

# **Modelo matemático para el estudio de la terapia conjunta con quimioterapia e inmunoterapia en el cáncer**

Por María García Campos

Alumna del Máster en Física Médica del Departamento de Física Matemática de la UNED, Madrid, España.

Profesores tutores: Daniel Rodríguez Pérez y José Carlos Antoranz Callejo.

## Abstract

The objective of this work is to obtain a simplified mathematical model, based on the model of De Pillis [1]. This mathematical model governs cancer growth on a cell population level with combination immune and chemotherapy treatments. The new model behaves the same way as the model of De Pillis [1] for the same initial conditions, the same parameter values and the experimental data obtained by De Pillis [1] in mice and humans. This allows an analytical model that is not possible with the full model of article [1]. From them, we conclude that chemotherapy alone can remove a tumor. However, the application of immunotherapy alone does not always eliminate the tumor. It is more effective to first apply chemotherapy and immunotherapy applied between each cycle. Thus we get tumor cells killed in a smaller number of cycles. Furthermore, the treatment is less harmful to the rest of the body.

**Keywords:** Chemotherapy, Immunotherapy, Tumor, Mathematical Model, Interleukin-2 (IL-2), Cytokine.

## Resumen

El objetivo de este trabajo es obtener un modelo matemático simplificado partiendo del modelo De Pillis [1]. Este modelo matemático gobierna el crecimiento de las células tumorales con la combinación de tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia. El nuevo modelo obtenido se comporta de la misma manera que el modelo de De Pillis [1] para las mismas condiciones iniciales, los mismos valores de los parámetros y los datos experimentales obtenidos por De Pillis [1] en ratones y seres humanos. Este modelo permite un estudio analítico que no es posible con el modelo completo del artículo [1]. El nuevo modelo permite realizar simulaciones numéricas con distintas condiciones iniciales. Deducimos que aplicando únicamente la quimioterapia se puede eliminar el tumor. Sin embargo, la aplicación de la inmunoterapia por sí sola no siempre elimina el tumor. Es más eficaz dar primero quimioterapia y después aplicar la inmunoterapia entre cada ciclo. Así conseguimos matar las células tumorales en un número más pequeño de ciclos. De esta forma el tratamiento es menos dañino para el resto del organismo.

**Palabras clave:** Quimioterapia, Inmunoterapia, Tumor, Modelo matemático, Interleucina-2 (IL-2), Citoquina.

**1 Introducción:** El cáncer es una de las principales causas de mortandad. Debido a ello, esta enfermedad es una de las más importantes áreas de investigación. Los modelos matemáticos son muy útiles para verificar la validez de un tratamiento y su evolución en el tiempo. Ahorran costes de experimentación. Es importante estudiar cómo afectan los tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia al crecimiento de las células tumorales. Existen diversos modelos matemáticos donde se incorpora la presencia del sistema inmunológico, como el modelo de De Pillis [1], el modelo de Isaeva[7], el modelo de Kirschner y Panetta [8] y el modelo desarrollado por Kuznetsov [9][10]. Y hay numerosos trabajos [11]-[24] que estudian la relación del tumor con el sistema inmune. En estos modelos matemáticos se observó un comportamiento cíclico del tumor ocasionado por la interacción del tumor con el sistema inmune. El modelado matemático de todo el sistema inmunológico es complejo. Nos debemos centrar en los elementos que sabemos que son importantes para controlar el crecimiento tumoral.

Los tratamientos habituales para la lucha contra el cáncer han sido la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Últimamente se está estudiando cómo afecta la inmunoterapia. Hay trabajos hechos en laboratorios y experimentos clínicos donde se ha demostrado la importancia del sistema inmune para la lucha del cáncer [2][3][4]. Es conocido que los pacientes con SIDA son más propensos a padecer esta enfermedad. Incluso son propensos a padecer algunos tipos de cáncer poco usuales como el sarcoma de Kaposi, el cáncer cervical invasivo y el linfoma no Hodgkin. Esto es debido a que su sistema inmunológico está debilitado [5][6]. La inmunoterapia fortalece el organismo, mediante la manipulación, activación o estimulación del propio sistema inmune. Potencia la capacidad natural del organismo para la lucha contra células extrañas. Hoy en día se conocen tres categorías principales de inmunoterapia: los modificadores de la respuesta inmune, los anticuerpos monoclonales y las vacunas. Dentro de los modificadores de la respuesta inmune están las interleucinas (IL2), interferones, factores de necrosis tumoral (TNF), factores estimulantes de colonias (CSF) y las células B-factores de crecimiento [25][26]. Tendremos en cuenta solo los modificadores de la respuesta inmune como es el caso de las interleucinas (IL2). Estas citoquinas naturales del cuerpo humano activan la producción de los linfocitos T CD8+. Este tipo de linfocitos citotóxicos identifican y atacan de forma directa a las células infectadas. Inyectan enzimas tóxicas que ocasionan la destrucción celular. Se les denomina CD8+ por tener el receptor de membrana CD8.

Resumimos a continuación el modelo usado por De Pillis [1]. Este modelo matemático de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) regula el crecimiento de las células cancerígenas cuando se aplicaban tratamientos de quimioterapia, inmunoterapia y tratamiento con vacunas. El artículo [1] ajusta los

parámetros del sistema con datos experimentales en ratones y humanos. Hace un análisis de estabilidad y localiza los puntos de equilibrio. El modelo obtenido en el artículo [1] describe la interacción de cuatro poblaciones de células y dos concentraciones de fármaco:

$T(t)$  = Células tumorales.

$N(t)$  = Población de células NK.

$L(t)$  = Población de linfocitos T CD8 +.

$C(t)$  = El número de linfocitos circulantes.

$M(t)$  = la concentración de fármaco de quimioterapia en el torrente sanguíneo.

$I(t)$  = la concentración de medicamento de la inmunoterapia en la sangre.

El modelo de De Pillis[1] hace las siguientes suposiciones:

- Un tumor crece logísticamente en la ausencia de una respuesta inmune.
- Tanto NK y las células CD8 + T son capaces de matar las células tumorales.
- La actividad y el número de células NK y las células CD8 + T aumenta al entrar en contacto con las células tumorales.
- Las células NK se encuentran presentes en el cuerpo humano aunque no hayan células tumorales. Por ser parte de la respuesta inmune innata.
- Los linfocitos T CD8 + sólo están presentes en grandes cantidades cuando también lo están las células tumorales. Ya que forman parte de la respuesta inmune específica.
- Las células NK y las células CD8 + T se desactivan después de un cierto número de encuentros con las células tumorales. Lo considera como muerte celular.
- Los niveles circulantes de linfocitos los usa como una medida de la salud del paciente.
- La fracción de la población tumoral destruida por la quimioterapia depende de la cantidad de fármaco en el sistema. Esta fracción es menor que uno porque la quimioterapia sólo mata a las células tumorales en ciertas etapas del desarrollo celular.
- La quimioterapia también destruye a una fracción de células NK y linfocitos T CD8 +.

Las ecuaciones que gobiernan la cinética de las poblaciones en [1] tienen en cuenta: un crecimiento neto para cada población ( $G_T, G_L, G_N, G_M, G_I, G_C$ ), la fracción de células muertas ( $F_T, F_N, F_L, F_{MT}, F_{MN}, F_{ML}, F_{MC}$ ), el reclutamiento de células ( $R_L, R_C$ ), la inactivación celular ( $I_N, I_L, I_{CL}$ ) y la intervención externa con la medicación ( $H_M, H_I, H_L$ ). En la Figura 1 se representan estas interacciones. Las células que intervienen en el sistema inmune son los NK y los linfocitos T CD8+.

En [1] el crecimiento del tumor se supone logístico. Por lo tanto,  $G_T = aT(1 - bT)$ .

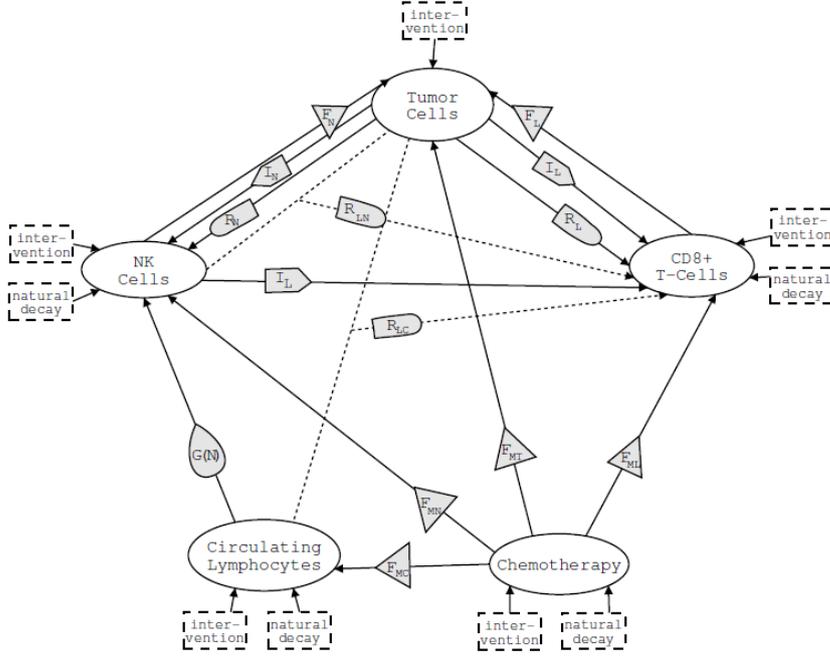
El crecimiento de los linfocitos T CD8 + consiste sólo en la tasa de muerte natural, ya que no están presentes en ausencia de células tumorales. Por tanto  $G_L = -mL$ .

La tasa de producción de células NK en el modelo De Pillis[1] está ligada a los niveles de salud inmunitaria general. Esta salud inmunitaria se mide por la población de linfocitos circulantes  $C(t)$ . Luego  $G_N = eC - fN$ .

Supone que los linfocitos circulantes se generan a una velocidad constante. Y que cada célula tiene una esperanza de vida natural. Por lo que  $G_C = \alpha - \beta C$ .

También tiene en cuenta que después de cada tratamiento el medicamento de quimioterapia se elimina del cuerpo con el tiempo. Ocasiona un decaimiento exponencial. Luego  $G_M = -\gamma M$ .

Del mismo modo, supone que el medicamento de inmunoterapia, la interleucina-2 (IL-2) decae exponencialmente. Luego  $G_I = -\mu_I I$



**Figura1:** Esquema de [12] donde se representan todas las interacciones. Según el esquema observamos las ecuaciones que gobiernan la cinética de las poblaciones. En [1] se tiene en cuenta: un crecimiento neto para cada población  $G_T, G_L, G_N, G_M, G_I, G_C$ , la fracción de células muertas  $F_T, F_N, F_L, F_{MT}, F_{MN}, F_{ML}, F_{MC}$  el reclutamiento de células  $R_L, R_C$ , la inactivación celular ( $I_N, I_L, I_{CL}$ ) y la intervención externa con la medicación  $H_M, H_I, H_L$ .

Las condiciones de la fracción de células muertas y la interacción entre las células tumorales y células NK toma la forma  $F_N(T, N) = -cNT$ .

La lisis tumoral por células T CD8 + la representa como:

$$F_L(T, L) = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l} T$$

Nombra  $D(T, L) = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$  y obtiene  $F_L(T, L) = DT$

También incluye un término para la muerte por el fármaco de quimioterapia en cada una de las poblaciones de células. Como la efectividad de la quimioterapia es limitada, usa un término de saturación  $1 - e^{-M}$

Por lo tanto,  $F_{M\phi} = K_\phi(1 - e^{-M})\phi$ , Para  $\phi = T, N, L, C$ .

Incluye otro término relacionado con la administración del fármaco de inmunoterapia, la interleucina-2 (IL-2). La interleucina-2 (IL-2) es una citoquina natural del cuerpo humano que estimula la producción de linfocitos T CD8 +.

$$F_{LI} = \frac{p_I LI}{g_I + 1}$$

Este es el término de activación desarrollado en el modelo tumor-inmune de Kirschner [8].

En [1] el reclutamiento de las células NK tiene la misma forma que la fracción de células muertas  $D$ , con  $l$  igual a dos.

$$R_N(T, N) = g \frac{T^2}{h + T^2} N$$

En [1] se tiene en cuenta que los linfocitos T CD8+T también son activados por los fragmentos de las células tumorales que han sido lisadas por otras células T CD8+. Su término de reclutamiento tiene la forma  $R_L(T, L) = j \frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2}$

Considera que los linfocitos T CD8+ también pueden ser reclutados por los restos de células tumorales lisadas por células NK. Y el término de reclutamiento es proporcional al número de células muertas. Luego  $R_L(N, T) = r_N N T$ .

El sistema inmune también es estimulado por la presencia de células tumorales para producir más linfocitos T CD8+. Tiene en cuenta que el reconocimiento de la presencia del tumor es proporcional al número medio de encuentros entre linfocitos circulantes y el tumor. Luego  $R_L(C, T) = r_C C T$

Supone que la inactivación se produce cuando las células NK o los linfocitos T CD8+ han interactuado con las células tumorales varias veces y dejan de ser efectivas.

Los términos de inactivación que usa son:

$$I_N = -pNT \quad \text{y} \quad I_L = -qLT$$

Usa otro término de inactivación,  $I_{CL} = -uNL^2$ , para describir la regulación y represión de actividad de los linfocitos T CD8+ que se produce cuando hay niveles muy altos de activación.

El término de intervención farmacológica  $H_L$ , para la población de linfocitos T CD8+, representa una inmunoterapia. En la cual los niveles de células inmunes son impulsados por la adición de antígenos específicos.  $H_L$ , es una función del tiempo denotada por  $v_L = v_L(t)$ . La intervención farmacológica para la quimioterapia  $H_M$ , y para la inmunoterapia  $H_I$ , son también funciones del tiempo, representadas por  $v_M = v_M(t)$  y  $v_I = v_I(t)$  respectivamente.

El Modelo original de De Pillis[1] tiene la forma:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - \exp(-M))T \quad (1)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g \frac{T^2}{h + T^2} N - pNT - K_N(1 - \exp(-M))N \quad (2)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + j \frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} L - qLT + (r_N N + r_C C)T - uNL^2 - K_L(1 - \exp(-M))L + \frac{p_I L I}{g_I + I} + v_L(t) \quad (3)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - \exp(-M))C \quad (4)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t) \quad (5)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + v_I(t) \quad (6)$$

$$D = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l} \quad (7)$$

En el artículo [1] se usan los datos de los pacientes 9 y 10 para el estudio. El paciente 10 tiene un sistema inmunológico más débil que el paciente 9. En [1] se obtiene que existe un punto de equilibrio para la situación de cero células tumorales. Y calculando el Jacobiano con los parámetros obtenidos experimentalmente deduce que es inestable. También usando dichos parámetros llega al resultado de que solo existe un punto de equilibrio con un número de células tumorales  $T$  mayor que cero. Este otro punto es estable. Deduce que sin aplicación de quimioterapia ni inmunoterapia un tumor crece cuando hay pocas células tumorales. Y cuando hay muchas células tumorales se mantendrá y no decrecerá. Observa que al aplicar quimioterapia e inmunoterapia cambia la situación. Se consigue estabilidad en el punto de equilibrio de cero células tumorales. Así el tumor desaparece y no crece. También observa que la inmunoterapia depende del paciente. Ya que con las mismas condiciones iniciales en el paciente 9 la inmunoterapia eliminaba un tumor de tamaño  $10^6$  y sin embargo en el paciente 10 funcionaba con un tamaño de  $10^5$ .

Aunque este modelo del artículo [1] es muy completo y tiene en cuenta gran cantidad de parámetros y variables, pudiéndose ajustar a él la mayoría de los tipos de cáncer y características del paciente, este ajuste lleva su tiempo y no es sencillo. Y para este tamaño de EDO el estudio analítico es muy complejo.

Nuestro objetivo será obtener un sistema de EDO simplificado del modelo de De Pillis[1]. Este nuevo modelo se comportará de la misma forma con las mismas condiciones iniciales que el modelo del artículo [1]. Y nos servirá para representar la interacción entre los principales tipos de células de un paciente con las células tumorales. Permitirá un estudio analítico en situaciones que no son posibles con el modelo del artículo [1]. Se apoyará con simulaciones numéricas. Y lo utilizaremos como una herramienta sencilla y eficiente para simulaciones con distintas condiciones iniciales y variaciones de parámetros. De esta forma nos dará una visión más genérica.

También observaremos la importancia de la inmunoterapia y la quimioterapia para cambiar la estabilidad del sistema. Consiguiendo evitar que el tumor vuelva a crecer.

Para la obtención de este nuevo modelo matemático, partiremos del modelo de De Pillis[1] que hemos comentado. Y aprovecharemos la ventaja de que ya ha sido contrastado con resultados experimentales en ratones y humanos. En el apartado 2.1 partimos del modelo adimensional de [1]. En el apartado 2.2 mostramos el nuevo modelo matemático que hemos obtenido. En el apartado 3 analizamos la estabilidad del nuevo sistema. Y en el apartado 4 vemos como afectan los tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia a la estabilidad del sistema.

