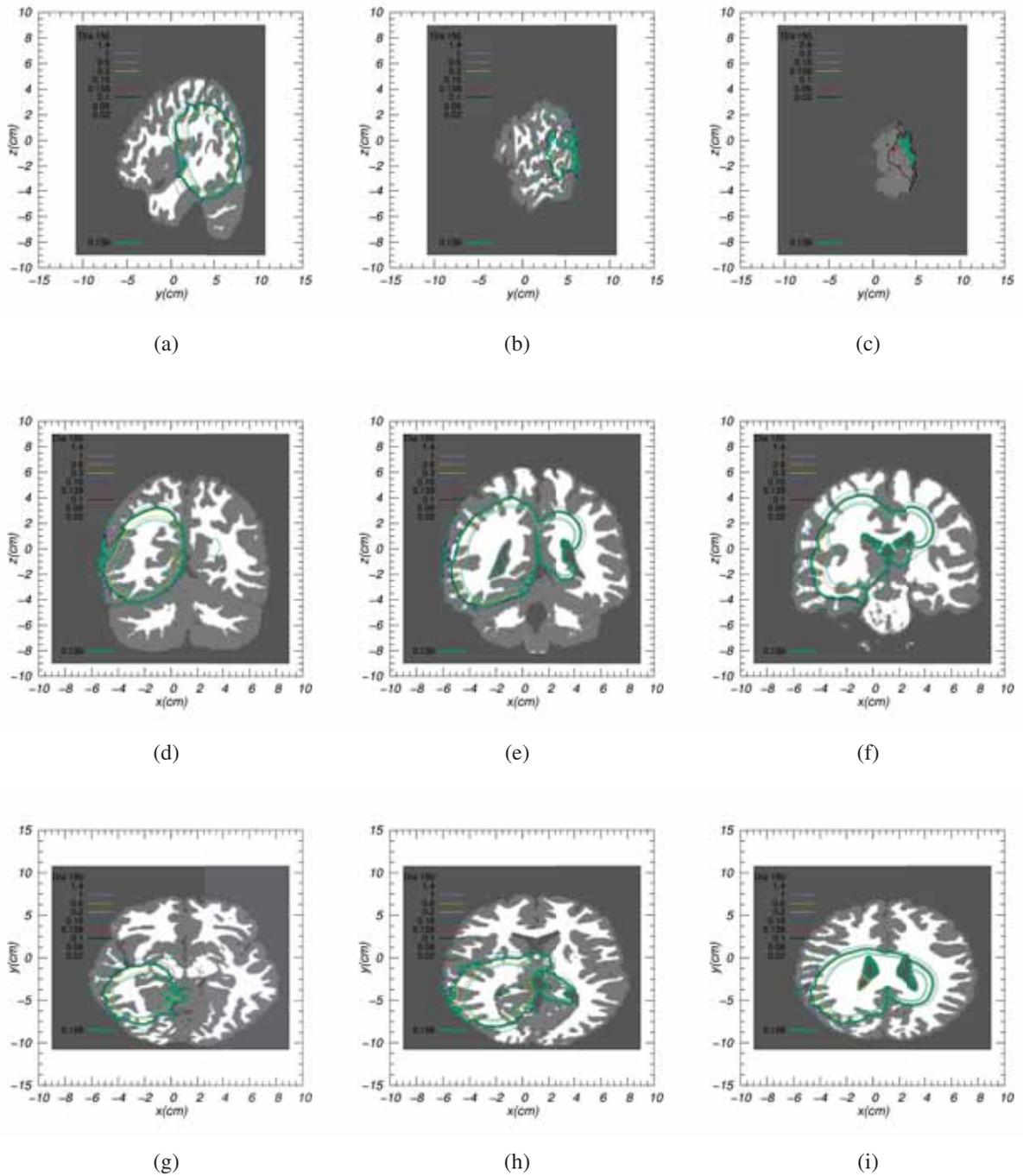


Figura 3.17: Glioblastoma multiforme con centro en  $\overline{x_0} = (2, -4, -1)$  cm Es el mismo caso que en la Fig. 3.16, pero después de 150 días de evolución, fecha a la que está próximo alcanzar un tamaño considerado como letal.

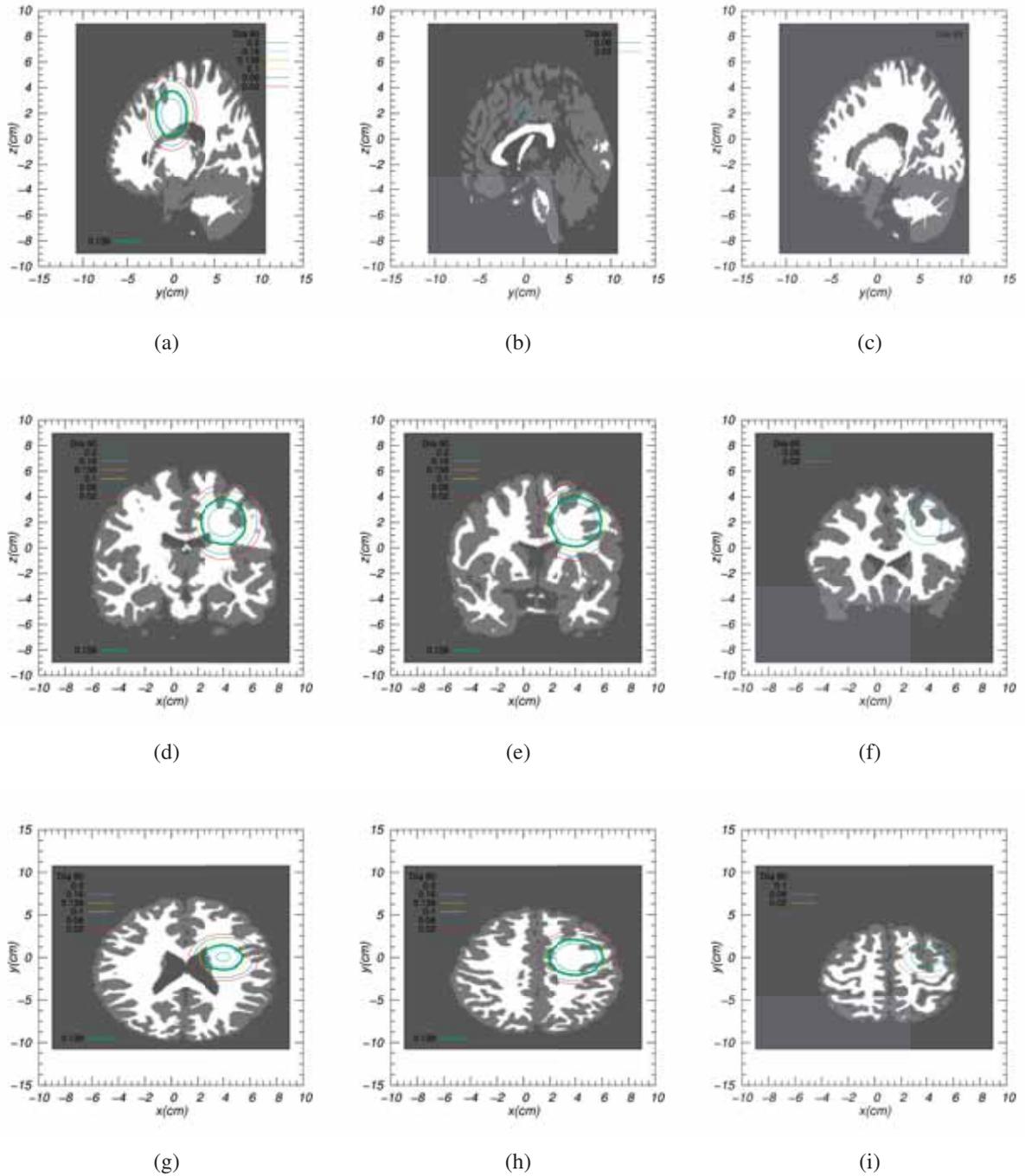


Figura 3.18: Tumor virtual HL con alta proliferación ( $\rho = 0,012 \text{ días}^{-1}$ ) y baja difusión ( $D_g = 0,00013 \text{ cm}^2/\text{día}$ ,  $D_w = 0,00065 \text{ cm}^2/\text{día}$ ) después de 60 días de evolución a partir de un diagnóstico representado por la condición inicial descrita en la Ec. (3.26) con  $\vec{x}_0 = (-4, 0, 2) \text{ cm}$ .

que, como se muestra en la Fig. 3.19, la invasión que el paciente sufre más allá del umbral detectado es mínima, de modo que el tumor suele ser detectado a tiempo.

En contraste con el caso anterior, presentamos ahora un astrocitoma LH, es decir, baja proliferación ( $\rho = 0,0012 \text{ días}^{-1}$ ) y alta motilidad ( $D_g = 0,0013 \text{ cm}^2/\text{día}$ ,  $D_w = 0,0065 \text{ cm}^2/\text{día}$ ). Clínicamente, el peligro de éste tipo tumores reside en que se caracterizan por tener una tasa de crecimiento tan baja que su densidad de células cancerosas alcanza radios considerablemente grandes antes de siquiera alcanzar poblaciones lo suficientemente numerosas como para ser detectados por procedimientos de imagen clínica. Este hecho se traduce en resonancias magnéticas que muestran un tumor bastante más pequeño de lo que en realidad es, tal como se muestra en la Fig. 3.20, cuyas curvas de nivel por debajo del umbral de detección son considerablemente mayores en radio a la correspondiente al umbral (0,138).

Los casos anteriores nos muestran la alta necesidad de desarrollar procedimientos clínicos de imagen más sensibles que soporten un umbral de detección más bajo, es decir, que permitan diagnosticar el tumor a una etapa de invasión más temprana.

Otra parte importante clínicamente acerca de los tumores después de su detección, es su tratamiento. A continuación, abordaremos dos de los procedimientos clínicos más comunes en el tratamiento de cualquier tipo de cáncer: extirpación y quimioterapia.

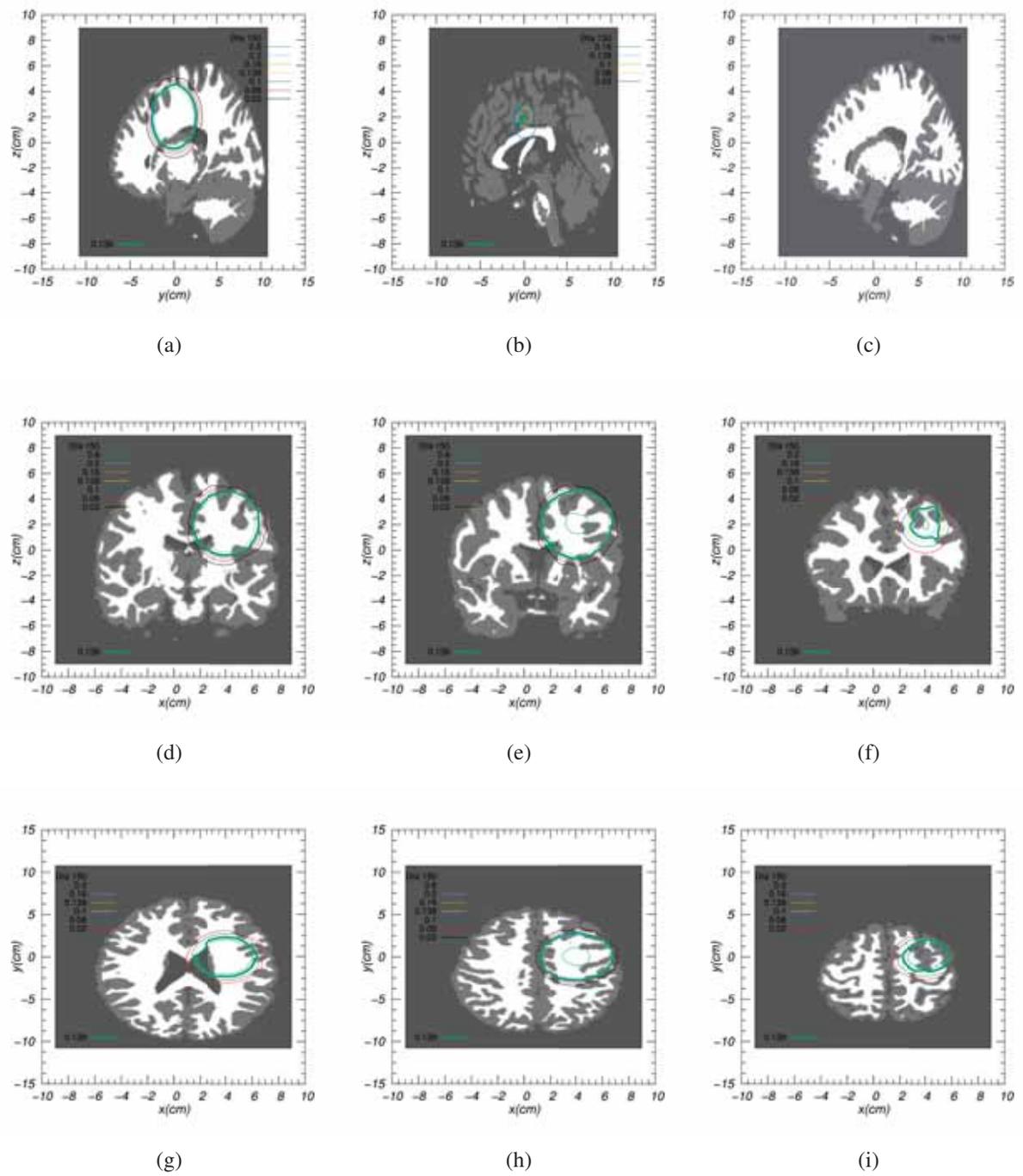


Figura 3.19: Tumor virtual HL con centro en  $\vec{x}_0 = (-4, 0, 2)$  cm, después de 150 días de evolución.