## **2 El Modelo:**

Hemos obtenido un modelo matemáticamente equivalente partiendo del modelo de De Pillis [1] comentado en el apartado anterior. Lo calculamos para el caso particular de un número constante de linfocitos circulantes  $C(t)$ . De esta forma trabajábamos con un menor número de variables y parámetros. Mantuvimos el comportamiento cualitativo observado experimentalmente en los estudios del artículo [1]. Esto nos permitió un análisis matemático para casos en que no era posible con el modelo de [1].

Tuvimos en cuenta que no existe un acuerdo universal sobre la dinámica que tiene lugar en el proceso inmune, al igual que el tipo de crecimiento del tumor que en algunos trabajos se considera exponencial [20], en otros logístico [1] y otros trabajos [7] considera la ley de Gompertz. En el artículo [1] se comprobó con datos en ratones inmunodeprimidos que el crecimiento del tumor es de tipo logístico.

La diferencia con los supuestos del modelo de De Pillis[1], comentado en la introducción, es que tuvimos en cuenta solo el caso en que el número de linfocitos circulantes  $C(t)$  es constante. Esto quiere decir que el paciente no tiene otra infección. Ya que en situaciones normales la homeostasis del organismo se encarga por medio de la hematopoyesis de mantener constante el número de linfocitos circulantes. La alteración de la cantidad de linfocitos se relaciona con la existencia de una enfermedad o infección [27].

El nuevo modelo que obtuvimos estaba formado por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) cuyas variables de estado eran: Las poblaciones de células tumorales, las células inmunes específicas y no específicas, y las concentraciones de las intervenciones terapéuticas.

Para adimensionar el sistema del artículo [1] hicimos la hipótesis de que las variables adimensionadas eran del orden de la unidad. Así pudimos desprestigiar los términos con coeficientes pequeños.

Los parámetros los representamos con letra minúscula y las variables de estado con letra mayúscula. Hemos usado una nomenclatura igual al artículo [1] para poder comparar los modelos. Y el subíndice añadido *Pillis* para distinguir los términos originales del artículo [1] de los nuevos términos.

## 2.1 Obtención del Modelo

Hicimos un estudio adimensional del modelo de De Pillis[1] (ecuaciones (1)-(7)) cuando se suprime la quimioterapia y la inmunoterapia. Así determinamos los parámetros más importantes y los que se pueden suprimir. En el Anexo8 se describen los parámetros usados por el artículo [1].

El Modelo de De Pillis [1] sin quimioterapia ni inmunoterapia es el siguiente:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT \quad (10)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g \frac{T^2}{h+T^2} N - pNT \quad (11)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + j \frac{D^2 T^2}{k+D^2 T^2} L - qLT + (r_N N + r_C C)T - uNL^2 \quad (12)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C \quad (13)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M \quad (14)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu I \quad (15)$$

$$D = d \frac{(L/T)^l}{s+(L/T)^l} \quad (16)$$

Efectuamos los cambios de variables, donde  $T^*, N^*, L^*, C^*, D^*, t^*$  son las nuevas variables y  $T_0, N_0, L_0, C_0, t_0$  son los parámetros que adimensionan las variables originales.

$$T = T_0 T^*; \quad N = N_0 N^*; \quad L = L_0 L^*; \quad C = C_0 C^*; \quad t = t_0 t^*; \quad D = \frac{D^*}{t_0}$$

Para destacar la interacción de las células tumorales con los linfocitos T CD8+ consideramos.

$$t_0 = \frac{1}{m}; \quad T_0 = \frac{m}{q}; \quad L_0 = \frac{m}{q}; \quad C_0 = \frac{\alpha}{\beta}; \quad N_0 = \frac{e \alpha}{f \beta}$$

En [1] se hizo un estudio adimensional distinto. Se adimensionó con  $b$  al tener en cuenta el tamaño del tumor. Siendo  $b$  el tamaño característico. Consideramos que era más relevante para la dinámica del sistema inmunitario adimensionar con  $m$ . Tenemos en cuenta el tiempo característico. De esta forma conseguimos que se hiciese la unidad en los coeficientes que rigen la dinámica de las células tumorales y de los linfocitos T CD8+. Estos linfocitos T CD8+ representan la respuesta inmune específica. El tiempo característico es el menor de los que determinan las variaciones del número de células tumorales o del número de linfocitos T CD8+.

Renombrando los parámetros obtuvimos

$$a^* = \frac{a}{m}; b^* = \frac{b m}{q}; c^* = \frac{c e \alpha}{m f \beta}; f^* = \frac{f}{m}; g^* = \frac{g}{m}; h^* = h \left(\frac{q}{m}\right)^2; p^* = \frac{p}{q}; q^* = 1; j^* = \frac{j}{m};$$

$$k^* = \frac{q^2}{m^4} k; r_N^* = \frac{r_N e \alpha}{m f \beta}; r_C^* = \frac{r_C \alpha}{m \beta}; u^* = \frac{u e \alpha}{q f \beta}; \beta^* = \frac{\beta}{m}; d^* = \frac{d}{m}; s^* = s$$

Nos quedó el sistema adimensionado sin tratamiento de quimioterapia ni inmunoterapia siguiente:

$$\frac{dT^*}{dt^*} = a^*T^*(1 - b^*T^*) - c^*N^*T^* - D^*T^* \quad (17)$$

$$\frac{dN^*}{dt^*} = f^*(C^* - N^*) + g^*\frac{(T^*)^2}{h^*+(T^*)^2}N^* - p^*N^*T^* \quad (18)$$

$$\frac{dL^*}{dt^*} = -L^* + j^*\frac{(D^*)^2(T^*)^2}{k^*+(D^*)^2(T^*)^2}L^* - L^*T^* + [r_N^*N^* + r_C^*C^*]T^* - u^*N^*(L^*)^2 \quad (19)$$

$$\frac{dC^*}{dt^*} = \beta^*(1 - C^*) \quad (20)$$

$$D^* = d^*\frac{\left(\frac{L^*}{T^*}\right)^\lambda}{s^* + \left(\frac{L^*}{T^*}\right)^\lambda} \quad (21)$$

Calculamos los nuevos parámetros de los pacientes según los valores de la Tabla 2[[1]-pag48-49]

paciente 9	paciente 10
$a^* = 2.1116667$	$a^* = 0.0472346$
$b^* = 0.0001465$	$b^* = 0.0058506$
$c^* = 0.000099$	$c^* = 0.0000022$
$d^* = 11.4705882$	$d^* = 0.2565790$
$f^* = .2019608$	$f^* = 0.0045175$
$g^* = 0.0610294$	$g^* = 0.0013651$
$h^* = 0.0009787$	$h^* = 0.0000006$
$j^* = 0.1220589$	$j^* = 0.0027303$
$k^* = 0.0426125$	$k^* = 0.0000002$
$m^* = 1$	$m^* = 1$
$p^* = 2.4084507$	$p^* = 2.2578616$
$q^* = 1$	$q^* = 1$
$r_N^* = 0.1701409$	$r_N^* = 0.0038058$
$r_C^* = 19.9142157$	$r_C^* = 0.4454496$
$s^* = 0.0839000$	$s^* = 0.0512000$
$u^* = 66.6621086$	$u^* = 59.534713$
$\beta^* = 0.0588235$	$\beta^* = 0.0008772$

**Tabla 1. Calculamos el valor los nuevos parámetros adimensionales para los paciente 9 y 10 del artículo [1] (anexo7)**

Sustituimos en el sistema adimensional (ecuaciones (17) – (21)) los nuevos parámetros obtenidos con los datos del paciente 9 de [1]:

$$\frac{dT^*}{dt^*} = 2.1 T^*(1 - 0.00014 T^*) - 0.00009 N^* T^* - D^* T^* \quad (22)$$

$$\frac{dN^*}{dt^*} = 0.2 (C^* - N^*) + 0.06 \frac{(T^*)^2}{0.00099+(T^*)^2} N^* - 2.408 N^* T^* \quad (23)$$

$$\frac{dL^*}{dt^*} = -L^* + 0.12 \frac{(D^*)^2(T^*)^2}{0.04+(D^*)^2(T^*)^2} L^* - L^* T^* + [0.17 N^* + 19.91 C^*] T^* - 66.6 N^*(L^*)^2 \quad (24)$$

$$\frac{dC^*}{dt^*} = 0.05 \quad (25)$$

$$D^* = 11.4 \frac{\left(\frac{L^*}{T^*}\right)^\lambda}{0.08 + \left(\frac{L^*}{T^*}\right)^\lambda} \quad (26)$$

Eliminamos el término de reclutamiento  $g^* \frac{(T^*)^2}{h^* + (T^*)^2} N^*$  al observar los parámetros de la Tabla 1 y compararlos con el resto de los términos. Ya que quedaba como  $0.06 \frac{(T^*)^2}{0.0009 + (T^*)^2} N^*$  que se aproxima a  $0.06 N^*$ . Lo pudimos suprimir al ser el término  $-0.2 N^*$  en la ecuación (23) de magnitud mayor. Y además había un flujo mayor debido a los linfocitos circulantes que considerábamos constante. Si en el modelo nuevo hubiésemos tenido en cuenta que el número de los linfocitos circulantes no era constante no podíamos suprimir dicho término.

El término  $j^* \frac{(D^*)^2 (T^*)^2}{k^* + (D^*)^2 (T^*)^2} L^*$  de la ecuación (24) quedaba como  $0.12 \frac{(D^*)^2 (T^*)^2}{0.04 + (D^*)^2 (T^*)^2} L^*$  que se aproxima a  $0.12 L^*$ . Lo suprimimos ya que en la misma ecuación el término  $-L^*$  es de orden mayor.

El término  $[r_N^* N^* + r_C^* C^*] T^*$  quedaba como  $[0.17 N^* + 19.9 C^*] T^*$  en la ecuación (24). Lo sustituimos por  $r_C^* C^* T^*$  al tener magnitud mayor. Por tanto eliminamos el reclutamiento de las células T CD8+ ocasionado por los restos de células NK que han matado las células tumorales. Ya que tenía una magnitud menor que el reclutamiento debido a los encuentros de los linfocitos circulantes con las células tumorales.

Al tomar  $C^*$  constante, era  $\frac{dC^*}{dt^*} = \beta^* (1 - C^*) = 0$  luego  $C^* = 1$  por tanto  $C = \frac{\alpha}{\beta}$

La ecuación  $D^* = d^* \frac{(L^*/T^*)^l}{s^* + (L^*/T^*)^l}$  tenía como valor máximo  $d^*$  y valor mínimo cero. No pudimos suprimir la ecuación porque el parámetro  $s^* = 0.5$  valora la relación entre células tumorales y linfocitos. Pudimos sustituirla por una función de comportamiento similar y menor tiempo computacional de la forma  $y = 1 - e^{-x^2/s}$

Son ecuaciones similares ya que la función de tipo  $f_1(x) = \frac{(x)^l}{s+(x)^l}$  es una función acotada entre 0 y 1. Se observó para el caso particular de los parámetros obtenidos en la Tabla 2 del artículo [1] que  $s$  tomaba valores entre 0 y 1, y  $l$  tomaba valores mayores que 1 y menores que 3. La función se comportaba como la Figura 2. Su valor máximo era 1 cuando el número de linfocitos era mucho mayor que de células tumorales. Y tendía a 0 cuando el número de células tumorales era mucho mayor que de linfocitos.

Es una función meseta. En este caso se usa para la saturación. Significa que cuando hay un elevado número de células tumorales y pocos linfocitos la fracción de células muertas por los linfocitos es prácticamente nula. El parámetro  $s$  está relacionado con la pendiente de la curva. Cuando su valor tiende a 0 la función  $f_1(x)$  tiende a 1. Y cuando  $s$  tiende a 1 la función  $f_1(x)$  tiende a 0 y no hay fracción de células tumorales muertas.

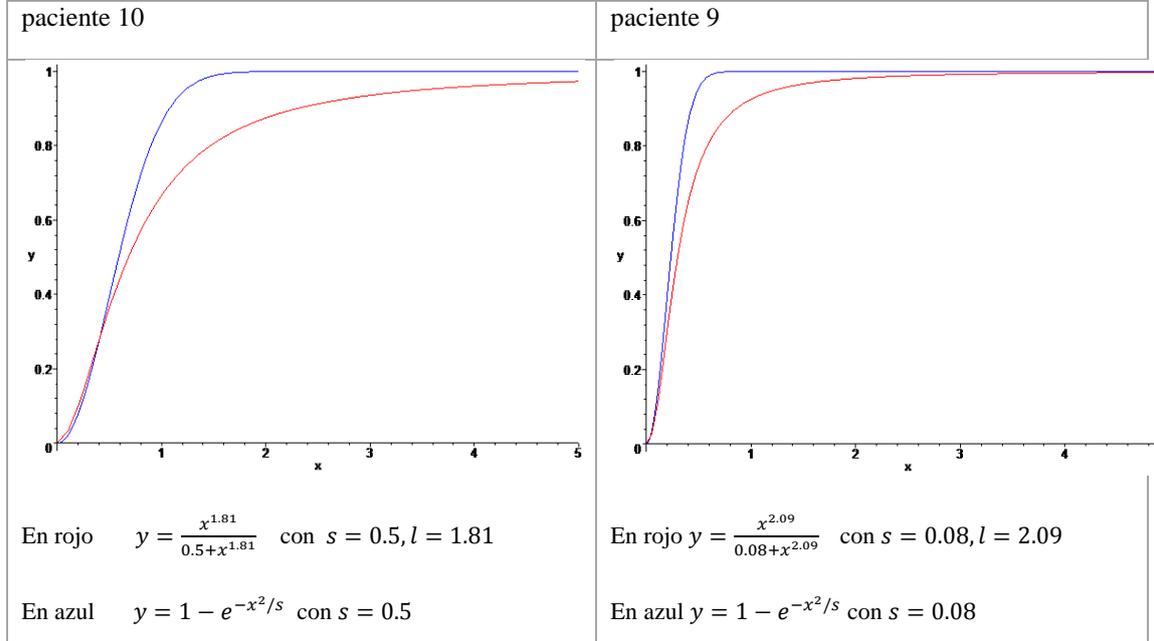
La nueva fórmula 
$$D = d \left( 1 - e^{-\frac{l^2}{sT^2}} \right) T \quad (27)$$

El parámetro  $l$  en el artículo [1] tiene valores de 1.81 y 2.09. Tomamos este parámetro  $l$  igual a 2. Y de esta forma al elevar  $L$  y  $T$  al cuadrado nos aseguramos que tengan valores positivos.

La función  $f_2(x) = 1 - e^{-\frac{x^2}{s}}$  con  $0 < s < 1$  también es una función meseta acotada entre 0 y 1. Esta función emula al término  $1 - e^{-Mx}$ , con  $x > 0$  y  $M > 0$ , usado en los artículos [1] y [2] para representar la saturación. Fue sugerida en otros trabajos [8][11].

Vimos hasta qué punto eran similares. Calculamos la distancia de las dos funciones con los parámetros del paciente 10 que aparecen en el artículo [1].

Tomamos distancia =  $\sup(\text{abs}(F_{L_{\text{Pilllis}}}(T, L) - F_L(T, L)))$ . Nos dio el valor 0.393249219 (ver Anexo1). En la Figura 3 la representamos gráficamente.



**Figura3:** Usando Maple V representamos el comportamiento de las dos funciones meseta con los parámetros  $s$  y  $l$  del paciente 9 y 10 de [1]. La usada por De Pillis[1] en rojo y la usada por el Nuevo Modelo en azul.

Obtuvimos el sistema de EDO adimensional sin quimioterapia ni inmunoterapia:

$$\frac{dT^*}{dt^*} = a^*T^*(1 - b^*T^*) - c^*N^*T^* - D^*T^* \quad (28)$$

$$\frac{dN^*}{dt^*} = f^*(1 - N^*) - p^*N^*T^* \quad (29)$$

$$\frac{dL^*}{dt^*} = -L^* - L^*T^* + r_c^*T^* - u^*N^*(L^*)^2 \quad (30)$$

$$D^* = d^* \left( 1 - e^{-\frac{L^{*2}}{s^*T^{*2}}} \right) \quad (31)$$

## 2.2 Nuevo Modelo dimensional con quimioterapia e inmunoterapia

Nos quedó el siguiente sistema EDO donde incluimos la quimioterapia y la inmunoterapia. Usamos la misma notación que el modelo del artículo [1] para así poder compararlos.

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T \quad (32)$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{e.\alpha}{\beta} - fN - pNT - K_N(1 - e^{-M})N \quad (33)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL - qLT + \frac{\alpha r_c}{\beta} T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L + \frac{p_I L I}{g_I + I} + v_L(t) \quad (34)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t) \quad (35)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + v_I(t) \quad (36)$$

$$D = d \left( 1 - e^{-\frac{L^2}{sT^2}} \right) \quad (37)$$

### 2.3 El crecimiento

En la introducción comentamos el modelo de De Pillis[1]. El crecimiento del nuevo modelo quedó de la siguiente forma.