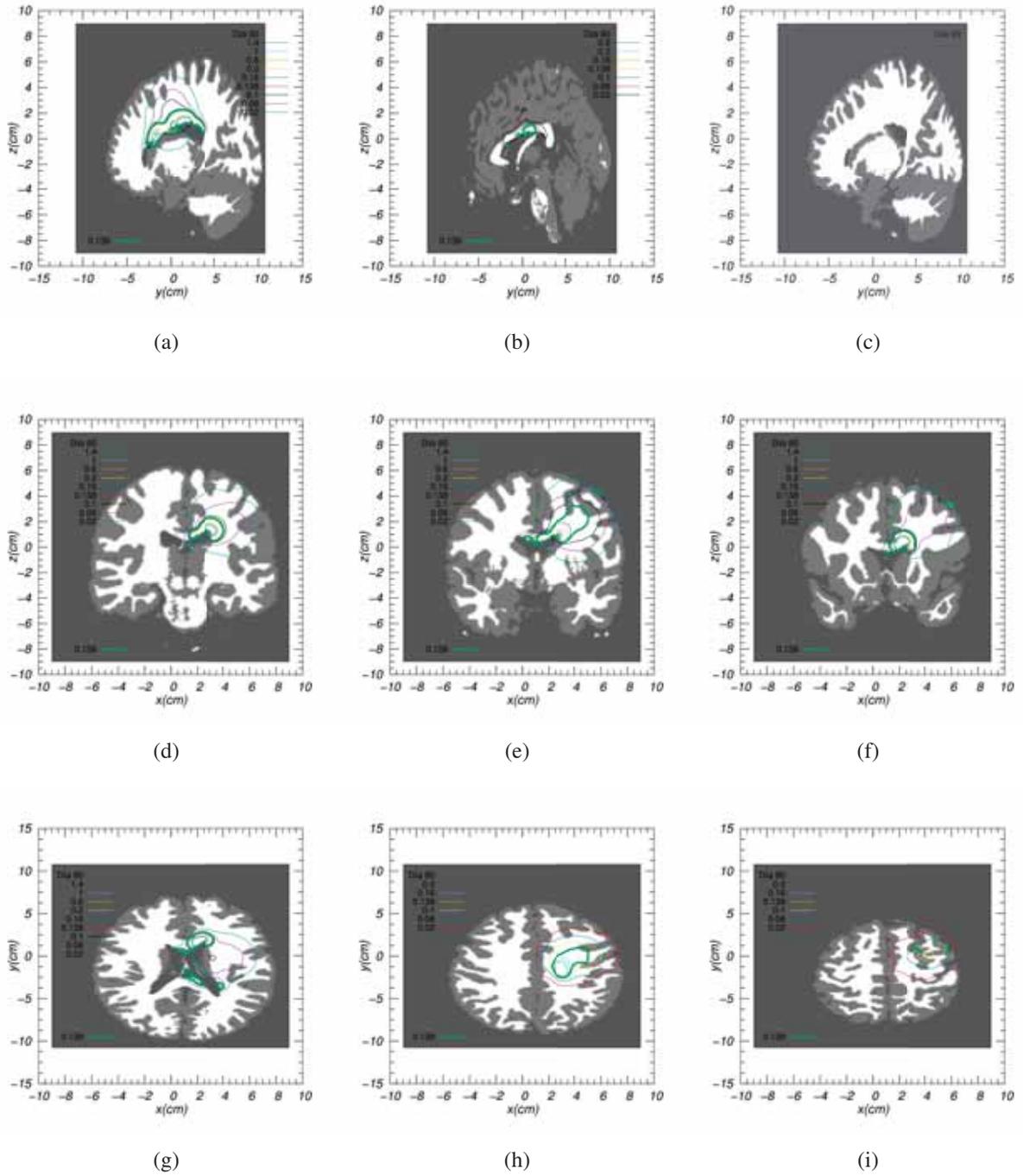


Figura 3.20: Tumor virtual LH con baja proliferación ( $\rho = 0,0012 \text{ días}^{-1}$ ) y alta difusión ( $D_g = 0,0013 \text{ cm}^2/\text{día}$ ,  $D_w = 0,0065 \text{ cm}^2/\text{día}$ ) después de 60 días de evolución a partir de un diagnóstico representado por la condición inicial descrita en la Ec. (3.26) con  $\vec{x}_0 = (-4, 0, 2) \text{ cm}$ .

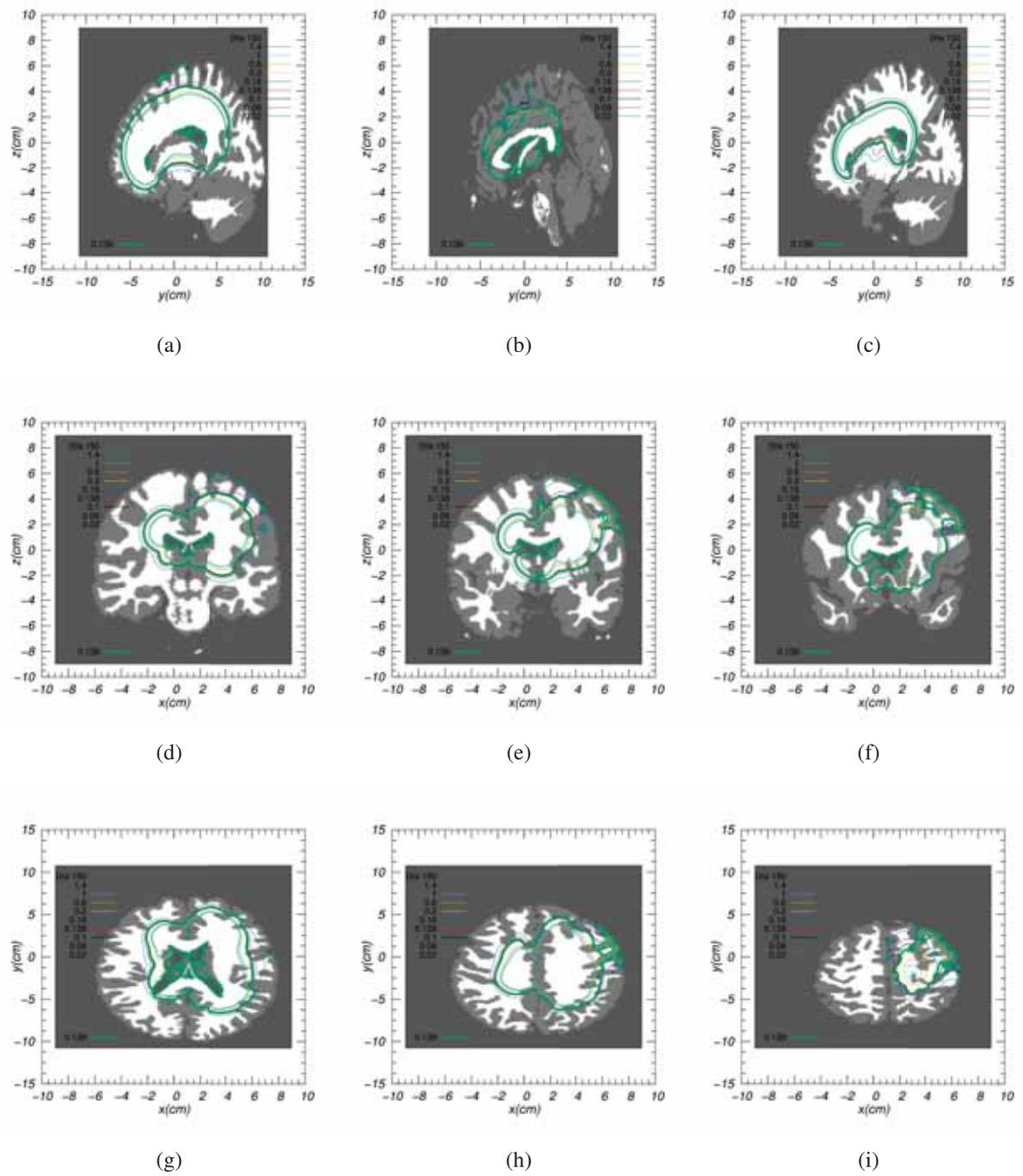


Figura 3.21: Tumor virtual LH con centro en  $\vec{x}_0 = (-4, 0, 2)$  cm, después de 150 días de evolución.

# Capítulo 4

## Evolución de tumores cerebrales bajo tratamiento

Las opciones de tratamiento contra los tumores cerebrales dependen principalmente del tipo, su localización y el tamaño del tumor. La cirugía suele ser el primer paso del tratamiento, seguida de procedimientos como la quimioterapia y/o la radioterapia.

En este capítulo se modela el efecto de tratamientos como la extirpación y la quimioterapia en la evolución de tumores cerebrales, con base en trabajos previos [20].

### 4.1. Modelado de extirpación de tumores

La extirpación es un corte quirúrgico que se realiza para extraer una parte enferma del cuerpo, en este caso, la mayor cantidad posible de tumor tratando de no dañar la salud del tejido cerebral y sus funciones [40]. En este trabajo, se modelan dos tipos de extirpación: la extirpación total y la extensiva. La extirpación total consiste en retirar la totalidad del tumor detectable clínicamente por procedimientos de imagen, mientras que en la extensiva se trata de retirar un volumen al doble del tamaño del de la porción detectable de tumor, tomando en cuenta el hecho de que las células cancerosas están también presentes más allá de la porción clínicamente detectable.

La Fig. 4.1 muestra el plano transversal que corta al tumor por la mitad al momento del diagnóstico (a) y al cual le sigue inmediatamente el momento de la extirpación total (b) o la extensiva (c). Numéricamente, estos procedimientos médicos son modelados de una forma relativamente sencilla: en la extirpación total, se parte de la condición inicial (momento del diagnóstico) y entonces se retira toda densidad de población mayor al umbral de detección. La extirpación extensiva sigue el mismo procedimiento más otra condición que se encarga de retirar también el doble del radio de lo ya retirado. En ambos casos, se considera que

después del proceso de extirpación la anatomía cerebral no se ve dañada, más allá de la población de células que permanece en el cerebro incluso posterior a la *cirugía*. Sin embargo, nuestro código brinda la posibilidad de llegar a experimentar situaciones en las que la anatomía cerebral se vea dañada de alguna manera.

En estas Figs. 4.1, es claro que, sin importar que la porción retirada sea la máxima posible (c), después de la extirpación aún existen células cancerosas en el tejido. Por pequeña que llegue a ser esta densidad de población restante, si no es tratada con algún otro procedimiento médico, después de aproximadamente 60 días, el tumor recurre [20].