$G_T = aT(1 - bT)$  es el crecimiento tumoral . Se supuso logístico igual que el modelo de origen.

$G_L = -mL$  es el crecimiento de las células T CD8 +. Tuvimos en cuenta sólo la tasa de muerte natural, ya que las células T CD8 + se supone que no están presentes en ausencia de células tumorales.

$G_N = \frac{e\alpha}{\beta} - fN$  es el crecimiento de las células defensoras NK. Supusimos que el número de linfocitos circulantes se mantiene constante con valor  $\frac{\alpha}{\beta}$ . Aquí si hay diferencia con el modelo del artículo [1].

Siendo  $e$  un factor que aumenta el número de linfocitos circulantes. Y  $-fN$  es la tasa de muerte o inactivación celular.

Supusimos que después de la administración del medicamento de quimioterapia se eliminaba del cuerpo con el tiempo. La tasa de eliminación del medicamento era proporcional a su concentración, dando un decaimiento exponencial:  $G_M = -\gamma M$ .

Se supuso también que el medicamento de inmunoterapia interleucina-2 (IL-2) decae exponencialmente:  $G_I = -\mu_I I$ .

### 2.4 Las fracciones de células muertas

Consideramos las fracciones de células muertas como las interacciones negativas entre dos poblaciones. Puede representar tanto una competencia por espacio y nutrientes como la interacción directa de la población celular.

La fracción de células tumorales muertas por células NK la tomamos igual que el artículo [1].

$$F_N(T, N) = -cNT$$

La fracción de células tumorales muertas por las células T CD8 + según el artículo [1] tenía la forma

$$F_{L\text{Pillis}}(T, L) = -d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l} T$$

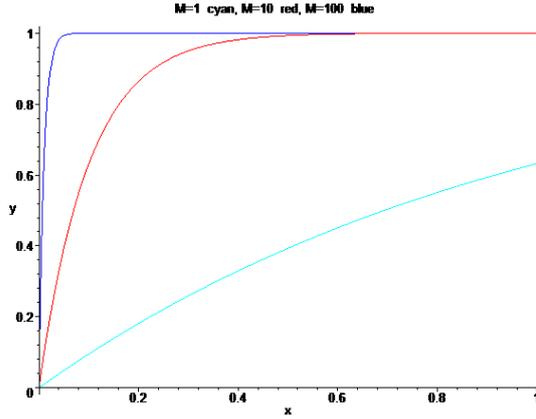
Representábamos la fracción de células tumorales muertas por los linfocitos CD8 +T con la nueva fórmula, que se obtuvo en el apartado 2.1

$$F_L(T, L) = -d \left( 1 - e^{-\frac{L^2}{sT^2}} \right) T \quad (8)$$

Las fracciones de células muertas por la quimioterapia la dejamos como el modelo original

$$F_{M\phi} = K_\phi (1 - e^{-M}) \phi, \text{ para } \phi = T, N, L, C.$$

Donde suponíamos que  $K_N, K_L$  eran parámetros más pequeños que  $K_T$ , y del mismo orden de magnitud.



**Figura2:** Comportamiento de la función  $y = 1 - e^{-Mx}$  siendo  $M > 1$  para  $M=1$  en cian,  $M=10$  en rojo y  $M=100$  en azul. Al observar su comportamiento a concentraciones bajas de fármaco, vemos que la tasa de mortalidad es casi lineal, y a mayor concentración, la tasa de muerte resulta ser independiente de  $M$ .

La inmunoterapia provocaba un aumento de las células T CD8+. Igual que De Pillis[1] incluimos el término que relacionaba la administración de interleucina-2 (**IL-2**).

$$F_{LI} = \frac{p_I L I}{g_I + I}$$

En [1] los tres parámetros,  $p_I, g_I, \mu_I$  son similares a los del modelo de Kirschner [8]. Tenían una mínima modificación. Se consideraba solo la cantidad de IL-2 que es administrada y no la que es producida naturalmente por el sistema inmune.

## 2.5 El Reclutamiento.

El término reclutamiento de células NK de [1] es  $R_{NPillis}(T, N) = g \frac{T^2}{h+T^2} N$

En el estudio hecho en el apartado 2.1, lo eliminábamos al tener magnitud muy inferior al resto. Por el mismo motivo tampoco tuvimos en cuenta el reclutamiento de linfocitos T CD8+

$$R_{LPillis}(T, L) = j \frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2}$$

En [1] también se tuvo en cuenta el reclutamiento de las células T CD8+ ocasionado por los restos de células NK que han matado las células tumorales  $R_{LPillis}(N, T) = r_N N T$

En el apartado 2.1 donde se desarrolla la obtención del modelo lo eliminamos. Ya que se obtuvo una magnitud muy pequeña al sustituir los datos experimentales de [1].

Los linfocitos T CD8+ también aumentaban cuando los linfocitos circulantes se encontraban con las células tumorales. El reclutamiento de [1]  $R_{LPillis}(C, T) = r_C C T$  en el apartado 2.1 quedaba como

$$R_L(C, T) = \frac{\alpha r c}{\beta} T \quad (9)$$

ya que considerábamos constante el número de linfocitos circulantes.

## 2.6 Condiciones de inactivación

Hemos usado los términos de inactivación desarrollados en el artículo [1]:

$$I_N = -pNT \quad \text{y} \quad I_L = -qLT$$

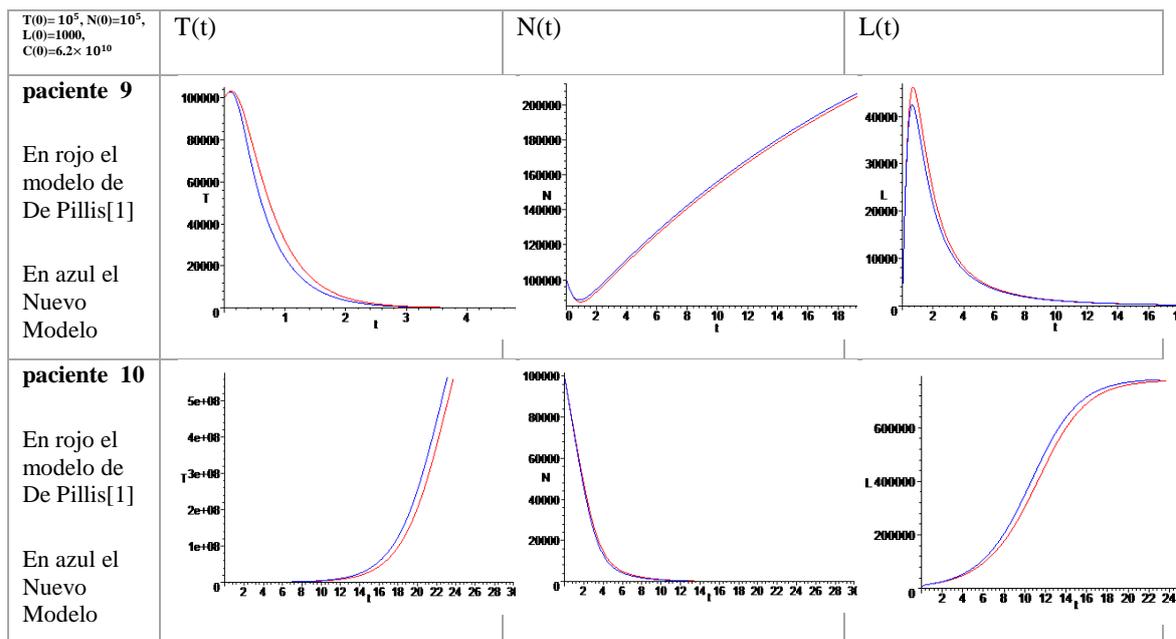
Los parámetros en los términos de inactivación representaban las tasas medias de inactivación. Los coeficientes de estos términos en las ecuaciones adimensionales (23) y (24) eran grandes. No los eliminamos para que haya relación entre las poblaciones.

El término de inactivación tercero,  $I_{CL} = -uNL^2$  amortiguaba los valores cuando había niveles muy altos de activación de linfocitos T CD8+.

## 2.7 Simulaciones comparando los dos modelos sin quimioterapia ni inmunoterapia.

Usando MapleV realizamos simulaciones partiendo de las mismas condiciones iniciales y comparamos ambos modelos con los datos experimentales de De Pillis[1]

### Simulaciones:



**Figura4 :** Realizamos simulaciones con Maple V, con las mismas condiciones iniciales  $T(0)=10^5, N(0)=10^5, L(0)=1000, C(0)=6.2 \times 10^{10}$  y los mismos valores de los parámetros obtenidos por De Pillis[1]. La abscisa  $t$  se mide en días. Vemos un comportamiento idéntico a pesar de la eliminación de algunos de los parámetros y la variable  $C(t)$  que suponemos constante. Este Nuevo Modelo se ajusta a los datos experimentales obtenidos por el artículo [1] para los paciente 9 y 10

Comparamos la distancia entre  $T_{Pillis}(t)$  del modelo del artículo [1] y  $T(t)$  del nuevo modelo con los datos de los parámetros del paciente 10. Es decir, comparamos el valor de las células tumorales en el tiempo. No nos servía la distancia del supremo porque no estaban acotados los comportamientos de algunas variables y las soluciones se escapaban de forma exponencial. Comprobamos que su cociente tendía a una constante en el infinito,  $\frac{T_{Pillis}(t)}{T(t)} \rightarrow 1.39$  (ver Anexo2).

### 3 Análisis del Nuevo Modelo adimensional sin quimioterapia ni inmunoterapia.

El sistema adimensional creado en el apartado 2.1 (ecuaciones (28) – (31) ) para más comodidad lo denotamos sin el asterisco, como se hizo en el artículo [1]. Lo dejamos con la notación:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT \quad (38)$$

$$\frac{dN}{dt} = f(1 - N) - pNT \quad (39)$$

$$\frac{dL}{dt} = -L - LT + r_c T - uN(L)^2 \quad (40)$$

$$D = d \left( 1 - \exp\left(-\frac{(L)^2}{s(T)^2}\right) \right) \quad (41)$$

Calculamos los puntos que tenían las isoclinas igual a cero para obtener los puntos de equilibrio. Los obtuvimos como la intersección de dos superficies con isoclinas nulas. Consideramos el plano fase TL.

$$aT(1 - bT) - cNT - DT = 0 \quad (42)$$

$$f(1 - N) - pNT = 0 \quad (43)$$

$$-L - LT + r_c T - uN(L)^2 = 0 \quad (44)$$

$$D = d \left( 1 - \exp\left(-\frac{(L)^2}{s(T)^2}\right) \right) \quad (45)$$

Igual que el artículo [1] usamos el subíndice  $E$  para denotar que es un punto de equilibrio, por lo que  $T_E$ ,  $N_E$ ,  $L_E$  eran los valores  $T$ ,  $N$  y  $L$  en el punto de equilibrio.

Obtuvimos una solución del sistema (34) a (37)  $T_E = 0$  con lo que  $N_E = 1$ , calculamos  $L_E$

$$L_E(1 + uL_E) = 0$$

Obtuvimos  $L_E = 0$  y  $L_E = -\frac{1}{u}$ . La solución  $L_E = -\frac{1}{u}$  no era válida porque los parámetros eran positivos. No puede existir un número de células negativo.

Por tanto el punto  $(0, 1, 0)$  es una solución.

Las otras soluciones cuando  $T_E \neq 0$  se debían obtener numéricamente. Analíticamente podíamos estudiar si existía solución y si era única.

Estudiamos analíticamente el resto de las soluciones. Primero calculamos el valor  $N_E$  en el punto de equilibrio y lo despejamos en función de  $T$  de la ecuación (43)

$$f(1 - N) - pNT = 0$$

$$N_E = \frac{f}{f + pT}$$

De la ecuación (42) calculamos  $D_E$

$$D_E = a(1 - bT) - cN_E$$

De la (45) despejamos  $L_E$

$$D_E = d \left( 1 - \exp \left( -\frac{(L_E)^2}{s(T)^2} \right) \right)$$

Tomamos solo la raíz positiva para que tuviera sentido biológico.

$$L_E = \pm T \sqrt{-s \ln \left( -\frac{D_E}{d} + 1 \right)} \quad (46)$$

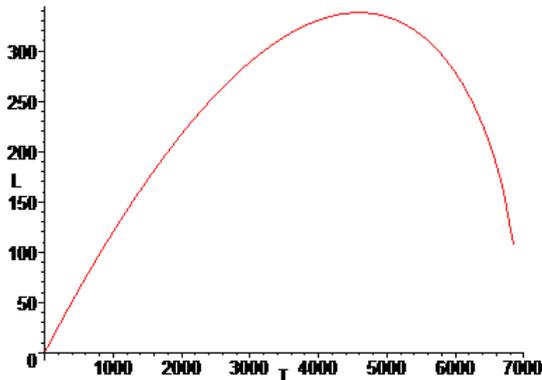


Figura 5: Representamos con Maple V (anexo3) la función  $L_E(T) = T \sqrt{-s \ln \left( -\frac{D_E}{d} + 1 \right)}$  usando los parámetros del artículo [1]. Observamos que, para valores de T adimensional menores de 4000, se aproxima a una recta que pasa por el origen con pendiente  $\sqrt{s}$ . Tenemos en cuenta que  $T = 0.143 \times 10^6 T^*$  por lo que T dimensional es  $0.572 \times 10^9$  células tumorales.

Con la ecuación (44) igualada a cero obtuvimos

$$L^2(u N_E) + L(1 + T) - r_c T = 0 \quad (47)$$

Que es una ecuación cuadrática en L

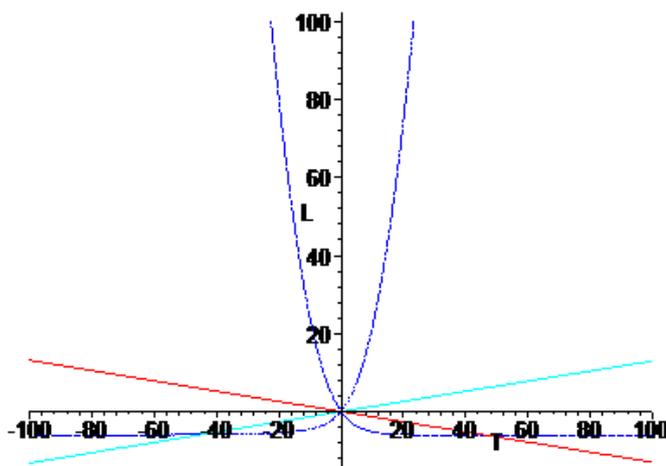


Figura 6 : Gráfica realizada con Maple V (anexo3) usando los parámetros del artículo [1] para el paciente 9. Tenemos en cian y rojo la ecuación (46), en azul la ecuación (47) y  $\{T=0\}$ . Los puntos de corte son las soluciones. Observamos que con los parámetros del artículo [1] solo tenemos la solución  $(T,L)=(0,0)$  en el cuadrante positivo.

Como ejemplo, con los parámetros del paciente 9 quedaba de la forma

$$2.11 T(1 - 0.00014 T) - 0.00009 NT - DT = 0$$

$$0.20 (1 - N) - 2.40 NT = 0$$

$$-L - LT + 19.91 T - 66.66 N(L)^2 = 0$$

$$D = 11.47 \left( 1 - \exp\left(-\frac{(L)^2}{0.08 (T)^2}\right) \right)$$

Si calculamos un valor del sistema adimensional debíamos tener en cuenta que

$$T = 0.143 \times 10^6 T^*$$

$$N = 3.155 \times 10^5 N^*$$

$$L = 0.143 \times 10^6 L^*$$

### 3.1 Análisis de estabilidad

Vimos el comportamiento en el punto de equilibrio libre de tumor (0,1,0) estudiando los valores propios del Jacobiano [28]-[31]

$$aT(1 - bT) - cNT - DT = 0 \quad (48)$$

$$f(1 - N) - pNT = 0 \quad (49)$$

$$-L - LT + r_c T - u N(L)^2 = 0 \quad (50)$$

$$D = d \left( 1 - \exp\left(-\frac{(L)^2}{s(T)^2}\right) \right) \quad (51)$$

Calculamos el Jacobiano del sistema

$$J = \begin{bmatrix} a - 2bT - cN - \left(\frac{\partial}{\partial T} D\right) T - D & -cT & -T\left(\frac{\partial}{\partial L} D\right) \\ -pN & -f - pT & 0 \\ r_c - L & -u & -1 - T - 2uNL \end{bmatrix}$$

Estudiamos el Jacobiano en el punto (0,1,0). La función D no nos era útil en este caso. Por eso la tomamos igual a cero.

$$J(0,1,0) = \begin{bmatrix} a - c & 0 & 0 \\ -p & -f & 0 \\ r_c & -u & -1 \end{bmatrix}$$

Los valores propios  $e_1, e_2, e_3$  eran los elementos de los diagonal principal, por ser una Matriz triangular.

$$e_1 = a - c \quad e_2 = -f \quad e_3 = -1$$

Por lo tanto, el punto de equilibrio (0,1,0) era estable si y solo si  $a < c$ . Ya que para que sea un nodo estable debían ser los tres autovalores negativos.

El parámetro  $c$  representa la eficacia de las células NK en la lisis de las células tumorales. Esto significa que se debe aumentar la efectividad de las células NK para llegar a una estabilidad.

Cuando el punto de equilibrio es **inestable** una pequeña perturbación hacía que el sistema se alejara de ese punto .Y evolucionara hacia otro estado de equilibrio.

Vimos que el estado de equilibrio cuando había muy pocas células tumorales era inestable para los parámetros obtenidos en el artículo [1]. Esto significaba que el tumor crecía aunque hubiese pocas células tumorales. Y sin embargo si existía un estado de equilibrio para un número elevado de células tumorales, este punto era estable. Y el tumor mantenía su tamaño grande. Un tumor con un número elevado de células tumorales no disminuía al interrumpir el tratamiento. Un tumor con pocas células tumorales crecía y escapaba de la vigilancia inmunológica al interrumpir el tratamiento.

La inmunoterapia, como comentaba De Pillis [1], tenía como objetivo cambiar los parámetros del sistema. Un tratamiento eficaz no se conseguía si solo reducíamos las células tumorales.

Como teníamos que las variables adimensionales  $c^* = \frac{ce\alpha}{mf\beta}$  y  $a^* = \frac{a}{m}$

Esto quería decir que  $a < c \frac{e\alpha}{f\beta}$  luego debía ser  $ec \frac{\alpha}{\beta} > af$  . Para que el punto fuese estable cuando no había células tumorales, el producto del número de linfocitos circulantes por su factor de aumento debía ser mayor que el producto del factor de crecimiento del tumor por el factor de muerte de células NK

<p>Era <b>inestable</b> si se cumplía que <math>e \frac{\alpha}{\beta} c &lt; af</math></p> <p>Es decir, cuando los factores de crecimiento tumoral y de muerte de células NK eran mayores que el factor de linfocitos circulantes y de células tumorales muertas por las células NK</p> <p>Vimos que era inestable con los parámetros de la tabla 2 de De Pillis [1]</p> <p style="text-align: center;"><math>83.33 \times 10^{-8} &lt; 17.75 \times 10^{-3}</math></p>	<p>Era <b>estable</b> si se cumplía que <math>e \frac{\alpha}{\beta} c &gt; af</math></p> <p>Conseguíamos una estabilidad con los datos del paciente 9 de [1] si el factor de crecimiento del tumor <math>a</math> era suficientemente bajo o el factor <math>c</math> de la muerte de células tumorales por células NK era suficientemente elevado.</p>
--	--

Punto (T,N,L)	Valores propios con parámetros del paciente 10 [1] para el Nuevo Modelo
(0,1,0)	0.047, -0.005, -1
(0.01,0.9,0.5)	-54.591, -0.027, -0.159
(15,10,15)	-0.081, -33.815, -17876.414
(1000000,10000,10000)	-541.814, -2257861.662, $-0.119 \times 10^{11}$
(1000,100000,100000)	$-0.119 \times 10^{13}$ , -2258.088, -0.701
(6956.94,0.000012,8679142.18)	-19358.99,-15707.83, -3.93

**Tabla 2.** Representamos los valores propios de varios puntos con los parámetros del paciente 10 [1], hemos usado MapleV para calcularlos (anexo 4) . En el caso de existir otro punto de equilibrio para un número elevado de células tumorales observamos como los valores propios se convierten en negativos. En el punto (0,1,0) hay un valor propio positivo, por tanto cuando hay pocas células tumorales es inestable.

Punto (T,N,L,C)	Valores propios con parámetros del paciente 10 [1] en distintos puntos para el Modelo de De Pillis[1]
(0.01,0.9,0.5,1)	0.0048, -0.026, -54.591, -0.00087
(15,10,15,1)	0.0196, -33.862, -17876.411, -0.00087
(1000000,10000,10000,1)	-541.814, -2257861.660, $-0.119 \times 10^{11}$ , -0.00087
(1000,100000,100000,1)	-0.537, -2258.087, $-0.119 \times 10^{13}$ , -0.00087

**Tabla3. Calculamos los valores propios para el modelo de De Pillis[1] de los mismos puntos que la Tabla 2 . Vemos que el comportamiento es el mismo.**

Tomamos como ejemplo los parámetros del paciente 9 y vimos que  $c > \frac{af\beta}{e\alpha} = 1.36 \times 10^{-6}$

El punto de estabilidad (0,1,0) se transformaba en  $(0, 3.155 \times 10^5, 0)$  al deshacer el cambio de variable, donde  $T = 0$ ,  $N = 3.155 \times 10^5$ ,  $L = 0$ .

Recordamos que habíamos adimensionado teniendo en cuenta el tiempo característico  $m$  y que

$$C_0 = \frac{\alpha}{\beta}; \quad N_0 = \frac{e\alpha}{f\beta}; \quad N = N_0 N^*; \quad C = C_0 C^*$$

Por lo que N estaba multiplicado por en número de linfocitos circulantes  $C_0 = \frac{\alpha}{\beta} = 0.625 \times 10^{11}$  que considerábamos constante.

Sabíamos que había otro punto de equilibrio distinto de cero y con valores positivos para que tuviera sentido biológico. Lo calculamos con MapleV en el anexo 4.

$$T^* = 6956.947, \quad N^* = 0.0000121, \quad L^* = 8679142.187$$

La solución era obtenida con el sistema adimensional. Tuvimos en cuenta que :

$$T = 0.14 \times 10^6 T^*$$

$$N = 3.16 \times 10^5 N^*$$

$$L = 0.14 \times 10^6 L^*$$

Por lo que la solución dimensional quedó como

$$T = 0.99 \times 10^9, \quad N = 3.80, \quad L = 0.12 \times 10^{13}$$

### 3.2 Análisis de bifurcación de los parámetros adimensionales $s$ y $a$

Aunque se podía estudiar por separado la variación de cada parámetro, vimos el caso particular del parámetro  $s$ , es decir, el parámetro adimensional  $s^*$  de la ecuación (31), que valora la relación entre células tumorales y linfocitos, y afecta al número de células tumorales eliminadas por los linfocitos CD8 + T. El parámetro  $s$  lo estudiamos gráficamente.

También estudiamos la variación del parámetro  $a$ . En este caso lo hicimos con simulaciones numéricas. Vimos de esta forma que se puede calcular la bifurcación con varios métodos.

Estudiamos el parámetro  $s$  partiendo de las ecuaciones (48) a (51).

Despejamos  $N$  en (49) y la sustituimos en (48) y despejamos  $D$

$$D = a - abT - \frac{fc}{f + pT}$$

Como en (51) tengo que

$$D = d \left( 1 - \exp \left( -\frac{(L)^2}{s(T)^2} \right) \right)$$

Por igualación de las  $D$  y despejando obtuvimos

$$L(T) = T \sqrt{-s \ln(d(f + pT) - (f + pT)(a - abT) + fc) + s \ln(d(f + pT))} \quad (52)$$

Por otro lado teníamos  $(uf) L^2 + [(f + pT)(1 - T)] L - (f + pT)r_c T = 0$

Es una ecuación de segundo grado donde

$$a = uf$$

$$b = (f + pT)(1 - T)$$

$$c = -(f + pT)r_c T$$

Dejamos todo en función de  $T$  y aplicamos la fórmula de la ecuación de segundo grado. Calculamos  $L$

$$L(T) = \frac{(f+pT)(T-1) \pm \sqrt{((f+pT)(1-T))^2 + 4uf(f+pT)r_c T}}{2uf} \quad (53)$$

Nombramos las funciones siguientes

$$g_1(T) = T \sqrt{-s \ln(d(f + pT) - (f + pT)(a - abT) + fc) + s \ln(d(f + pT))} \quad (54)$$

$$g_2(T) = -T \sqrt{-s \ln(d(f + pT) - (f + pT)(a - abT) + fc) + s \ln(d(f + pT))} \quad (55)$$

$$g_3(T) = \frac{(f+pT)(T-1) + \sqrt{((f+pT)(1-T))^2 + 4uf(f+pT)r_c T}}{2uf} \quad (56)$$

$$g_4(T) = \frac{(f+pT)(T-1) - \sqrt{((f+pT)(1-T))^2 + 4uf(f+pT)r_c T}}{2uf} \quad (57)$$

Como el radicando es siempre positivo tenemos dos soluciones.

Tomamos dos conjuntos con isoclinas nulas y calculamos la intersección.

$$Iso1 = \{T = 0\} \cup \{(T, N, L)/L = g_1(T)\} \cup \{(T, N, L)/L = g_2(T)\}$$

$$Iso2 = \{(T, N, L)/L = g_3(T)\} \cup \{(T, N, L)/L = g_4(T)\}$$

Se puede estudiar gráficamente cuando los estudios analíticos se complican, teniendo solo en cuenta el primer cuadrante para que tenga sentido biológico. Para que se cortaran las dos nulclinas debemos variar la pendiente de la recta  $g_1(T)$ . Las dos nulclinas pueden cortarse variando el parámetro  $s$  en la ecuación (54), como se ve en la Figura 8.

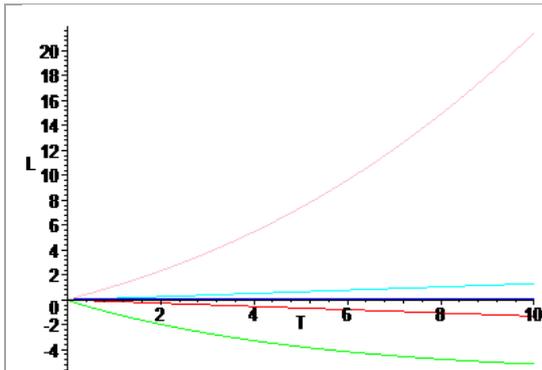


Figura 7: Representación gráfica de las isoclinas iguales a cero La función *Iso1* está representada por las líneas azul, cian y roja, y la función *Iso2* está representada por la línea rosa y verde. En esta gráfica sólo tenemos el punto (0,0) inestable

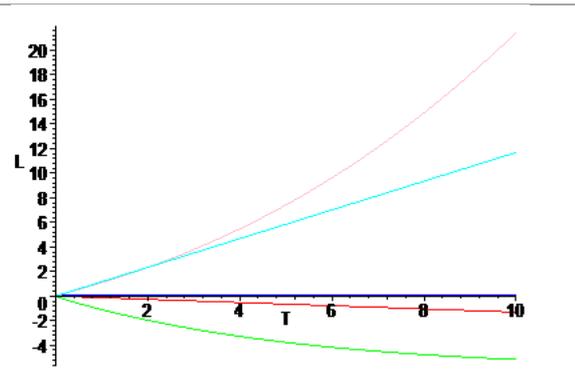


Figura 8: Representación gráfica de las isoclinas iguales a cero (anexo3). El parámetro *s* lo aumentamos 80 veces. Aquí la función *Iso1* está representada por las líneas  $\{T=0\}$  azul,  $g_1(T)$  cian y  $g_2(T)$  roja, y la función *Iso2* está representada por las líneas rosa  $g_3(T)$  y verde  $g_4(T)$ . El punto de corte de  $g_1(T)$  con  $g_3(T)$  es un punto silla.

Si lo estudiamos de forma analítica debíamos dejar una sola ecuación en el plano LT. Al despejar L en función de T se obtuvo:

$$L(T) = (uf \left[ T^2(-s \ln(d(f + pT) - (f + pT)(a - abT) + fc) + s \ln(d(f + pT))) \right] + [(f + pT)(1 - T)] \left( T \sqrt{-s \ln(d(f + pT) - (f + pT)(a - abT) + fc) + s \ln(d(f + pT))} \right) - (f + pT) r_c T) / (f + pT)$$

Se puede variar los parámetros para hacer un análisis de la bifurcación. Si se representa gráficamente la función  $L(T)$ , los puntos de bifurcación son los puntos de corte con el eje de abscisas.

Otra forma de analizar la bifurcación es con simulaciones numéricas utilizando los parámetros de [1]. En la simulación de la Figura 9 estudiamos la estabilidad del parámetro adimensional  $a^* = \frac{a}{m}$

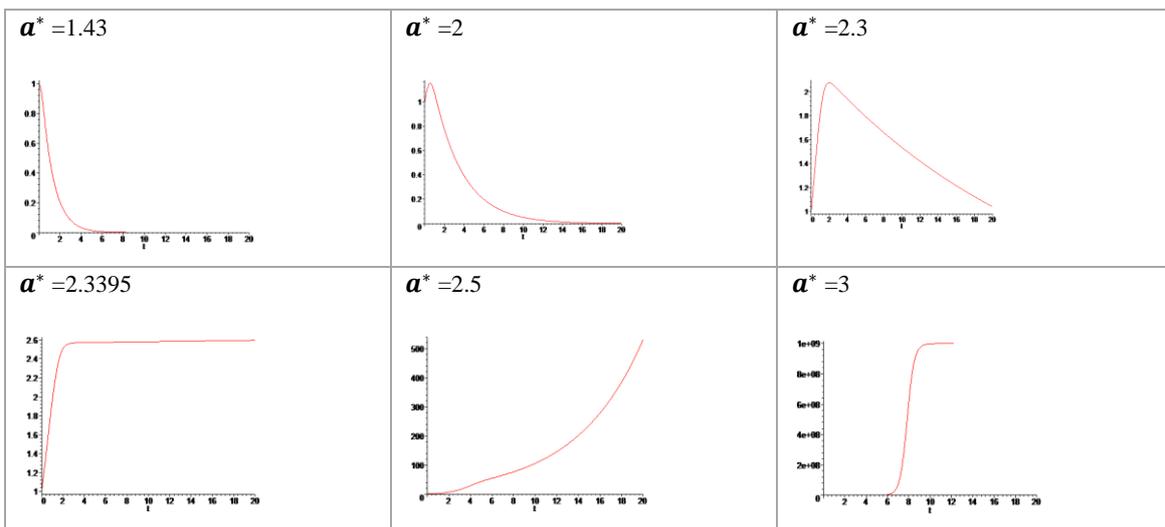


Figura 9. Calculamos la bifurcación del parámetro  $a^* = \frac{a}{m}$ , usando Maple V y el Nuevo Modelo, para los parámetros de De Pillis [1] del paciente 9 con las condiciones iniciales  $T(0)=1, N(0)=3 \times 10^5, L(0)=1$ , es decir, cerca del punto de equilibrio. Siendo la abscisa el tiempo  $t$  en días y la ordenada el número de células tumorales  $T$ . Vimos como variaba el comportamiento del tumor para pocas células tumorales al variar el parámetro  $a^*$ . Este parámetro  $a^*$  es el factor de crecimiento tumoral. El valor de  $a^* = 2.3395$  ocasiona la bifurcación

Si estudiábamos por separado cada parámetro podíamos analizar a partir de qué valor se transformaba en un punto estable. El estudio de esta variación de parámetros es complejo ya que el número de variaciones es muy elevado. En el artículo [1] aparece el ajuste de algunos parámetros.

Valor del parámetro- paciente 10	Condición de estabilidad
$a=0.43078$	$a < 4 \times 10^{-5}$
$c=6.41 \times 10^{-11}$	$c > 7 \times 10^{-7}$
$e=1.24 \times 10^{-11}$	$e > 4 \times 10^{-3}$
$f=0.0412$	$f < 4 \times 10^{-4}$
$\alpha=7.5 \times 10^8$	$\alpha > 7.5 \times 10^{12}$
$\beta=1.2 \times 10^{-6}$	$\beta < 1.2 \times 10^{-6}$

**Tabla 4- Tomada del artículo [1] donde se calculó con variación de parámetros los valores que generan estabilidad.**

#### 4 La inmunoterapia y la quimioterapia cambian la estabilidad

El sistema adimensional con quimioterapia e inmunoterapia, con el mismo cambio de variables del apartado 2.1, tiene la forma:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - \frac{1}{m}K_T(1 - e^{-M})T \quad (59)$$

$$\frac{dN}{dt} = f(1 - N) - pNT - \frac{1}{m}K_N(1 - e^{-M})N \quad (60)$$

$$\frac{dL}{dt} = -L - LT + r_cT - uN(L)^2 - \frac{1}{m}K_L(1 - e^{-M})L + \frac{1}{m} \frac{p_I L I}{g_I + I} + \frac{1}{m} v_L(t) \quad (61)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t) \quad (62)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + v_I(t) \quad (63)$$

$$D = d \left( 1 - \exp \left( -\frac{(L)^2}{s(T)^2} \right) \right) \quad (64)$$

Vimos como el signo de los valores propios del Jacobiano del nuevo sistema de EDO estaba influenciado por la quimioterapia e inmunoterapia.

$J_1$  era el Jacobiano del sistema adimensional sin inmunoterapia ni quimioterapia como vimos anteriormente.