La evolución de un glioblastoma multiforme a los 2 meses de haberse llevado a cabo una extirpación total hecha inmediatamente después del diagnóstico, se presenta en la Fig. 4.2. A pesar de que el volumen del tumor sea menor que el mostrado en la Fig. 3.14, que representa la evolución del mismo tipo de tumor, en la misma posición, tras el mismo lapso de tiempo evolucionando. Es evidente que la extirpación total por sí sola no es un tratamiento adecuado, como tampoco lo es la extirpación extensiva.

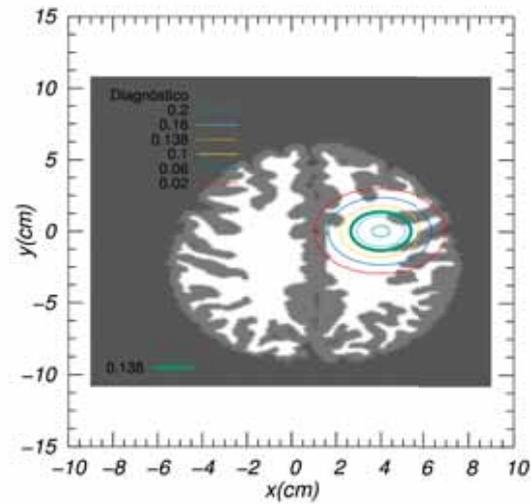
La Fig. 4.3 muestra la evolución del tumor grado IV (HH) que hemos manejado, a los dos meses de una extirpación extensiva. La porción de tumor detectable en efecto es menor que aquella detectable en el caso de la extirpación total, no obstante, el tumor recurre. Clínicamente, este tipo de recurrencia después de una extirpación extensiva, suele considerarse como un nuevo tumor [20]. Este modelo sugiere que es simplemente el crecimiento de las células cancerosas restantes después del procedimiento quirúrgico, es decir, es el mismo tumor.

Concluyendo, en ninguno de los dos casos de extirpación posible, es éste, por sí sólo, un procedimiento suficiente o eficiente para la eliminación por completo de la población de células malignas. De ahí que la extirpación, en el caso de estos tumores, suela ser seguida de radiaciones o quimioterapias. Estos últimos dos procedimientos, también pueden ser incluidos en un modelo de este tipo. A grandes rasgos, bastaría con agregar un término a la ecuación de reacción-difusión que representara la muerte de las células.

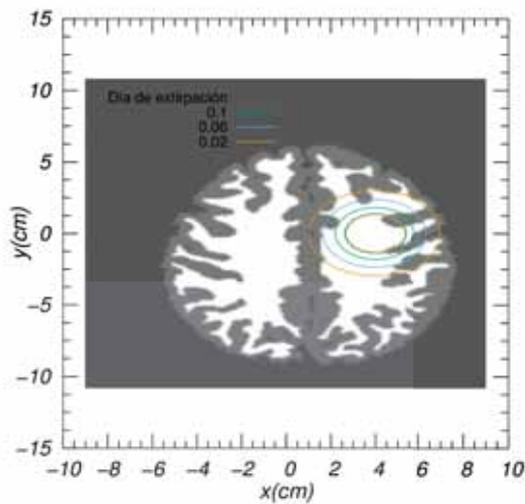
## 4.2. Modelado de quimioterapia en tumores cerebrales

En esta sección se busca analizar el efecto de la quimioterapia en los tumores cerebrales.

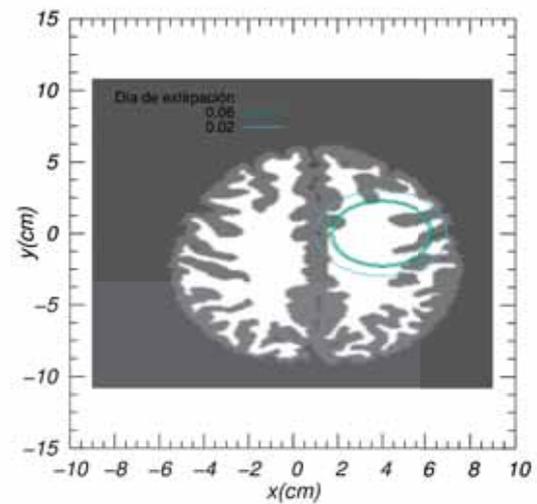
Partiendo del modelo mostrado en la Ec. (3.25), este tratamiento se puede describir considerando que la muerte de las células cancerosas es descrita matemáticamente por un término de reacción que representa un decrecimiento (muerte) exponencial,  $Q(t)u(\vec{x}, t)$ ,



(a) Diagnóstico



(b) Extirpación total



(c) Extirpación extensiva

Figura 4.1: Cortes transversales del cerebro mostrando el centro de un glioblastoma multiforme diagnosticado en  $\vec{x}_0 = (-4, 0, 2)$  cm (a). Seguido de una extirpación total (b) o una extensiva (c). En (b) y (c) se muestran las curvas de nivel correspondientes a las densidades de población remanentes a pesar de los procedimientos quirúrgicos modelados. Estas densidades de población no son detectables clínicamente.

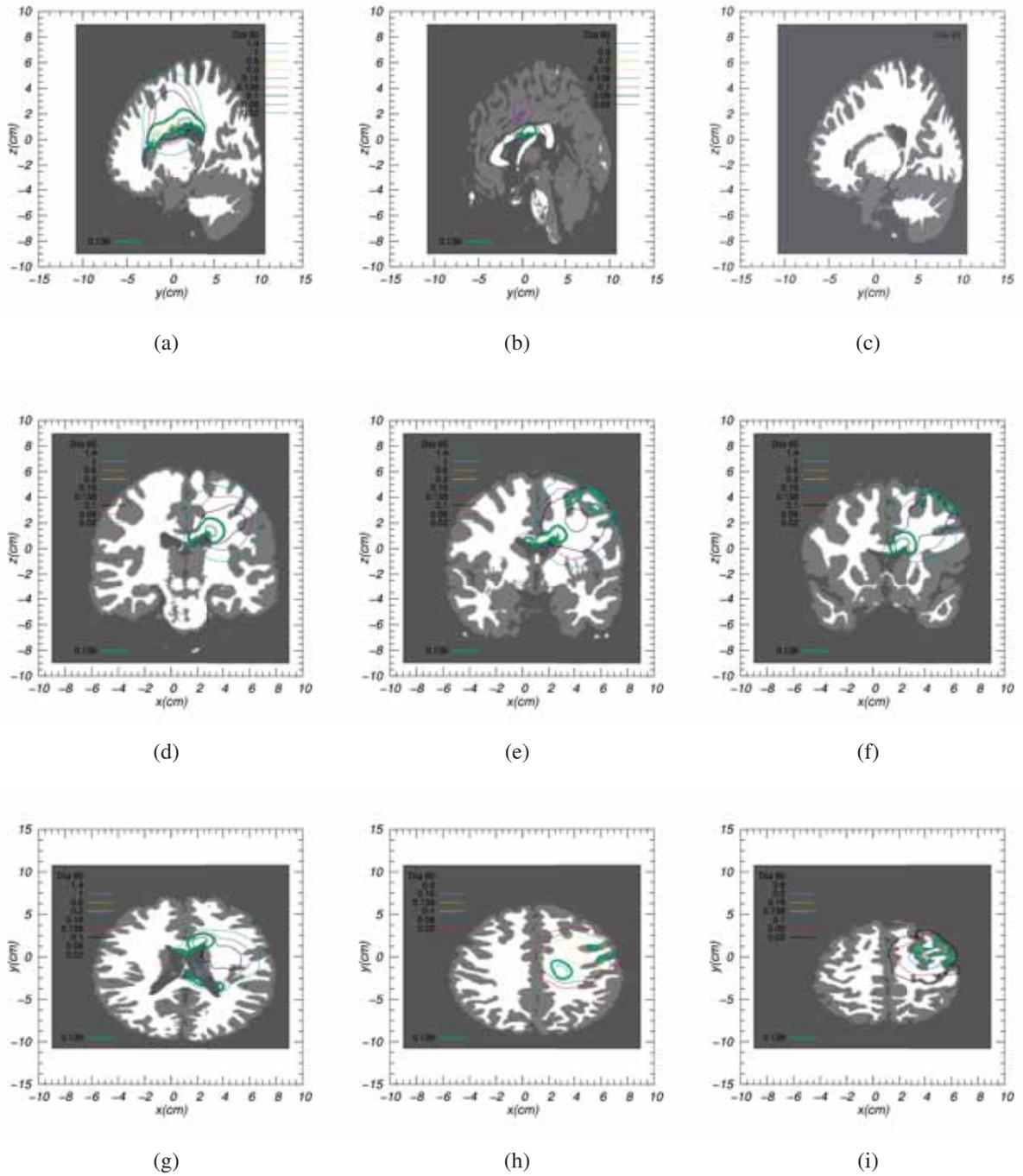
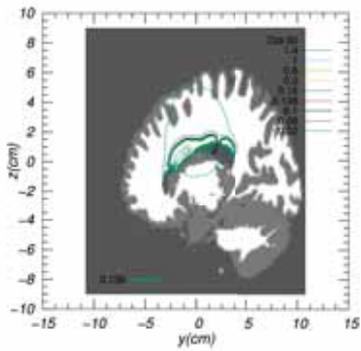
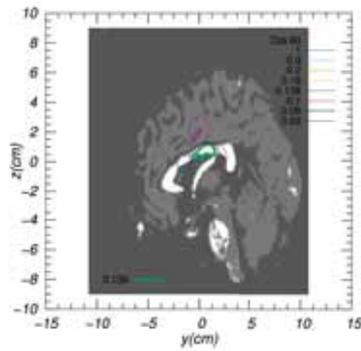