Para  $T \neq 0$  podían aparecer diversos tipos de soluciones, nodos estables, nodos inestables, espirales estables, espirales inestables y solución oscilatoria. En la Tabla 2 aparecían algunos ejemplos de valores.

$$J_1 = \begin{bmatrix} a - 2abT - cN - \left( \frac{\partial}{\partial T} D \right) T - D & -cT & -T \left( \frac{\partial}{\partial L} D \right) \\ -pN & -f - pT & 0 \\ r_c - L & -u & -1 - T - 2uNL \end{bmatrix}$$

Para  $T = 0$ , como D también es cero, teníamos el Jacobiano

$$J_1 = \begin{bmatrix} a - cN & 0 & 0 \\ -pN & -f & 0 \\ r_C - L & -u & -1 - 2uNL \end{bmatrix}$$

La matriz era triangular superior, por tanto diagonalizable y no tenía valores propios complejos, por lo que no había soluciones oscilatorias.

Para  $T \neq 0$  En la Tabla 2 aparecían algunos ejemplos de valores.

(0.01,1,0.01)	-0.024+0.0265 i, -0.024-0.026 i, -2.194
(0.01,1,0.5)	-60.545, -0.027, -0.159
(0.1,1,0.1)	-0.123+0.020 i, -0.1226115873-0.020 i, -13.00754168, -10.
(0.1,1,0.001,1)	0.046, -1.218, -0.230, -10.
(6956.9471, 0.0000120, 8679142.187)	-19358.993, -15707.828, -3.929 (éste es el otro punto de equilibrio)

**Tabla5. Comportamiento cerca de los puntos de equilibrio realizado con Maple V para paciente 10[1]**

#### 4.1 Tratamiento con solo quimioterapia

Es este apartado observamos como al introducir el tratamiento de quimioterapia ocasionaba que la estabilidad se alterara.

Si consideramos el control  $v_M(t) = V_M = cte$  como constante, se cumplía que  $M = \frac{V_M}{\gamma}$

Para  $T=0$  como  $D = 0$  tomamos cualquier derivada de  $D$  como 0,

Para el caso de  $T=0$ , como el punto de equilibrio era  $(T,N,L)=(0,1,0)$  obtuvimos el Jacobiano

$$J_2 = \begin{bmatrix} a - cN - \frac{1}{m}K_T \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right) & 0 & 0 & 0 \\ -pN & -f - \frac{1}{m}K_N \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right) & 0 & \frac{1}{m}N K_N e^{-\frac{V_M}{\gamma}} \\ r_C - L & -uL^2 & -1 - 2uNL - \frac{1}{m}K_L \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right) & \frac{1}{m}K_L e^{-\frac{V_M}{\gamma}}L \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Los valores propios  $e_1, e_2, e_3, e_4$ , eran los elementos de la diagonal principal

$$e_1 = a - c - \frac{1}{m}K_T \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right)$$

$$e_2 = -f - \frac{1}{m}K_N \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right)$$

$$e_3 = -1 - 2uL - \frac{1}{m}K_L \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right)$$

$$e_4 = -\gamma$$

Al tomar  $v_M(t) = cte$  la estabilidad consistía en conseguir que  $-c - \frac{1}{m}K_T \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right)$  fuese mayor que  $a$ . Ya que era el único término positivo. El factor de crecimiento tumoral era decisivo para el caso de valores cerca del equilibrio. Y la aplicación de quimioterapia favorecía que  $e_1$  se hiciese más negativo contrarrestando el crecimiento tumoral.

Cuando no se suministraba quimioterapia era  $V_M = 0$ . Se debía cumplir que  $a - c < 0$  en el punto de equilibrio  $(T, N, L, M) = (0, 1, 0, 0)$  como vimos en el apartado anterior y con los parámetro de [1] del anexo 7 no se cumplía. Era una solución realista. Ya que el sistema inmune del paciente con cáncer es incapaz de controlar por sí solo el tumor y eliminarlo a partir de un determinado número de células tumorales.

Supusimos que se suministraba quimioterapia con la dosis  $V_M = 1$ , era  $M = \frac{1}{\gamma}$ . Debía cumplirse que  $a - c - \frac{1}{m}K_T \left(1 - e^{-\frac{1}{\gamma}}\right) < 0$ . Sustituimos los parámetros del paciente 9 y 10, y de la Tabla 1 de [1] y obtuvimos los datos siguientes:

	Paciente 9	Paciente 10
$a - c - \frac{1}{m}K_T \left(1 - e^{-\frac{1}{\gamma}}\right)$	$2.11 - 0.00009 - (1/0.2) \times 0.9 \times (1 - \exp(-1/0.9)) = -0.909$	$0.04 - 0.000022 - (1/9 \times 12) \times (1 - \exp(-1/0.9)) = -0.033$

Logramos de esta forma que el autovalor  $e_1$  fuese negativo. Así conseguimos que fuese estable la situación de cero células tumorales. El tumor conseguía desaparecer cuando era pequeño con la ayuda de la quimioterapia.

Para el caso de  $T \neq 0$

Con el tipo de matriz que se obtuvo con el Jacobiano, los valores propios ya no eran los elementos de la diagonal principal (ver anexo 6)

El Jacobiano quedaba de la forma:

$$J_3 = \begin{pmatrix} a - 2abT - cN - T\left(\frac{\partial}{\partial T}D\right) - D - \frac{1}{m}K_T \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right) & -cT & -T\left(\frac{\partial}{\partial L}D\right) & \frac{1}{m}K_T e^{-\frac{V_M}{\gamma}} T \\ -pN & -f - pT - \frac{1}{m}K_N \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right) & 0 & \frac{1}{m}N K_N e^{-\frac{V_M}{\gamma}} \\ r_C - L & -uL^2 & -1 - T - 2uNL - \frac{1}{m}K_L \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right) & \frac{1}{m}K_L e^{-\frac{V_M}{\gamma}} L \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix}$$

Ya habíamos calculado con Maple V la solución:

$$T^* = 6956.947, \quad N^* = 0.000012, \quad L^* = 8679142.187$$

Calculamos con Maple V los valores propios del punto  $(6956.947, 0.000012, 8679142.187)$  Obtuvimos cuando no había dosis  $V_M = 0$  que

$$e_1 = -19358.993, \quad e_2 = -15707.828, \quad e_3 = -3.929$$

El punto es estable. Significa que llegaba un momento que el tumor no podía crecer más. Y se mantenía estable con un elevado número de células tumorales. En ese punto de estabilidad el punto correspondiente

dimensional era  $T = 0.99 \times 10^9$ ,  $N = 3.80$ ,  $L = 0.12 \times 10^{13}$ . Nos indicaba que las células NK estaban al mínimo. El organismo estaba en situación no sostenible y moría.

Calculamos para el caso  $V_M \neq 0$

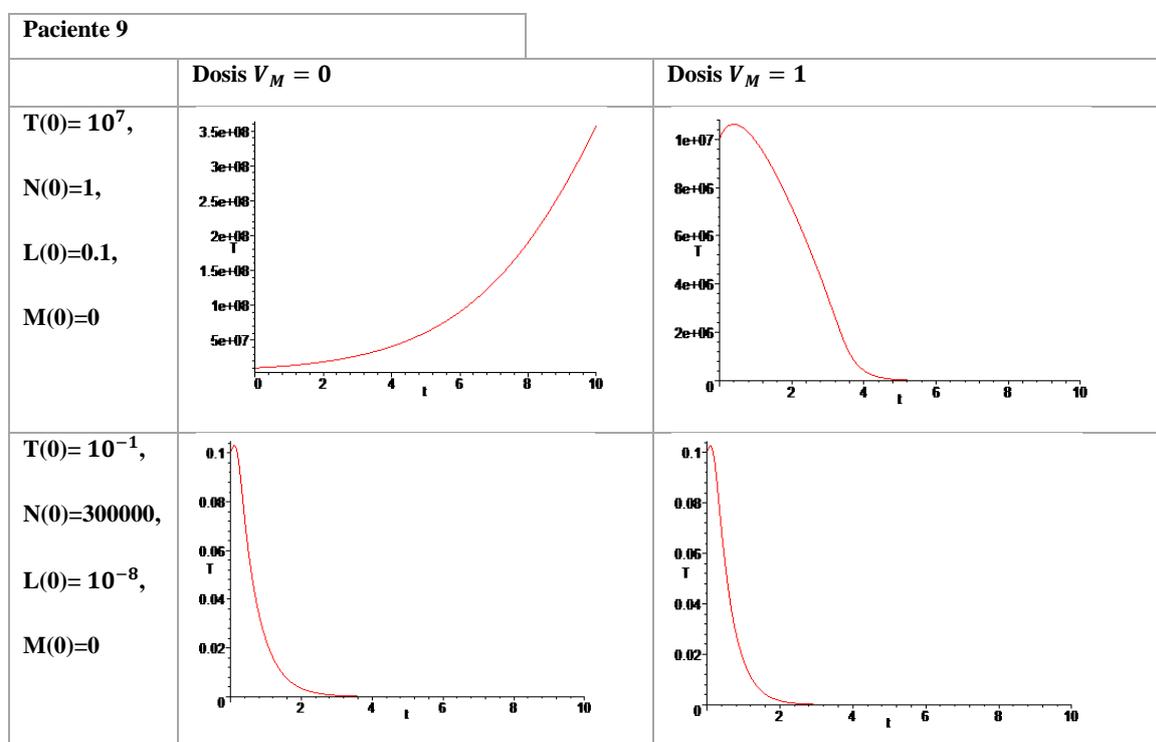
Observamos un hecho importante. En las simulaciones vimos que al aumentar la dosis cerca del estado de equilibrio no se conseguía que se hiciese inestable. Es decir, la quimioterapia no era efectiva cuando el número de células tumorales superaba  $10^9$ .

$(T^*, N^*, L^*, M)$	valores propios( $e_1, e_2, e_3, e_4$ )
(6956.9471, 0.0000120, 8679142.187, 1/0.9)	-19358.993, -15707.828, -3.929, -0.900
(10,1,1,1/0.9)	0.043, -22.579, -130.071, -0.900
(100,1,1,1/0.9)	-0.0069, -225.792, -220.069, -0.900
(1000,1,1,1/0.9)	-0.495, -2257.866, -1120.069, -0.900

**Tabla 6. Comportamiento cerca de los puntos de equilibrio realizado con Maple V para paciente 10[1]**

Para  $T^*=10$  en la simulación se obtuvieron valores propios positivos ocasionando un punto inestable, como  $T = 0.143 \times 10^6 T^*$  tenemos  $T = 1.43 \times 10^6$

Los tumores muy grandes no conseguían desaparecer con sólo la quimioterapia. Y había situaciones a partir de un elevado número de células tumorales en que el organismo entraba en crisis al eliminarse las células NK o las células CD8+T. Para hacer más fuerte la quimioterapia se deben realizar ciclos. Antes de que el organismo entre en una situación crítica se para el tratamiento para que se recupere y a continuación se aplica otra dosis.



**Figura 10 . Simulación realizada con MapleV con paciente 9 de [1]. Siendo la abscisa el tiempo  $t$  en días y la ordenada el número de células tumorales  $T$ . Las figuras superiores representan cuando hay un número elevado de células. Las figuras inferiores representan cerca del punto de equilibrio  $T=0$ . Se observa como al usar una dosis de quimioterapia el sistema evoluciona a la eliminación del tumor**

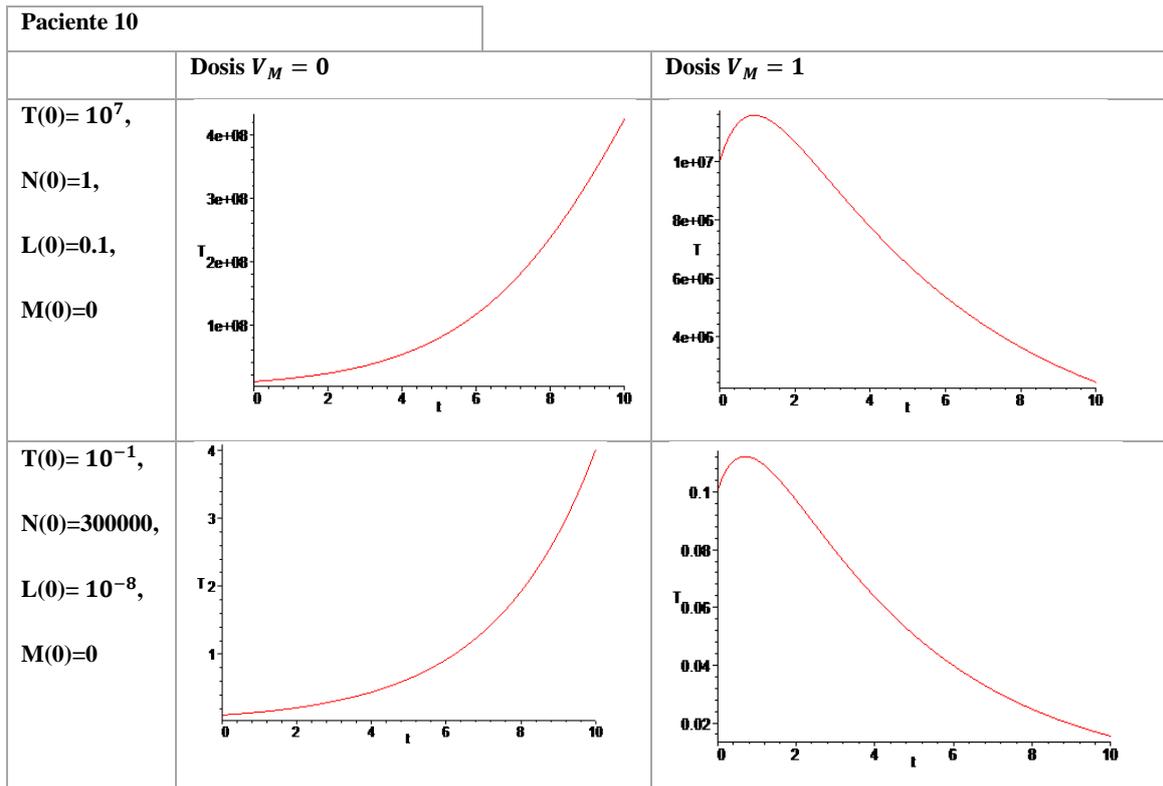


Figura 11 . Simulación realizada con MapleV con paciente 10 de [1]. Siendo la abscisa el tiempo  $t$  en días y la ordenada el número de células tumorales  $T$ . Las figuras superiores representan cuando hay un número elevado de células. Las figuras inferiores representan cerca del punto de equilibrio  $T=0$ . Se observa como al usar una dosis de quimioterapia el sistema evoluciona a la eliminación del tumor.

## 4.2. Tratamiento con solo inmunoterapia

Para el caso de  $T=0$ , el punto de equilibrio era  $(T,N,L) = (0,1,0)$ . Tomando  $v_I(t) = v_I = \text{cte}$  será  $I = \frac{v_I}{\mu_I}$ . Tuvimos en cuenta el caso en que había un flujo constante  $v_L(t)$  por lo que  $\frac{\partial}{\partial L} v_L(t) = 0$ . Obtuvimos el Jacobiano

$$J_3 = \begin{pmatrix} a - c & 0 & 0 & 0 \\ -p & -f & 0 & 0 \\ r_C & 0 & -1 + \frac{1}{m} \frac{p_I I}{g_I + I} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_I \end{pmatrix}$$

Este tipo de matriz tenía los valores propios  $e_1, e_2, e_3, e_4$  en su diagonal principal, por lo que

$$e_1 = a - c$$

$$e_2 = -f$$

$$e_3 = -1 + \frac{1}{m} \frac{p_I \frac{v_I}{\mu_I}}{g_I + \frac{v_I}{\mu_I}}$$

$$e_4 = -\mu_I$$

Por lo que la estabilidad del sistema en el punto de equilibrio (0,1,0) no dependía solo del factor de crecimiento tumoral  $a$  sino también de  $\frac{1}{m} \frac{p_I v_I}{g_I + \frac{v_I}{\mu_I}}$ . Es decir, dependía también de la cantidad de IL-2 administrada.

Aunque en el punto  $T=0$  seguía teniendo importancia decisiva que fuese  $c > a$ . La inmunoterapia parecía favorecer que el punto fuese inestable. No tenía sentido aplicar la inmunoterapia cuando no había células tumorales o existían pocas. No es cierto que favorecer el sistema inmune ocasionaba que creciese el tumor. Al aplicar los parámetros del artículo [1] (anexo7), el valor de  $p_I = 0.125$ ,  $g_I = 2 \times 10^7$ ,  $\mu_I = 1$ , el valor de  $m = 0.204$  para el paciente 9 y  $m = 9.12$  para el paciente 10, y la dosis  $v_I$  con valores de 0 a 100, el valor máximo de  $\frac{1}{m} \frac{p_I v_I}{g_I + \frac{v_I}{\mu_I}}$  es  $0.3124 \times 10^{-5}$ . Con lo cual  $e_3$  es negativo.

Las soluciones en este punto de equilibrio no podían ser oscilatorias al no haber soluciones complejas, sino o estables o inestables. Para los valores de los parámetros del artículo [1] el punto es inestable.

Para el caso de  $T \neq 0$ , tomando  $v_I(t) = v_I = \text{cte}$ , será  $I = \frac{v_I}{\mu_I}$ . Tuvimos en cuenta el caso en que había un flujo constante  $v_L(t)$  por lo que  $\frac{\partial}{\partial L} v_L(t) = 0$ .

Estudiamos el Jacobiano  $J_3$  del sistema adimensional añadiendo la inmunoterapia.

$$J_4 = \begin{pmatrix} a - 2abT - cN - T\left(\frac{\partial}{\partial T} D\right) - D & -cT & -T\left(\frac{\partial}{\partial L} D\right) & 0 \\ -pN & -f - pT & 0 & 0 \\ r_C - L & -uL^2 & -1 - T - 2uNL + \frac{1}{m} \frac{p_I I}{g_I + I} & \frac{1}{m} \frac{p_I L(g_I + I) - p_I L}{(g_I + I)^2} \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_I \end{pmatrix}$$

En este caso los valores propios no eran los elementos de la diagonal principal (anexo 6). Se podía obtener nodos estables, inestables, espiral estable, espiral inestable y oscilatoria, según las condiciones iniciales.

Usamos simulaciones numéricas con Maple V (Figura 12 y Figura 13). Aplicamos un método iterativo manual similar al método de la bisección para obtener el valor que ocasionaba el cambio en la gráfica. Observamos que la inmunoterapia era efectiva cuando las condiciones iniciales del tamaño del tumor son determinantes para que evolucionara a un crecimiento descontrolado.

En nuestro caso el tamaño crítico del tumor para el paciente 9 era de  $6.202 \times 10^6$  con las condiciones iniciales de  $N(0) = 10^5$ ,  $L(0) = 10^5$ ,  $In(0) = 1$ . Y para el paciente 10 era de  $5.7 \times 10^4$  células tumorales con las condiciones iniciales  $N(0) = 10^5$ ,  $L(0) = 10^5$ ,  $In(0) = 1$ . Aquí si funcionaba la inmunoterapia. La inmunoterapia no era efectiva en casos de un número mucho mayor de células, y dependía del paciente.

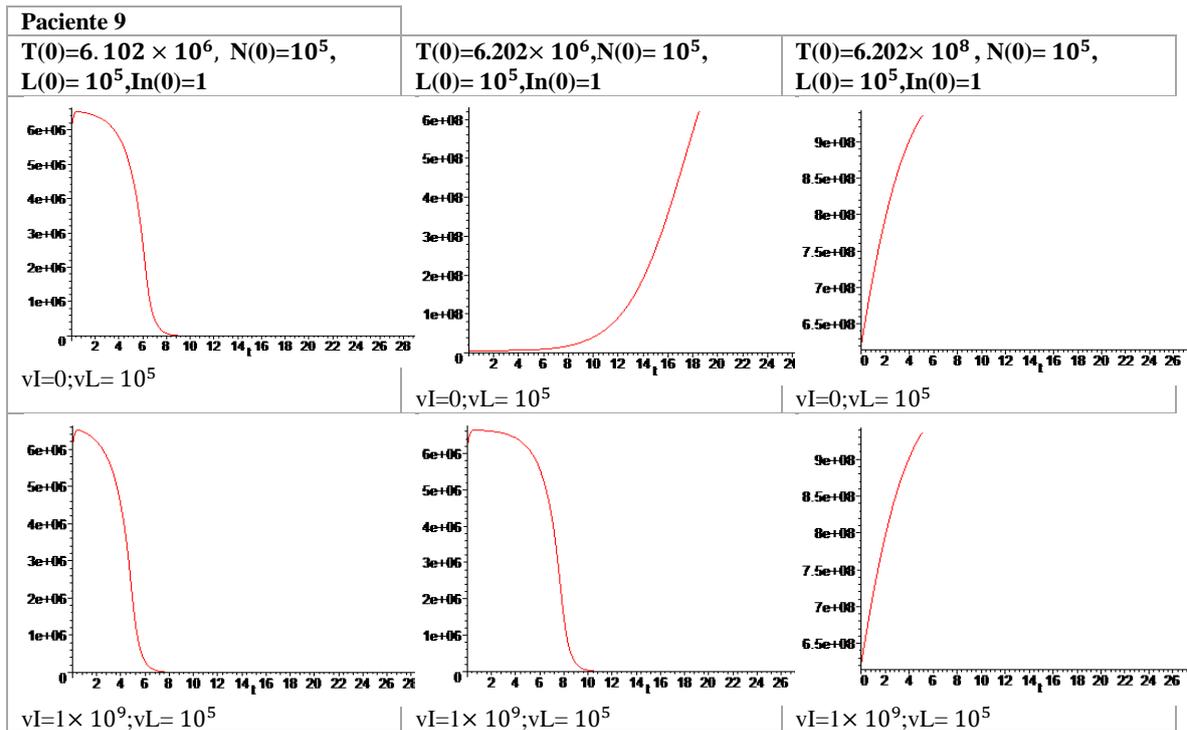


Figura 12. Observamos con una simulación de MapleV (paciente 9) que al variar las condiciones iniciales del tamaño del tumor evoluciona de forma distinta. Siendo la abscisa el tiempo  $t$  en días y la ordenada el número de células tumorales  $T$ . Es en este caso cuando es efectiva la inmunoterapia.

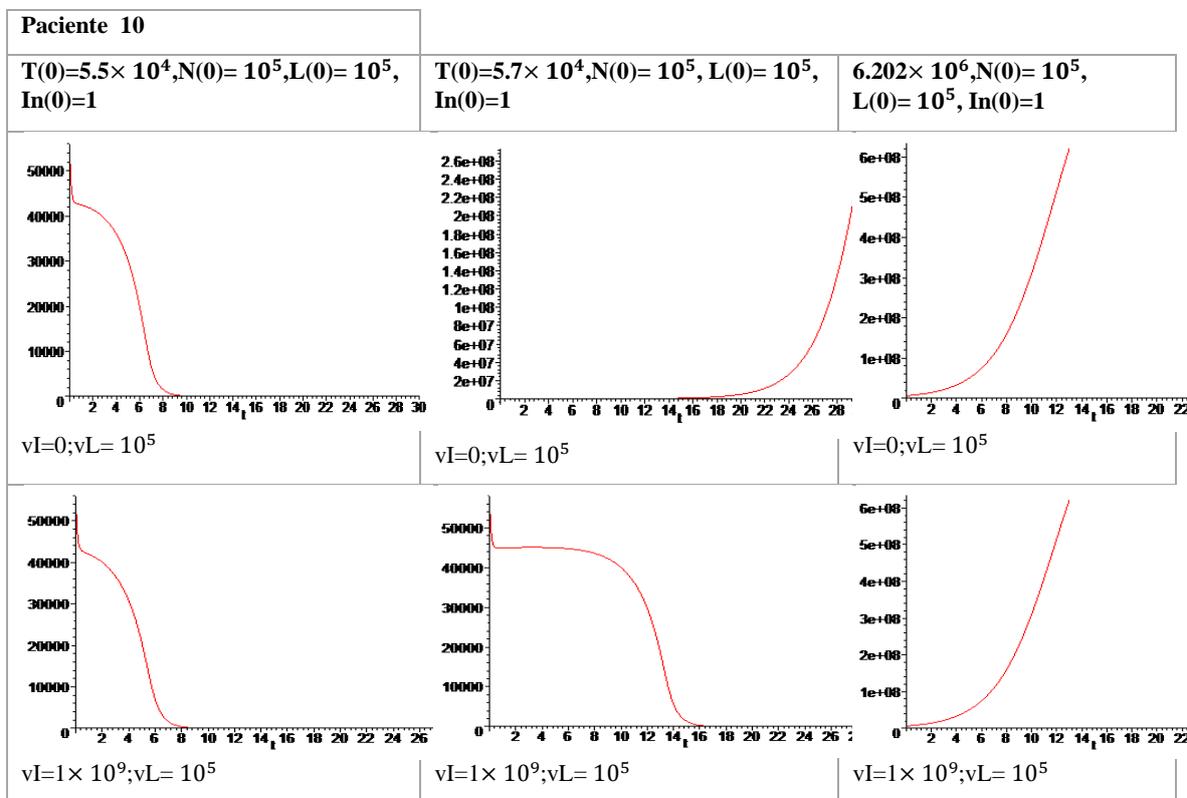


Figura 13. Observamos con una simulación de MapleV (paciente 10) que al variar las condiciones iniciales del tamaño del tumor evoluciona de forma distinta. Es en este caso cuando es efectiva la inmunoterapia. Siendo la abscisa el tiempo  $t$  en días y la ordenada el número de células tumorales  $T$ .

### 4.3 Tratamiento con inmunoterapia y quimioterapia

Para  $T=0$  tomamos  $D$  como 0

$$J_2 = \begin{pmatrix} a - cN - \frac{1}{m}K_T(1 - e^{-M}) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -pN & -f - \frac{1}{m}K_N(1 - e^{-M}) & 0 & \frac{1}{m}N K_N e^{-M} & 0 \\ r_c - L & -uL^2 & -1 - T - 2uNL + \frac{1}{m}\frac{pI}{g_I+I} - \frac{1}{m}K_L(1 - e^{-M}) + \left(\frac{\partial}{\partial L}v_L(t)\right) & K_L e^{-M} \frac{1}{m}L & \frac{1}{m}\frac{pI L(g_I+I) - pI L}{(g_I+I)^2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma + \left(\frac{\partial}{\partial M}v_M(t)\right) \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_I + \left(\frac{\partial}{\partial I}v_I(t)\right) \end{pmatrix}$$

Consideramos el control  $v_M(t) = V_M = cte$  como constante. En el caso de un punto fijo se cumplía que  $M = \frac{V_M}{\gamma}$ . Tomando  $v_I(t) = v_I = cte$ , será  $I = \frac{v_I}{\mu_I}$ . Tuvimos en cuenta el caso en que había un flujo constante  $v_L(t)$  por lo que  $\frac{\partial}{\partial L}v_L(t) = 0$  para el punto de equilibrio  $(0,1,0)$

Los valores propios  $e_1, e_2, e_3, e_4, e_5$  eran los elementos de la diagonal principal.

$$e_1 = a - c - \frac{1}{m}K_T \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right)$$

$$e_2 = -f - \frac{1}{m}K_N \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right)$$

$$e_3 = -1 + \frac{1}{m}\frac{pI \mu_I}{g_I + \frac{v_I}{\mu_I}} - \frac{1}{m}K_L \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right)$$

$$e_4 = -\gamma$$

$$e_5 = -\mu_I$$

Para que en  $T=0$  hubiese un punto de equilibrio estable debían ser todos los autovalores negativos.

$$a - c - \frac{1}{m}K_T \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right) < 0 \quad \text{y} \quad -1 + \frac{1}{m}\frac{pI \mu_I}{g_I + \frac{v_I}{\mu_I}} - \frac{1}{m}K_L \left(1 - e^{-\frac{V_M}{\gamma}}\right) < 0$$

Como vimos en los apartados 4.1 y 4.2, en el punto de equilibrio  $(0,1,0)$  solo afectaba el tratamiento de quimioterapia. Observamos el nuevo Jacobiano y vimos que la matriz era diagonalizable. Por lo que sólo obtenemos nodos estables o inestables, y al no poder obtener valores propios complejos no tenemos soluciones oscilatorias ni espirales estables o inestables.

Para el caso de  $T \neq 0$  pudimos obtener resultados en los que la matriz no era diagonalizable y que tenían soluciones complejas. Por lo que podíamos encontrar alguna solución que se comporte de forma oscilatoria, variando las dosis de quimioterapia y inmunoterapia.

Realizando simulaciones con MapleV observamos la estabilidad de algunos puntos.

Tipo de solución	$(T,N,L,M,I)$	valores propios
espiral estable	(0.01,1,0.01,1,1)	-0.0245+0.0265 i, -0.0245-0.0265i, -2.194359495, -0.900, -10.
nodo estable	(0.01,1,0.5,1,1)	-60.548, -0.027, -0.159, -0.900, -10.
espiral estable	(0.1,1,0.1,1,1)	-0.123 + 0.020 i, -0.123 - 0.020 i, -13.008, -0.900, -10.
nodo inestable	(0.1,1,0.001,1,1)	0.0464, -1.218, -0.230, -0.900, -10.

**Tabla 7. Simulaciones con Maple V, con parámetros de paciente 10 de [1] y Nuevo Modelo**

## Conclusiones

Hemos obtenido un nuevo modelo para representar la interacción de las células cancerígenas con las células inmunes del cuerpo humano y las células NK. Observamos un comportamiento idéntico al comparar el nuevo modelo con el modelo de De Pillis [1] usando los datos experimentales del artículo [1] para los paciente 9 y 10. Hemos visto que representando las soluciones de los dos sistemas en un eje de coordenadas tiene la forma de la recta  $y=x$ . Calculando los valores propios de los dos sistemas observamos que mantienen la misma estabilidad. Comprobamos que el tiempo computacional del nuevo modelo es diez veces más rápido para algunas condiciones iniciales al realizar las simulaciones con Maple V.

Se ha verificado la importancia de la quimioterapia y la inmunoterapia para cambiar la estabilidad del sistema y de esta forma acabar con las células tumorales. Si no aplicamos ningún tratamiento el punto de equilibrio para células tumorales cercanas a cero es inestable. Esto indica que hay situaciones en que el sistema inmune por sí solo no consigue eliminar todas las células tumorales pudiendo crecer de nuevo el tumor. En cambio el punto de equilibrio obtenido cuando hay un número elevado de células tumorales es estable. Esto significa que el sistema inmunitario por sí solo no conseguirá que remita un tumor grande. Hemos obtenido soluciones cercanas al punto de equilibrio de cero células tumorales con comportamiento estable, inestable y oscilatorio.

El uso de la quimioterapia consigue favorecer la desaparición del tumor evitando que crezca cuando hay pocas células tumorales. La quimioterapia cuando hay un elevado número de células tumorales es efectiva siempre que no sea demasiado alto. Por esta razón se realiza el protocolo médico de la extirpación del tumor con cirugía antes de aplicar la quimioterapia. De esta forma la quimioterapia llamada *adyuvante* eliminaría las células tumorales restantes o los tumores pequeños de menos de  $10^9$  células tumorales, evitando así que el tumor vuelva a reproducirse. La quimioterapia usada cuando hay un elevado número de células tumorales mayores de  $10^9$  consigue reducir temporalmente el tamaño del tumor. Pero el tumor volverá a crecer si se deja el tratamiento. La aplicación de la quimioterapia en estos casos es útil para reducir el tamaño del tumor antes de la extirpación. Y es conocida como tratamiento *neoadyuvante*.

En cambio la inmunoterapia consigue desestabilizar los puntos de equilibrio. Cuando hay células tumorales escasas, vimos que no afectaba la inmunoterapia, ya que con los parámetros del artículo [1] no conseguía hacer positivo el valor propio. En situaciones reales la inmunoterapia si consigue eliminar las células tumorales cuando hay pocas. Este punto significa que el modelo es mejorable. Pero nuestro interés recae cuando hay un número mayor de células tumorales. Cuando el número de células tumorales era demasiado alto vimos en las simulaciones que tampoco era efectiva. En nuestras simulaciones se desestabilizaba el sistema cuando el tamaño del tumor era de  $6.202 \times 10^6$  para el paciente 9 y de  $5.7 \times 10^4$  células tumorales para el paciente 10. Por lo que el tamaño del tumor donde es efectiva la inmunoterapia depende del paciente. En esta situación una pequeña variación es determinante.

Un tratamiento conjunto de quimioterapia e inmunoterapia efectivo consistirá en reducir el tamaño del tumor a  $6.202 \times 10^6$  (paciente 9) células tumorales con la quimioterapia y aplicar a continuación inmunoterapia para conseguir eliminarlo totalmente. Esta combinación sería menos dañina al necesitar un número menor de ciclos de quimioterapia. Consiguiendo que en menos tiempo se reduzcan las células tumorales. Como no es posible medir las células tumorales y el tamaño de  $6.202 \times 10^6$  células tumorales no es detectable añadiremos inmunoterapia entre cada ciclo de quimioterapia.

Cuando se aplica la quimioterapia y la inmunoterapia tanto de forma conjunta como separada en valores elevados de células tumorales se puede obtener diversas situaciones cambiando las condiciones iniciales y las dosis. Incluso podemos obtener soluciones oscilatorias donde el tumor se mantendría a raya sin llegar a ser eliminado.

### Agradecimientos:

Agradecimientos a Daniel Rodríguez Pérez y José Carlos Antoranz Callejo del Departamento de Física Matemática de la UNED, Madrid, España por sus sugerencias y aportaciones bibliográficas.