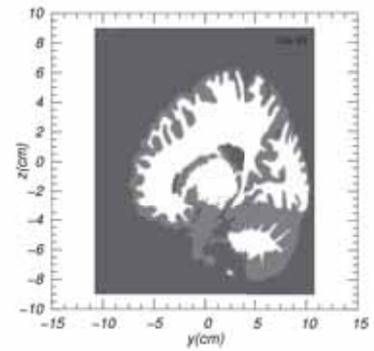
Figura 4.2: Glioblastoma multiforme recurrente a los dos meses de extirpación total.



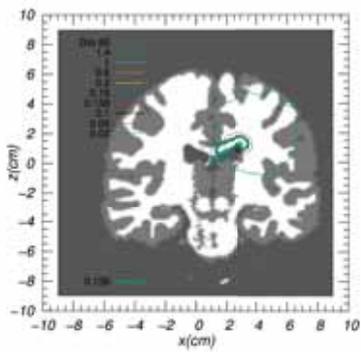
(a)



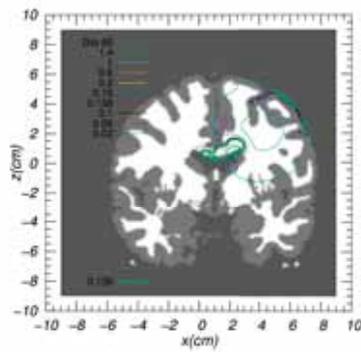
(b)



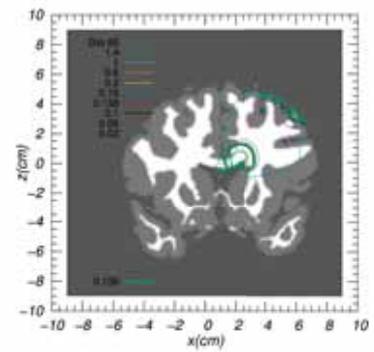
(c)



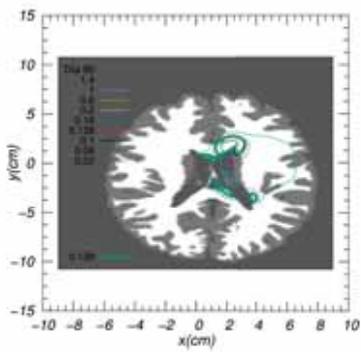
(d)



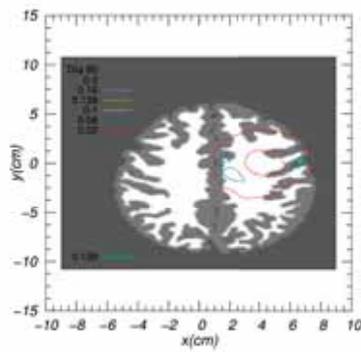
(e)



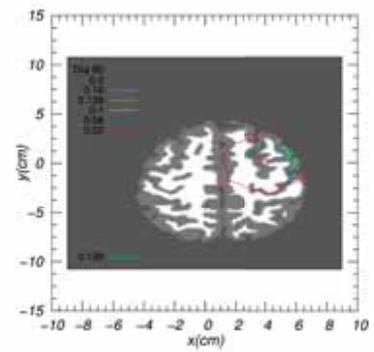
(f)



(g)



(h)



(i)

Figura 4.3: Glioblastoma multiforme recurrente a los dos meses de extirpación extensiva.

donde la función  $Q(t)$  representa el efecto temporal del tratamiento sobre la población de células enfermas.

Para el desarrollo de este modelo, Murray [20], estudió un paciente con astrocitoma anaplástico diagnosticado y tratado con radioterapia 3 años antes. Cuando el tumor recurrió fue tratado nuevamente, esta vez con quimioterapia, durante el resto del año terminal del paciente. Es este el año en que se estudió al paciente quien recibe 2 tipos de quimioterapia: primero 5 dosis de 6 fármacos diferentes, de modo que entre cada dosis se esperaba el tiempo suficiente para que la médula espinal del paciente se recuperara. Después se aplicó una droga distinta, esta vez en 2 dosis y fue mediante biopsias y tomografías computarizadas que se obtuvo la información necesaria para nuestro análisis.

De este modo, la función  $Q(t)$  toma la forma de una función diente de sierra cuya amplitud representa el efecto de los fármacos sobre la densidad de población de las células malignas. Así, el nuevo modelo es

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla D(\vec{x}) \nabla u + D(\vec{x}) \nabla^2 u + \rho u \left(1 - \frac{u}{k}\right) - Q(t) u, \quad (4.1)$$

con la misma condición inicial y la misma condición de frontera que en el capítulo anterior, es decir,

$$u(0, \vec{x}) = 1,5(0,1380) e^{-\left(\frac{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2}{2R^2}\right)} \quad (4.2)$$

para  $\sqrt{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2} \leq 2R$  con  $\vec{x}_0 = (x_0, y_0, z_0)$  el centro del tumor y, considerando que  $u^* = 0,1380$  y

$$\hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla u = 0.$$

Sin embargo, este modelo falló en representar cualitativamente el comportamiento observado en los datos clínicos obtenidos del paciente. Por lo que Murray sugirió un modelo que tomara en cuenta la mutación de las células malignas. El nuevo modelo incluye ahora dos poblaciones distintas de células: una primera,  $u_1$ , sensible a ambos tipos de quimioterapia y cuyo porcentaje de población se calcula que asciende al 90% del total de las células del tumor. El segundo tipo de células, cuya densidad de población es denotada por  $u_2$ , por su parte, sería resistente al primer tipo de quimioterapia, pero sensible al segundo y conforma la población restante de células, de modo tal que

$$u_1 + u_2 = u.$$

Se considera que el coeficiente de difusión es el mismo en ambas poblaciones y que la tasa de proliferación es distinta ya que su origen genético es distinto (distinto tipo de mutación). Así, tomando el modelo (4.1) como base, nuestro nuevo modelo es:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u_1}{\partial t} &= \nabla D(\vec{x}) \nabla u_1 + D(\vec{x}) \nabla^2 u_1 + \rho_1 u_1 \left(1 - \frac{u_1}{k}\right) - Q_1(t) u_1 - Q_2(t) u_1 \\
\frac{\partial u_2}{\partial t} &= \nabla D(\vec{x}) \nabla u_2 + D(\vec{x}) \nabla^2 u_2 + \rho_2 u_2 \left(1 - \frac{u_2}{k}\right) - Q_2(t) u_2.
\end{aligned} \tag{4.3}$$

A diferencia del modelo presentado por Murray en [20], en este trabajo se considera heterogeneidad espacial y un término logístico de crecimiento con

$$\begin{aligned}
Q_1(t) &= \begin{cases} q_1 & \text{para } t \text{ en primer tipo de quimioterapia} \\ 0 & \text{resto de } t \end{cases} \\
Q_2(t) &= \begin{cases} q_2 & \text{para } t \text{ en segundo tipo de quimioterapia} \\ 0 & \text{resto de } t \end{cases}
\end{aligned} \tag{4.4}$$

Las condiciones de frontera asociadas son

$$\hat{n}_1 \cdot D(\vec{x}) \nabla u_1 = 0, \quad \hat{n}_2 \cdot D(\vec{x}) \nabla u_2 = 0,$$

y las condiciones iniciales

$$\begin{aligned}
u_1(0, \vec{x}) &= a_1 e^{-\left(\frac{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2}{2R^2}\right)} \\
u_2(0, \vec{x}) &= a_2 e^{-\left(\frac{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2}{2R^2}\right)}
\end{aligned} \tag{4.5}$$

para  $\sqrt{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2} \leq 2R$  con  $\vec{x}_0 = (x_0, y_0, z_0)$  el centro del tumor y considerando que  $a_1 + a_2 = a$  es la densidad inicial máxima de células localizada al centro del tumor.

Tanto  $a$  como el radio del tumor fueron, como ya se mencionó, obtenidos por Murray por métodos clínicos, mientras que el coeficiente de difusión, las tasas de crecimiento,  $\rho_1$  y  $\rho_2$ , y las tasas de muerte que representan la efectividad del tratamiento  $q_1$  y  $q_2$ , mediante métodos de optimización, así como el porcentaje inicial de población de células del tipo 2.

Usando los valores mostrados en la Tabla (4.1), se evoluciona numéricamente un tumor HH en  $\vec{x}_0 = (-4, 0, 2)$  cm al cual se le realiza una extirpación extensiva al momento del diagnóstico seguida de tratamientos de quimioterapia tales que  $Q_1$  y  $Q_2$  toman la forma de las funciones mostradas en la Fig. 4.5.

Parámetros del modelo	
$D_w$	0,0065 cm <sup>2</sup> /día
$D_g$	0,0013 cm <sup>2</sup> /día
$\rho_1$	0,0105 1/día
$\rho_2$	0,0124 1/día
$q_1$	0,0391 1/día
$q_2$	0,0285 1/día
Condiciones iniciales	
% inicial de población 2	7,95 %

Tabla 4.1: Parámetros del modelo usados en la Ec. (4.3) [20].

Para comprender los efectos del tratamiento sobre el tumor, se analizará la población total de células presentes en el cerebro cada día a partir del día de la extirpación. Así, en la Fig. 4.4 se muestra una gráfica de la población total contra el tiempo en que se simula la evolución del tumor, siendo las funciones la subpoblación 1 calculada de la siguiente forma:

$$p_1 = \int \int \int u_1(\vec{x}, t) dx dy dz,$$

la subpoblación 2:

$$p_2 = \int \int \int u_2(\vec{x}, t) dx dy dz$$

y la población total:

$$p_{total} = \int \int \int (u_1(\vec{x}, t) + u_2(\vec{x}, t)) dx dy dz = \int \int \int u(\vec{x}, t) dx dy dz.$$

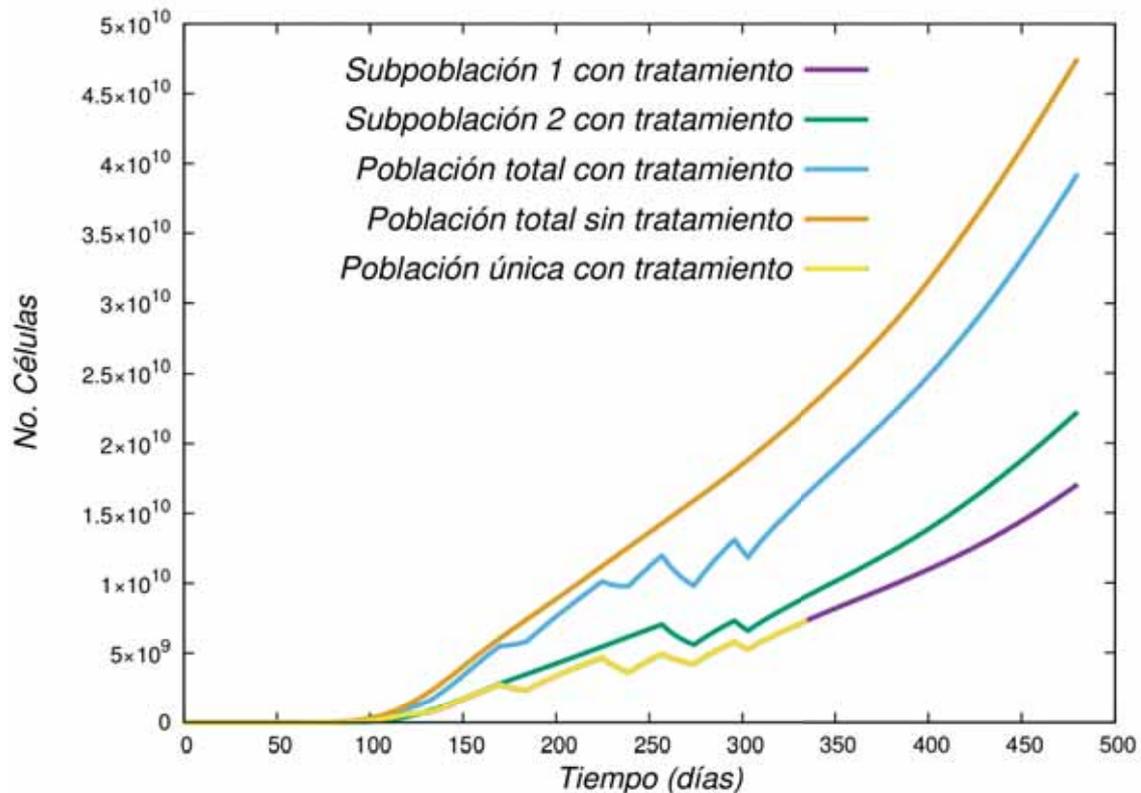


Figura 4.4: Población total y subpoblaciones 1 y 2 de un tumor virtual con dos subpoblaciones bajo los parámetros mostrados en la Tabla (4.1) y con los tratamientos  $Q_1(t)$  y  $Q_2(t)$  posteriores a la extirpación. También se muestra la población total de un tumor similar pero éste sin tratamiento más allá de la extirpación. Así como un tumor virtual con un sólo tipo de población (población 1 sensible a  $Q_1$  y  $Q_2$ ) con tratamiento. Todos ellos evolucionando bajo el modelo mostrado en la Ec. (4.3).

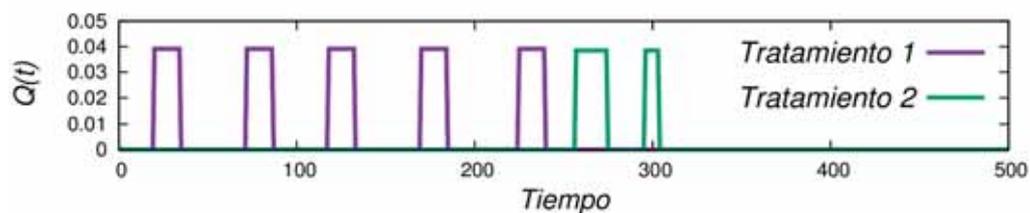


Figura 4.5: Tratamientos de ambos tipos de quimioterapia por día. El tratamiento 1,  $Q_1(t)$ , consiste en una serie de 5 dosis de 6 fármacos diferentes. En el tratamiento 2,  $Q_2(t)$ , se aplicó en 2 dosis una droga distinta a las anteriores.

Como es de esperarse, la población de células crece hasta que se aplica la primera dosis de quimioterapia en la que  $u_1$  y por ende  $u$  decrecen, a diferencia de  $u_2$  que, al no ser sensible a  $Q_1$ , sigue en aumento. Es hasta que se aplica  $Q_2$  que ambas subpoblaciones disminuyen y  $u$  sufre su mayor pérdida. Sin embargo, a pesar de los tratamientos, no es posible impedir el crecimiento descontrolado del tumor. El cual se da debido a que no se atacó a la subpoblación 2 desde un inicio, lo que resulta en una subpoblación que, aunque haya iniciado siendo aproximadamente 90 % más pequeña, llega incluso a superar la proporción que  $u_1$  tiene en la población total del tumor.