### Referencias:

- [1] L. G. de Pillis et al. Mixed Immunotherapy and Chemotherapy of Tumors: Modeling, Applications and Biological Interpretations. Preprint submitted to Elsevier Science 26 May (2005)  
[https://www.math.hmc.edu/~depillis/REPRINTS/ODEreport\\_JournalVersion.pdf](https://www.math.hmc.edu/~depillis/REPRINTS/ODEreport_JournalVersion.pdf) (14/08/2015)
- [2] J.D. Farrar et al. A regulatory role for CD8+ T cells and IFN-gamma in establishing and maintaining the tumor-dormant state, *J. Immunol. Cancer dormancy*. VII. (1999)  
<http://www.jimmunol.org/content/162/5/2842.long> (14/08/2015)
- [3] K. J. O'Byrne et al. The relationship between angiogenesis and the immune response in carcinogenesis and the progression of malignant disease. *Eur J Cancer.*, **36**, (2000), 151–169.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741273> (14/08/2015)
- [4] M. Muller et al. EblacZ tumor dormancy in bone marrow and lymph nodes: active control of proliferating tumor cells by CD8+ immune T cells. *Cancer Res.*, **58(23)**, December (1998), 5439–46.  
[http://www.researchgate.net/publication/13437842\\_EblacZ\\_tumor\\_dormancy\\_in\\_bone\\_marrow\\_and\\_lymph\\_nodes\\_Active\\_control\\_of\\_proliferating\\_tumor\\_cells\\_by\\_CD8\\_immune\\_T\\_cells](http://www.researchgate.net/publication/13437842_EblacZ_tumor_dormancy_in_bone_marrow_and_lymph_nodes_Active_control_of_proliferating_tumor_cells_by_CD8_immune_T_cells) (14/08/2015)
- [5] Mosimann V et al. Patients with AIDS-defining cancers are not universally screened for HIV: a 10-year retrospective analysis of HIV-testing practices in a Swiss university hospital. *HIV Med.* (2014) Nov  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232905/> (14/08/2015)
- [6] Petoumenos K et al. Cancer, immunodeficiency and antiretroviral treatment: results from the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Med* (2013) Feb <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535176/> (14/08/2015)
- [7] O.G. Isaeva and V.A. Osipov Different strategies for cancer treatment: mathematical modeling. Arxiv. October (2008). <http://arxiv.org/ftp/q-bio/papers/0605/0605046.pdf> (14/08/2015)
- [8] D. Kirschner and J.C. Panetta. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. *J Math Biol.*, **37(3)**, September (1998), 235–52.  
[http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/42105/285-37-3-235\\_80370235.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/42105/285-37-3-235_80370235.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (14/08/2015)
- [9] V. Kuznetsov and I. Makalkin. Bifurcation-analysis of mathematical-model of interactions between cytotoxic lymphocytes and tumor-cells – effect of immunological amplification of tumor growth and its connection with other phenomena of oncoimmunology. *Biofizika*, **37(6)**, November-December (1992), 1063–70.
- [10] V. Kuznetsov, I. Makalkin, M. Taylor, and A. Perelson. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, **56(2)**, (1994), 295–321.  
<http://link.springer.com/article/10.1007/BF02460644#page-1> (14/08/2015)
- [11] S. N. Gardner. A mechanistic, predictive model of dose-response curves for cell cycle phase-specific and nonspecific drugs. *Cancer Res.*, **60**, (2000), 1417–1425. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/60/5/1417.full.pdf> (14/08/2015)
- [12] William Chang et al. Analyzing Immunotherapy and Chemotherapy of Tumors through Mathematical Modeling. Harvey Mudd College, Summer (2003)  
<http://www.math.utah.edu/~crowl/research/tumor.pdf> (14/08/2015)
- [13] L.G. de Pillis et al. Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy  
*Computational and Mathematical Methods in Medicine* **Vol. 10**, No. 3, September (2009), 165–184

- <http://www.hindawi.com/journals/cmmm/2009/571494/abs/> (14/08/2015)
- [14] L.G. de Pillis, D.G. Mallet and A. Radunskaya..Spatial tumor-immune modeling Computational and Mathematical Methods in Medicine, **Vol. 7**, No. 2–3, June–September (2006), 159–176  
<http://www.hindawi.com/journals/cmmm/2006/821675/abs/> (14/08/2015)
- [15] L.G. de Pillis and A. Radunskaya. A Mathematical Tumor Model with Immune Resistance and Drug Therapy: an Optimal Control Approach. Journal of Theoretical Medicine. **Vol. 3**, (2001), 79-100.  
<http://www.hindawi.com/journals/cmmm/2001/318436/abs/> (14/08/2015)
- [16] L.G. de Pillis ,A. Radunskaya. A mathematical model of immune response to tumor invasion. 2003 Elsevier Science Ltd. Computational Fluid and Solid Mechanics (2003)  
[http://scholarship.claremont.edu/hmc\\_fac\\_pub/1038/](http://scholarship.claremont.edu/hmc_fac_pub/1038/) (14/08/2015)
- [17] R. P.Araujo and D.L.S.Mcelwain. A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling. doi:10.1016/j.bulm.(2003).11.002  
Bulletin of Mathematical Biology **66**,(2004), 1039–1091.  
[http://www.maths.manchester.ac.uk/~mheil/BioMaths/Handouts/araujo\\_bmb.pdf](http://www.maths.manchester.ac.uk/~mheil/BioMaths/Handouts/araujo_bmb.pdf) (14/08/2015)
- [18] Matías Gonzalo Delgadino .Teoría de Control aplicada a tratamientos de quimioterapia. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina Marzo, (2011)  
<https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/53/15852.pdf?sequence=1> (14/08/2015)
- [19] V. A. Kuznetsov and G. D. Knott. Modeling tumor regrowth and immunotherapy. Math Comput Model., **33**, (2001), 1275–1287.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895717700003149> (14/08/2015)
- [20] O. Sotolongo-Costa, L.M. Molina, D.R. Perez, J.C. Antoranz, and M.C. Reyes. Behavior of tumors under nonstationary therapy. Physica D, **178**, (2003), 242–253. doi:10.1016/S0167 2789(03)00005-8.
- [21] L. G. de Pillis and A. Radunskaya. The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. Math Comput Model., **37**, (2003), 1221–1244.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089571770300133X> (14/08/2015)
- [22] L.G. de Pillis, A. Radunskaya, and C.L. Wiseman. A validated mathematical model of cell-mediated immune responses to tumor invasion and vaccine therapy in mice and humans. Invited Poster, Society of Biological Therapy 17th Annual Meeting, (2003).  
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/17/7950.short> (14/08/2015)
- [23] L.G. de Pillis and A.E. Radunskaya. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. J Theor Med., **3**, (2001), 79–100.  
<http://www.hindawi.com/journals/cmmm/2001/318436/citations/> (14/08/2015)
- [24] L.G. de Pillis and A.E. Radunskaya. Immune response to tumor invasion. In K.J. Bathe, editor, Computational Fluid and Solid Mechanics, **vol 2**, (2003), 1661–1668. M.I.T.  
<https://www.math.hmc.edu/~depillis/REPRINTS/dePillisRadMIT2003.pdf> (14/08/2015)
- [25] Miguel A. Hernández-Urzúa et al . Interleucinas e inmunidad innata. Rev Biomed, **12**,(2001),272-280.  
<http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb011248.pdf> (14/08/2015)
- [26] X Filella et al.Estructura y función de las citoquinas. Elsevier **Vol. 39**. Núm. 02. Enero (2002)  
<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-estructura-funcion-las-citocinas-13026682> (14/08/2015)
- [27] Tortora, Derrickson .Principios de Anatomía y Fisiología. 11° Edición. Editorial Panamericana (2007) (pag 674,680-682)
- [28] Gerda de Vries et al. A Course in Mathematical Biology. Editorial SIAM (2006)
- [29] Santiago Pérez-Cacho García et al .Modelos Matemáticos y Procesos Dinámicos. Universidad de Valladolid (2002)
- [30] J.D.Murray. Mathematical Biology. An Introduction. Springer Verlag-(2002)
- [31] Leah Edelstein-Keshet.Mathematical Models in Biology.Classics In Applied Mathematics. Editorial SIAM (2005)

## ANEXO 1

Estudio de la distancia entre las funciones  $D^* = d \frac{\left(\frac{L^*}{T^*}\right)^\lambda}{s + \left(\frac{L^*}{T^*}\right)^\lambda}$  y  $D = d \left(1 - e^{-\frac{L^2}{sT^2}}\right) T$

```
> D1 := (L, T) -> d * ((L/T) ^ (eL)) / (s + (L/T) ^ (eL)) ;
```

$$D1 := (L, T) \rightarrow \frac{d \left(\frac{L}{T}\right)^{eL}}{s + \left(\frac{L}{T}\right)^{eL}}$$

```
> D2 := (L, T) -> d * (1 - exp(-L(t) ^ 2 / (s * T(t) ^ 2))) ;
```

$$D2 := (L, T) \rightarrow d \left(1 - e^{-\frac{L(t)^2}{s T(t)^2}}\right)$$

```
> dis := (T, L) -> abs((d * ((L/T) ^ (eL)) / (s + (L/T) ^ (eL))) - (d * (1 - exp(-L(t) ^ 2 / (s * T(t) ^ 2)))));
> distan := 0;
```

$$dis := (T, L) \rightarrow \left| \frac{d \left(\frac{L}{T}\right)^{eL}}{s + \left(\frac{L}{T}\right)^{eL}} - d \left(1 - e^{-\frac{L(t)^2}{s T(t)^2}}\right) \right|$$

distan := 0

```
> for T from 0.1 to 1000 by 10 do
> for L from 0 to 1000 by 10 do
> if (dis(T,L) > distan) then distan := dis(T,L)
> fi:
> od:
> od:
> distan;
```

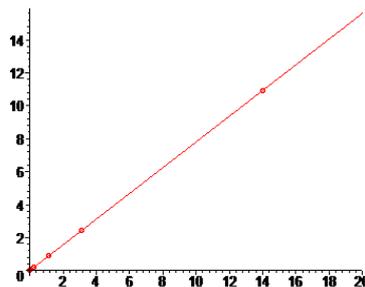
.393249203

## ANEXO 2

Estudio de la distancia del número de células tumorales del sistema de [1] y el Nuevo Sistema. Habría que añadir un factor de corrección de 0.78

La solución de [1] multiplicada por 0.78 nos da la solución del nuevo modelo. O lo que es lo mismo, la solución del modelo nuevo multiplicada por 1.28 nos da la solución de [1].

```
> #####
#####DISTANCIA
DE LAS SOLUCIONES DE MODELO DE PILLIS CON NUEVO MODELO con quimio e
immunoterapia#####
> Lis := [[TsolP9(2.9), TsolN9(2.9)], [TsolP9(6.7), TsolN9(6.7)], [TsolP9(3.9), TsolN9(3.9)], [TsolP9(8), TsolN9(8)
], [TsolP9(3.5), TsolN9(3.5)], [TsolP9(5), TsolN9(5)], [TsolP9(4.5), TsolN9(4.5)]]:###gráficamnete vemos que
coinciden en la recta x=y
> dib1 := plot(Lis, style=point, symbol=circle):
> dib2 := plot(0.78*x, x=0..20):
> display({dib1, dib2}, scaling=constrained); #habria que añadir un factor de corrección de pendiente 0.78
```

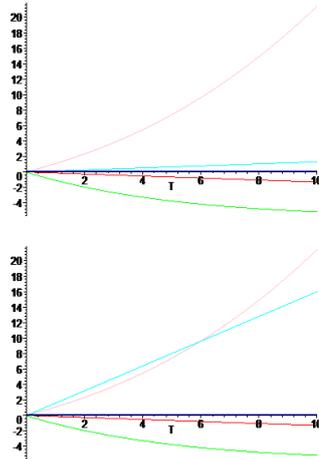




```

> #####Represento las isoclinas con valor nulo para estudiar los puntos de corte
> g1:=plot(T*sqrt(-m9*ln(m8*(m4+m5*T)-(m4+m5*T)*(m1-m1*m2*T)+m4*m3)+m9*ln(m8*(m4+m5*T))),T=0..10,color=cyan):
> g2:=plot(-T*sqrt(-m9*ln(m8*(m4+m5*T)-(m4+m5*T)*(m1-m1*m2*T)+m4*m3)+m9*ln(m8*(m4+m5*T))),T=0..10,color=red):
> g0:=plot(0.09,T=0..10,color=blue):
> g3:=plot((1/(2*m7*m4))*(m4+m5*T)*(T-1)+sqrt((m4+m5*T)*(m4+m5*T)*(1-T)*(1-T)+4*m7*m4*(m4+m5*T)*m6*T)),T=0..10,color=pink):
> g5:=plot(T*sqrt(-150*m9*ln(m8*(m4+m5*T)-(m4+m5*T)*(m1-m1*m2*T)+m4*m3)+150*m9*ln(m8*(m4+m5*T))),T=0..10,color=cyan):##multiplico m9 por 150 y vemos como corta la nulclina
> g4:=plot((1/(2*m7*m4))*(m4+m5*T)*(T-1)-sqrt((m4+m5*T)*(m4+m5*T)*(1-T)*(1-T)+4*m7*m4*(m4+m5*T)*m6*T)),T=0..10,color=green):
> display({g1,g2,g0,g3,g4},color=cyan,color=red,color=blue,color=pink,color=green);
> display({g5,g2,g0,g3,g4},color=cyan,color=red,color=blue,color=pink,color=green);

```



## ANEXO 4

```

▶ #####Jacobiano#####
> #####
> restart;
> with(DEtools):with(plots): with(linalg):
> #####NUEVO MODELO paciente 10
> a:=0.43078;b:=1.0*10^(-9);c:=6.41*10^(-11);en:=2.08*10^(-7);f:=.0412;g:=0.01245;h:=2.019*10^7;j:=0.0249;
> k:=5.66*10^7;r1:=1.1*10^(-7);KT:=0.9;KN:=0.6;KL:=0.6;KC:=0.6;u:=3.0*10^(-10);alpha:=5.0*10^8;beta:=0.008
> gam:=0.9;pin:=0.1245;gin:=2*10^7;muin:=10;d:=1.88;eL:=1.81;m:=9.12;p:=3.59*10^(-6);q:=1.59*10^(-6);r2:=
> 2.0*10^(-11);s:=0.512;vM:=0;vI:=0;vL:=0;#parametros paciente 10 Pillis-ok
> m1:=a/m;m2:=(b*m)/q;m3:=(c*en*alpha)/(m*f*beta);m4:=f/m;m5:=p/q;m6:=(r2*alpha)/(m*beta);m7:=(u*en*alpha)
> / (q*f*beta);m8:=d/m;m9:=s;
m1 := .04723464912
m2 := .005735849057
m3 := .2217733350 10-5
m4 := .004517543860
m5 := 2.257861635
m6 := .1370614035
m7 := 59.53471333
m8 := .2061403509
m9 := .512
> desys:=vector([m1*T*(1-m2*T)-m3*N*T-(m8*(1-exp(-L*L/(m9*T*T))))*T,m4*(1-N)-m5*N*T,-L-L*T+m6*T-m7*N*L*L])
> #####le añado 0.00000000001 en el denominador para evitar un cero
> jacobian(desys,[T,N,L]):
> J:=jacobian([m1*T*(1-m2*T)-m3*N*T-(m8*(1-exp(-L*L/(m9*T*T))))*T,m4*(1-N)-m5*N*T,-L-L*T+m6*T-m7*N*L*L],[T,N,L]):
> temp:=(T,N,L)->jacobian(desys,[T,N,L]):
> Df:=(x1,x2,x3)->subs(T=x1,N=x2,L=x3,temp(T,N,L)):
> DF(T,N,L):
> sol1:=DF(0.000001,1.1,0):
> ev1:=eigenvals(sol1);
ev1 = -.9999990000, -.004515285892, .04723220999
> sol2:=DF(0.01,0.9,0.5):
> ev2:=eigenvals(sol2);
ev2 = -.5459124200, -.02709581833, -.1589134583