La Fig. 4.6 muestra una comparación del desarrollo del tumor bajo el mismo modelo, con la excepción de que al tumor virtual mostrado en (a) no se le aplica ningún tipo de tratamiento más allá de la extirpación. La Fig. 4.4 muestra la gráfica de la población total a lo largo de la evolución del tumor sin tratamiento posterior a la cirugía. Es importante comparar en esta figura las poblaciones totales de un tumor con tratamiento y uno sin tratamiento, para comprender el impacto de la quimioterapia en la evolución del tumor.

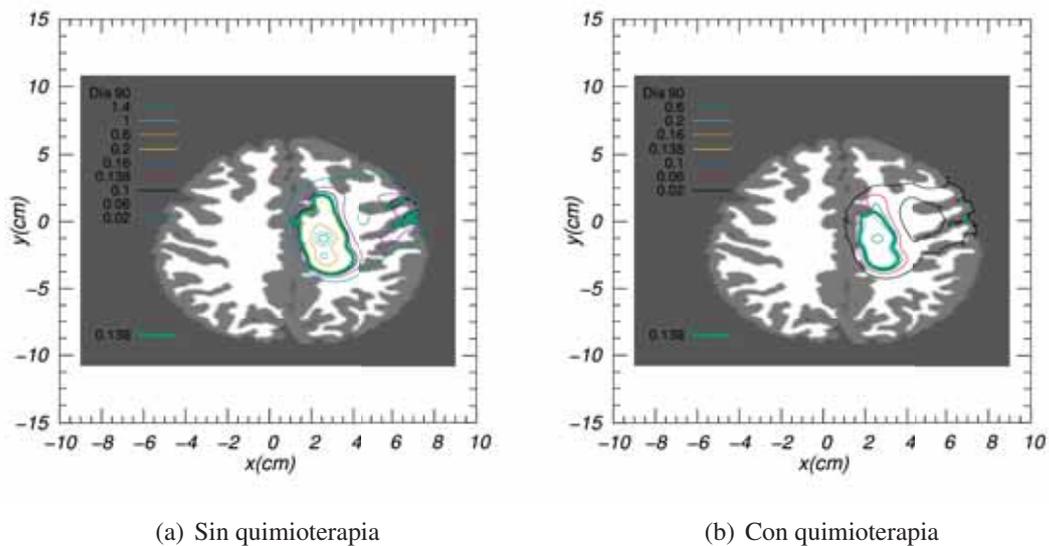


Figura 4.6: Cortes transversales del cerebro mostrando el centro de un glioblastoma multiforme diagnosticado en  $\vec{x}_0 = (-4, 0, 2)$  cm seguido de una extirpación extensiva y, en el caso de (b), tratamientos de quimioterapia.

Como punto final, la predicción de la manera en que los diversos tumores pueden responder a los tratamientos es una meta que los modelos matemáticos ayudan a lograr. Para ello, es esencial antes realizar una gran serie de validaciones clínicas del modelo y los

valores de sus parámetros. Una vez realizadas estas pruebas, esta herramienta permite conocer el efecto de los tratamientos ya existentes más no influye de ninguna manera en el descubrimiento de nuevos.

# Capítulo 5

## Conclusiones

El trabajo presentado se enfocó al estudio de un modelo encargado de analizar la evolución de tumores cancerosos en el cerebro y la programación de un código en 2D y 3D capaz de resolver las ecuaciones del modelo sobre la anatomía del cerebro humano.

Se inició evaluado la viabilidad de emplear un modelo basado en procesos de reacción-difusión para describir tal sistema biológico, tan complicado como lo es el cáncer. El basarnos en la ecuación de reacción-difusión para resolver esta tarea, implica que se analiza la evolución de los tumores desde un punto de vista macroscópico \*\*. Todos los resultados obtenidos en este trabajo, fueron evaluados cualitativamente y comparados con datos clínicos, verificando siempre que los resultados representaran y modelaran fenómenos de evolución reales. Después se realizaron experimentos virtuales para probar mejoras hechas tanto al código como al modelo con la finalidad de describir características generales de la morfología de los tumores. El siguiente paso fue probar nuestro código en geometrías reales del cerebro humano, para ello se emplearon también técnicas de tratamiento de imagen. El obtener resultados alentadores nos permitió dar un paso más y crear un código capaz de evolucionar tumores virtuales en una amplia variedad de posiciones, condiciones iniciales y gama de parámetros lo suficientemente interactiva como para ser capaz de representar los diferentes tipos de tumores y su grado de malignidad. Para ello, es importante mencionar que la obtención de los valores de los parámetros correspondientes a cada tipo de tumor no se desarrolló en este trabajo, sino, con base en parámetros obtenidos de la literatura, fue posible crear tumores virtuales y estudiar las consecuencias de la modificación de parámetros en su evolución. Más aún, se desarrolló un código en tres dimensiones que incluye tratamientos como la extirpación y la quimioterapia, considerando geometrías realistas del cerebro y lo que ellas conllevan, como condiciones de frontera apropiadas, la influencia de la heterogeneidad espacial del cerebro en cuanto a materia gris y blanca en el desarrollo espacio-temporal de los tumores y fenómenos morfológicos como la necrosis central

---

\*\* A lo largo de la historia se ha estudiado este fenómeno con distintos tipos de modelos, los cuales han analizado el sistema también desde puntos de vista microscópicos o una combinación de ambos.

---

del tumor, incluyendo para ello términos de reacción que consideren una carga máxima de células cancerosas que el cerebro puede mantener.

Tomando en cuenta la variedad de ejemplos mostrados en este trabajo y el hecho de que el código desarrollado permita de una manera sencilla que sean muchos más los casos posibles a simular, queda en claro la conveniencia de llevar a cabo este tipo de experimentos numéricos. Entre otras cosas, permite conocer y entender más acerca del proceso de evolución de tumores en pacientes, tanto en el espacio como en el tiempo, brindando un mayor entendimiento sobre la morfología y comportamiento de este padecimiento. Para ello fue necesario estudiar las propiedades de las ecuaciones diferenciales parciales parabólicas como lo es la ecuación de reacción-difusión; ecuación base de este modelo, y los métodos numéricos apropiados para resolver este problema de valores iniciales y condiciones en la frontera.

Ahora es importante mencionar que nuestro código permite, de manera sencilla, más modificaciones que pudieran representar otro tipo de fenómenos morfológicos, como metástasis, incluyendo términos estocásticos en el modelo o modificando el coeficiente de proliferación de modo que éste dependiera, al igual de  $D(\vec{x})$ , del espacio o incluso del tiempo.

Este trabajo también plantea las bases para lo que podría llegar a ser la solución del problema inverso para clasificar la agresividad de estos tumores en pacientes verdaderos y/u obtener parámetros de difusión  $D(\vec{x})$  y proliferación  $\rho$  específicos de cada paciente, con la finalidad de predecir el comportamiento del tumor en algún paciente en específico y su tratamiento idóneo a seguir. Por lo que este modelo podría también representar una mejora a la planificación de los tratamientos médicos, estimando de buena manera los resultados que cada uno causaría.

Asimismo, se muestra otra de las ventajas del desarrollo de modelos matemáticos que es la habilidad de alterar teóricamente los parámetros con los que se describe el sistema y analizar su efecto en simulaciones hipotéticas.

En el mismo tono, es importante mencionar y hacer notar la importancia que el trabajo multidisciplinario tiene, pues, al final de cuentas, en este trabajo no es la matemática desarrollada o el código numérico empleado, lo que dicta el comportamiento del sistema biológico, sino que un buen entendimiento del sistema biológico es nuestra herramienta más fuerte a la hora de tratar de reproducir lo que la biología dicta, así como a la hora de interpretar los resultados obtenidos. Tampoco hubiera sido posible el desarrollo de un buen modelo sin la información médica cualitativa y cuantitativa que permitiese establecer los parámetros apropiados y obtener sus respectivos valores o que permitiese entender qué fenómenos son más importantes a la hora de la evolución de estos tumores y cuáles pueden

ser despreciados sin alterar significativamente el resultado obtenido y su validez.

Por lo pronto, se puede decir con certeza que se ha programado una herramienta que puede simular la evolución de tumores cerebrales, que involucra desde la adquisición de datos de la anatomía cerebral, hasta la simulación de los efectos de tratamientos médicos y que se espera sea de utilidad en el futuro próximo en un ámbito multidisciplinario.

# Apéndice A

## Apéndice

El algoritmo 1 representa el pseudocódigo del código programado en *Fortran 90* que se desarrolló a lo largo de este trabajo.

---

**Algoritmo 1** Bosquejo del código desarrollado en este trabajo.

---

- 1: Se lee MRI. {Con un scrip hecho en Python.}
  - 2: Tratamiento de datos de anatomía cerebral. {De modo que se asignan únicamente 3 zonas al cerebro: materia gris, materia blanca u otro.}
  - 3: Se define el dominio. {Espacial y temporal.}
  - 4: Se obtienen parámetros en unidades código.
  - 5: Datos iniciales:
    - Tumor {Momento de diagnóstico}.
    - Coefficiente de difusión.
  - 6: Extirpación. {Ya sea total o extensiva.}
  - 7: Evolución: {Las ecuaciones a evolucionar dependen del escenario médico.}
    - Quimioterapia.
    - RK3 (rhs).
    - Análisis de resultados. {Población total de células}.
    - Archivos de salida:
      - 1D {Pruebas *in vitro*}
      - 2D {Tipo MRI. Para pruebas en 2 y 3 dimensiones}
- 

En esfuerzos futuros, la paralelización del código es posible si se desea que éste provea resultados con más rapidez y/o resolución.

# Bibliografía

- [1] L. García-Colín Scherer, L. Dagdug, M. Picquart, E. Vázquez, *La Física Biológica en México: Temas Selectos*. El Colegio Nacional, México, 2006.
- [2] H. Hatzikirou, A. Chauviere, A. L. Bauer, A. Leier, M. T. Lewis, P. Macklin, T. T. Marquez-Lago, E. L. Bearer, V. Cristini, *Integrative Physical Oncology*. Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine, 4(1), (2012) 1–14. <http://doi.org/10.1002/wsbm.158>
- [3] P. J. Olver, *Introduction to Partial Differential Equations*. Springer, USA, 2014.
- [4] L. García-Colín Scherer, L. Dagdug, M. Picquart, E. Vázquez, *La Física Biológica en México: Temas Selectos 2*. El Colegio Nacional, México, 2008.
- [5] J. D. Murray, *Mathematical Biology I. An Introduction*. Springer, Tercera Edición, United States of America, 2002.
- [6] J. D. Hoffman, *Numerical Methods for Engineers and Scientists*. Second Edition, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 2001.
- [7] T. M. Apostol, *Calculus I*. Editorial Reverté, España, 2007.
- [8] M. Iskandarani, *Finite Difference Approximation of Derivatives*. Miami: N.p. Archivo PDF. 1 de noviembre de 2015.
- [9] F. S. Guzmán, *Solución de la ecuación de onda como un problema de valores iniciales usando diferencias finitas*. Rev. Mex. Fis. 56 (2010) 51-68.
- [10] A. Zafarullah, *Application of the method of lines to parabolic partial differential equations with error estimates*. Journal of the Association for Computing Machinery, Vol. 17, No. 2, April 1970, pp. 294-302.
- [11] W. E. Schiesser, G. W. Griffiths, *A Compendium of Partial Differential Equation Models: Method of Lines Analysis with Matlab*. Cambridge University Press, USA, 2009.
- [12] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, B. P. Flannery, *Numerical Recipes*

- in Fortran 77. The Art of Scientific Computing Second Edition. Volume 1 of Fortran Numerical Recipes.* Cambridge University Press, USA, 1997.
- [13] S. C. Chapra, R. P. Canale, *Métodos Numéricos para Ingenieros.* Sexta Edición, McGrawHill, México, 2011.
- [14] R. P. Araujo, D. L. McElwain, *A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling.* Bulletin of Mathematical Biology (2004) 66, 1039–1091.
- [15] W. V. Mayneord, *On a law of growth of Jensen's rat sarcoma.* AmJ. Cancer 16, 841-846. 1932.
- [16] R. H. Thomlinson, L. H. Gray, *The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy.* Br. J. Cancer 9, 539-549, 1955.
- [17] A. C. Burton, *Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion.* Growth. 30, 157-176, 1966.
- [18] K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr, J. D. Murray, *A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter.* Cell Prolif. 2000, 33, 317-329.
- [19] K. R. Swanson, C. Bridge, J. D. Murray, E. C. Alvord Jr, *Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion.* Journal of the Neurological Sciences 216 (2003) 1-10.
- [20] J. D. Murray, *Mathematical Biology II: spatial models and biomedical applications.* Springer, 3rd Edition, New York, 2000.
- [21] A. V. Hill, *The diffusion of oxygen and lactic acid through tissues.* R. Soc. Proc. B 104, 39-96, 1928.
- [22] M.R. Chicoine, D.L. Silbergeld, *Assessment of brain tumor cell motility in vivo and in vitro.* J. Neurosurg., 82:615-622, 1995.
- [23] J. Kevorkian, *Partial Differential Equations: Analytical Solution Techniques.* 2nd edition, Springer-Verlag, New York, 1999.
- [24] A. Giese, M. A. Loo, N. Tran, D. Haskett, S. W. Coons, M. E. Berens, *Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation.* Intern. J. Cancer, 67:275–282, 1996.
- [25] K.R. Swanson, E.C. Alvord, Jr, J.D. Murray, *A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter.* Cell Prolif., 33:317–329, 2000.
- [26] <http://braintumor.org/brain-tumor-information/understanding-brain-tumors/tumor-types/#pilocytic-astrocytoma>

- [27] <http://umm.edu/health/medical/reports/articles/brain-tumors-primary>
- [28] P. K. Burgess, P. M. Kulesa, J. D. Murray, E. C. Alvord, Jr, *The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas*. J. Neuropath. and Exp. Neurology, 56(6):704–713, June 1997.
- [29] <https://radiopaedia.org/cases/normal-midline-brain-mri>
- [30] <http://community.wolfram.com/groups/-/m/t/294122>
- [31] [http://www.cimat.mx/~ivvan/verano2016/Curso\\_CIMAT\\_Verano\\_2016.zip](http://www.cimat.mx/~ivvan/verano2016/Curso_CIMAT_Verano_2016.zip)
- [32] <http://mcgill.ca/bic>
- [33] R.K.-S. Kwan, A.C. Evans, G.B. Pike, *MRI simulation-based evaluation of image-processing and classification methods*. IEEE Transactions on Medical Imaging, 18(11):1085–97, Nov 1999.
- [34] C.A. Cocosco, V. Kollokian, R.K.-S. Kwan, A.C. Evans, *BrainWeb: Online Interface to a 3D MRI Simulated Brain Database*. NeuroImage, vol.5, no.4, part 2/4, S425, 1997 — Proceedings of 3-rd International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Copenhagen, May 1997 (PDF icon BrainWeb HBM1997 Abstract, PDF icon BrainWeb HBM1997 Poster).
- [35] R.K.-S. Kwan, A.C. Evans, G.B. Pike, *An Extensible MRI Simulator for Post-Processing Evaluation” Visualization in Biomedical Computing (VBC’96)*. Lecture Notes in Computer Science, vol. 1131. Springer Verlag, 1996. 135–140.
- [36] B. Aubert-Broche, M. Griffin, G.B. Pike, A.C. Evans, D.L. Collins, *Twenty new digital brain phantoms for creation of validation image data bases*. IEEE Trans Med Imaging, vol. 25, no. 11, pp. 1410–6, 2006.
- [37] B. Aubert-Broche, A.C. Evans, D.L. Collins, *A new improved version of the realistic digital brain phantom*. NeuroImage, vol. 32, no. 1, pp. 138–45, 2006.
- [38] D.L. Collins, A.P. Zijdenbos, V. Kollokian, J. Sled, N.J. Kabani, C.J. Holmes, A.C. Evans, *Design and construction of a realistic digital brain phantom*. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 17, no. 3, pp. 463–468, 1998.
- [39] Rojas C, Gonzalo, Cordovez M, Jorge, Gálvez M, Marcelo, Asahi K, Takeshi, Bravo C, Eduardo, *Obtención de coordenadas Talairach a partir de mapas corticales de área visual con resonancia magnética funcional*. Revista chilena de radiología, 14(2), (2008) 57-61. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082008000200003>
- [40] <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschoo/department/Neurosurgery/>

patientcare/multidisciplinaryprograms/AdultBrainTumorProgram/Pages/ BrainTu-  
morTreatment.aspx