```

```

> sol3:=Df(0.02,0.5,0.5):
> ev3:=eigenvals(sol3);
ev3 = -30.78735668, -0.04967431819, -1589181063

> sol4:=Df(0.025,1,1):
> ev4:=eigenvals(sol4);
ev4 = -120.0944267, -0.06096280682, -1589227439

> sol5:=Df(0.1,1,0.6):
> ev5:=eigenvals(sol5);
ev5 = -1589550876, -2303107255, -72.54165602

> sol6:=Df(15,10,15):
> ev6:=eigenvals(sol6);
ev6 = -0.8067607617, -33.81517492, -17876.41421

> sol7:=Df(2,10,10):
> ev7:=eigenvals(sol7);
ev7 = -1599886343, -4.520263782, -11909.94267

> sol8:=Df(10000,100000,100000):
> ev8:=eigenvals(sol8);
ev8 = -5.577467299, -22578.84270, -1190694277 1013

> sol9:=Df(1000000,10000,10000):
> ev9:=eigenvals(sol9);
ev9 = -541.8143950, -2257861662 107, -1190794267 1011

> sol10:=Df(1000,100000,100000):
> ev10:=eigenvals(sol10);
ev10 = -1190694268 1013, -2258.087995, -7006989349

> #####Jacobiano pillis#####
>
> restart;with(plots):#####
> with(plottools): with(linalg):
Warning, new definition for norm
Warning, new definition for trace
> with(DEtools):
Warning, new definition for adjoint
Warning, new definition for translate
> a:=0.43078;b:=1.0*10-9;c:=6.41*10-11;en:=2.08*10-7;f:=0.0412;g:=0.01245;h:=2.019*10-7;j:=0.0249
;k:=5.66*10-7;r1:=1.1*10-7;KT:=0.9;KN:=0.6;KL:=0.6;KC:=0.6;u:=3.0*10-10;alpha:=5.0*10-8;beta:=0.00
8;gam:=0.9;pin:=0.1245;gin:=2*10-7;muin:=10;d:=1.88;eL:=1.81;m:=9.12;p:=3.59*10-6;q:=1.59*10-6;r2
:=2.0*10-11;s:=0.512;vM:=0;vI:=0;vL:=0;#parametros paciente 10 Pillis-ok
>
> a1:=a/m;b1:=b*m/q;c1:=c*en*alpha/(m*f*beta);f1:=f/m;g1:=g/m;h1:=h*q*q/(m*m);p1:=p/q;q1:=1;j1:=j/m;k1:=q*
q*k/(m^4);r11:=r1*en*alpha/(m*f*beta);r21:=r2*alpha/(m*beta);u1:=u*en*alpha/(q*f*beta);beta1:=beta/m;d1
:=d/m;s1:=s;
>
> sistema:=diff(T(t),t)=a1*T(t)*(1-b1*T(t))-c1*N(t)*T(t)-d1*(d1*((L(t)/T(t))^(eL))/(s1+(L(t)/T(t))^(eL))
)*T(t),diff(N(t),t)=f1*C(t)-f1*N(t)+g1*((T(t)^2)/(h1+T(t)^2))*N(t)-p1*N(t)*T(t),diff(L(t),t)=-L(t)+j1*L(
t)*((d1*((L(t)/T(t))^(eL))/(s1+(L(t)/T(t))^(eL)))*T(t)^2*T(t)^2)/(k1+(d1*((L(t)/T(t))^(eL))/(s1+(L(
t)/T(t))^(eL)))*T(t)^2*T(t)^2)-L(t)*T(t)+(r11*N(t)+r21*C(t))*T(t)-u1*N(t)*L(t)^2,diff(C(t),t)=alpha-bet
a1*C(t): #ecuacion adimensional de Pillis sin inmunoterapia ni quimioterapia
> desys:=vector([a1*T*(1-b1*T)-c1*N*T-d1*(d1*((L/T)^(eL))/(s1+(L/T)^(eL)))*T,f1*C-f1*N+g1*((T^2)/(h1+T^2
))*N-p1*N*T,-L+j1*L*((d1*((L/T)^(eL))/(s1+(L/T)^(eL)))*T)^2*T^2)/(k1+(d1*((L/T)^(eL))/(s1+(L/T)^(eL))
)*T)^2*T^2)-L*T+(r11*N+r21*C)*T-u1*N*L^2,alpha-beta1*C]):#####
>
> jacobian(desys,[T,N,L,C]):
> temp:=(T,N,L,C)->jacobian(desys,[T,N,L,C]):
> Df:=(x1,x2,x3,x4)->subs(T=x1,N=x2,L=x3,C=x4,temp(T,N,L,C)):
>
> Df(T,N,L,C):
.
> sol1:=Df(0.0000000000000001,1,0.0000000000000001,0.0000000000000001):
> sol2:=Df(0.01,0.9,0.5,1):
> ev1:=eigenvals(sol1);
ev1 = 0.4723544989, -9999869164, -0.04517543860, -0.0008771929825

> ev2:=eigenvals(sol2);ev2
ev2 = 0.04774250050, -0.02572881613, -54.59118701, -0.0008771929825

>
> sol3:=Df(15,10,15,1):
> ev3:=eigenvals(sol3);
ev3 = 0.1964287461, -33.86248358, -17876.41131, -0.0008771929825

>
>
> sol4:=Df(1000000,10000,10000,1):
> ev4:=eigenvals(sol4);
> sol5:=Df(1000,100000,100000,1):
> ev5:=eigenvals(sol5);
ev4 = -541.8143969, -2257861660 107, -1190794267 1011, -0.0008771929825
ev5 = -5370584366, -2258.086608, -1190694268 1013, -0.0008771929825

```

```

> #####SOLUCION DISTINTA DE CERO#####
> solve({T*sqrt(-m9*ln(m8*(m4+m5*T)-(m4+m5*T))*(m1-m1*m2*T)+m4*m3)+m9*ln(m8*(m4+m5*T))=0, (m7*m4)*L*L+(m4+m5*T)*(1-T)*L-(m4+m5*T)*m6*T=0}, {T,L});
{T=0, L=0}, {T=0, L=-.01502215385}, {L=-.3821831543 10-6-.0006010453779 I, T=-.08375592223},
{T=-.08375592223, L=-.3821831543 10-6+.0006010453779 I}, {L=-6.116334743, T=6956.947158}, {L=-.8679142187 107, T=6956.947158}
> N:=m4/(m4+m5*6956.947158);##sustituyo las únicas soluciones distintas de cero
N=.00001203959789

```

## ANEXO 5

Calculamos con Maple V el Jacobiano de varios puntos cercanos al punto de equilibrio

```

> #####estudio del Jacobiano adimensional CON INMUNOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA#####
> restart;with(linalg):
> with(DEtools):
> a:=0.43078;b:=1.0*10-9;c:=6.41*10-11;en:=2.08*10-7;f:=0.0412;g:=0.01245;h:=2.019*107;j:=0.0249
;k:=5.66*107;rl:=1.1*10-7;kT:=0.9;KN:=0.6;KL:=0.6;KC:=0.6;u:=3.0*10-10;alpha:=5.0*108;beta:=0.00
8;gam:=0.9;pin:=0.1245;gin:=2*107;muin:=10;d:=1.88;eL:=1.81;m:=9.12;p:=3.59*10-6;q:=1.59*10-6;r2:
=2.0*10-11;s:=0.512;vM:=20;vI:=20;vL:=20;#parametros paciente 10 Pillis-ok
>
> m1:=a/m;m2:=(b*m)/q;m3:=(c*en*alpha)/(m*f*beta);m4:=f/m;m5:=p/q;m6:=(r2*alpha)/(m*beta);m7:=(u*en*alpha)
/(q*f*beta);m8:=d/m;m9:=s;
> desys2:=vector([m1*T*(1-m2*T)-m3*N*T-(m8*(1-exp(-L*L/(m9*T*T))))*T-(q/m)*K*T*(1-exp(-M))*T,m4*(1-N)-m5*N*
T-((f*beta)/(en*alpha))*KN*(1-exp(-M))*N,-L-L*T+m6*T-m7*N*L-L-(q/m)*KL*(1-exp(-M))*L+(q/m)*((pin*L*In)/(
gin+In))+vL,-gam*M+vM,-muin*In+vI]);#####le añado quimio e inmunoterapia
> jacobian(desys2, [T,N,L,M,In]):
> J2:=jacobian([m1*T*(1-m2*T)-m3*N*T-(m8*(1-exp(-L*L/(m9*T*T))))*T-(q/m)*K*T*(1-exp(-M))*T,m4*(1-N)-m5*N*T-
((f*beta)/(en*alpha))*KN*(1-exp(-M))*N,-L-L*T+m6*T-m7*N*L-L-(q/m)*KL*(1-exp(-M))*L+(q/m)*((pin*L*In)/(
gin+In))+vL,-gam*M+vM,-muin*In+vI],[T,N,L,M,In]):
> temp:=(T,N,L,M,In)->jacobian(desys2, [T,N,L,M,In]):
> Df:=(x1,x2,x3,x4,x5)->subs(T=x1,N=x2,L=x3,M=x4,In=x5,temp(T,N,L,M,In)):
> Df(T,N,L,M,In):
> sol1:=Df(0.01,1,0.01,1,1):
> ev1:=eigenvals(sol1);
ev1:=-.02445100296+.02648200099 I,-.02445100296-.02648200099 I,-2.194359495,-.9000000000,-10.
> sol2:=Df(0.01,1,0.5,1,1):
> ev2:=eigenvals(sol2);
ev2=-60.54471342,-.02709698234,-.1589138172,-.9000000000,-10.
> sol3:=Df(0.1,1,0.1,1,1):
> ev3:=eigenvals(sol3);
ev3=-.1226122379+.02041436932 I,-.1226122379-.02041436932 I,-13.00754175,-.9000000000,-10.
> sol4:=Df(0.1,1,0.001,1,1):
> ev4:=eigenvals(sol4);
ev4=.04635147310,-1.218204719,-.2303027613,-.9000000000,-10.
> sol5:=Df(0.4,1,0.9,1,1):
> ev5:=eigenvals(sol5);
ev5=-.1590273727,-.9075417435,-108.5624856,-.9000000000,-10.

```

## ANEXO 6

```

> jacobian(desys2, [T,N,L,M]);##Jacobiano con solo QUIMIOTERAPIA
[
-1589058587-.0005418616350 T-.2217733350 10-5 N+.8052357457  $\frac{L^2 e^{-1.953125000 \frac{L^2}{T^2}}}{T^2}$ +.2061403509 e-1.953125000  $\frac{L^2}{T^2}$ 
+.1569078948 10-6 e(-M), -.2217733350 10-5 T,-.8052357457  $\frac{L e^{-1.953125000 \frac{L^2}{T^2}}}{T}$ , -.1569078948 10-6 e(-M) T
[-2.257861635 N,-.004519445398-.257861635 T+.1901538462 10-5 e(-M), 0,-.1901538462 10-5 e(-M) N]
[-L+.1370614035,-.59.53471333 L2,-1.000000105-T-119.0694267 NL+.1046052632 10-6 e(-M), -.1046052632 10-6 e(-M) L]
[0,0,0,-.9]

```

Estudiamos la forma de los valores propios según el tipo de matriz del Jacobiano para el Nuevo Modelo con quimioterapia e inmunoterapia.

```

> ##### ESTUDIO DEL TIPO DE VALORES PROPIOS SEGUN LOS COEFICIENTES DE LA MATRIZ JACOBIANA###
> restart;with(linalg):
> with(DEtools):
> C:=array([[a11,0,0,0],[a21,a22,0,a24],[a31,a32,a33,a34],[0,0,0,a44],[0,0,0,0,a55]]);###Forma
de la matriz Jacobiana con quimioterapia e inmunoterapia y T =0
      a11  0  0  0  0
      a21  a22  0  a24  0
C:=  a31  a32  a33  a34  a35
      0  0  0  a44  0
      0  0  0  0  a55

> det(C);#####tipo de matriz con T=0 los coeficientes que pueden ser distintos de cero
      a11 a22 a33 a44 a55
> eigenvals(C);#####vemos que son los coeficientes de la diagonal principal#####
      a11, a22, a33, a44, a55
> R:=array([[a11,a12,a13,a14,0],[a21,a22,0,a24,0],[a31,a32,a33,a34,a35],[0,0,0,a44,0],[0,0,0,0,a55]]);###
##Forma de la matriz Jacobiana con quimioterapia e inmunoterapia y T distinto de cero
      a11  a12  a13  a14  0
      a21  a22  0  a24  0
R:=  a31  a32  a33  a34  a35
      0  0  0  a44  0
      0  0  0  0  a55

> det(R);
      a11 a22 a33 a44 a55 - a21 a12 a33 a44 a55 + a21 a32 a13 a44 a55 - a31 a22 a13 a44 a55

>
> eigenvals(R);
1/6(36 a21 a12 a22 + 36 a31 a13 a11 + 36 a31 a13 a33 - 12 a11^2 a22 - 12 a11 a22^2 - 12 a11^2 a33 - 12 a11 a33^2 - 12 a22^2 a33 - 12 a22 a33^2 + 8 a11^3
+ 8 a22^3 + 8 a33^3 + 36 a21 a12 a11 + 48 a11 a22 a33 - 72 a21 a12 a33 + 108 a21 a32 a13 - 72 a31 a22 a13 + 12 sqrt(-6 a11^2 a22^2 a31 a13
- 24 a11^2 a22^2 a21 a12 + 24 a11 a22^3 a31 a13 + 6 a11^3 a22 a21 a12 + 6 a11 a22^3 a21 a12 - 6 a11^3 a22 a31 a13 + 30 a11 a22 a21^2 a12^2
.
.
.
      a11, a22, a33, a44, a55
> S:=array([[a11,a12,a13,a14],[a21,a22,0,a24],[a31,a32,a33,a34],[0,0,0,a44]]);#####Forma de la matriz
Jacobiana con quimioterapia sola y T distinto de cero
      a11  a12  a13  a14
      a21  a22  0  a24
S:=  a31  a32  a33  a34
      0  0  0  a44

> det(S);
> eigenvals(S);#valores propios solo con quimioterapia
      a11 a22 a33 a44 - a21 a12 a33 a44 + a21 a32 a13 a44 - a31 a22 a13 a44
a44, 1/6(8 a33^3 - 12 a11 a33^2 - 12 a22^2 a33 - 12 a22 a33^2 - 12 a11 a22^2 - 72 a21 a12 a33 + 108 a21 a32 a13 - 72 a31 a13 a22 + 48 a11 a22 a33
- 12 a11^2 a33 - 12 a11^2 a22 + 8 a11^3 + 8 a22^3 + 36 a21 a12 a11 + 36 a31 a13 a11 + 36 a31 a13 a33 + 36 a21 a12 a22 + 12 sqrt(81 a21^2 a32^2 a13^2
- 60 a11 a33 a31 a13 a22^2 + 30 a11 a33 a21 a12 a22^2 + 114 a22 a33 a31 a13 a21 a12 + 6 a11 a22 a31 a13 a21 a12 - 60 a31 a13 a21 a12 a33^2
- 12 a31^3 a13^3 - 60 a11 a33^2 a22 a21 a12 + 6 a11 a33 a31 a13 a21 a12 + 30 a11^2 a33 a22 a21 a12 + 6 a11^3 a33^3 - 3 a11^2 a33^4 - 3 a11^4 a33^2
+ 6 a22^3 a33^3 - 3 a22^4 a33^2 - 3 a22^2 a33^4 - 3 a11^2 a22^4 - 3 a11^4 a22^2 - 12 a21^3 a12^3 - 60 a31 a13 a21 a12 a22^2 - 6 a31 a13 a21 a12 a11^2
.
.
.

```

Observamos que en el caso de T=0 no pueden haber soluciones oscilatorias con este modelo, sólo estables o inestables.

Para el caso de T distinto de cero sí que se pueden encontrar todo tipo de soluciones al observar la complejidad de los valores propios obtenidos, ya que hay términos con raíces cuadradas, si se obtiene el interior de la raíz negativo conseguiremos soluciones complejas.

**ANEXO7**

Patient 9	Patient 10
$a = 4.31 \times 10^{-1}$	$a = 4.31 \times 10^{-1}$
$b = 1.02 \times 10^{-9}$	$b = 1.02 \times 10^{-9}$
$c = 6.41 \times 10^{-11}$	$c = 6.41 \times 10^{-11}$
$d = 2.34$	$d = 1.88$
$e = 2.08 \times 10^{-7}$	$e = 2.08 \times 10^{-7}$
$l = 2.09$	$l = 1.81$
$f = 4.12 \times 10^{-2}$	$f = 4.12 \times 10^{-2}$
$g = 1.25 \times 10^{-2}$	$g = 1.25 \times 10^{-2}$
$h = 2.02 \times 10^7$	$h = 2.02 \times 10^7$
$j = 2.49 \times 10^{-2}$	$j = 2.49 \times 10^{-2}$
$k = 3.66 \times 10^7$	$k = 5.66 \times 10^7$
$m = 2.04 \times 10^{-1}$	$m = 9.12$
$q = 1.42 \times 10^{-6}$	$q = 1.59 \times 10^{-6}$
$p = 3.42 \times 10^{-6}$	$p = 3.59 \times 10^{-6}$
$s = 8.39 \times 10^{-2}$	$s = 5.12 \times 10^{-1}$
$r_1 = 1.10 \times 10^{-7}$	$r_1 = 1.10 \times 10^{-7}$
$r_2 = 6.50 \times 10^{-11}$	$r_2 = 6.50 \times 10^{-11}$
$u = 3.00 \times 10^{-10}$	$u = 3.00 \times 10^{-10}$
$K_T = 9.00 \times 10^{-1}$	$K_T = 9.00 \times 10^{-1}$
$K_N = K_L = K_C = 6 \times 10^{-1}$	$K_N = K_L = K_C = 6 \times 10^{-1}$

$\alpha = 7.50 \times 10^8$	$\alpha = 5.00 \times 10^8$
$\beta = 1.20 \times 10^{-2}$	$\beta = 8.00 \times 10^{-3}$
$\gamma = 9.00 \times 10^{-1}$	$\gamma = 9.00 \times 10^{-1}$
$p_I$ : Maximum CDS <sup>+</sup> T-cell recruitment rate by IL-2. Un	
$p_I = 1.25 \times 10^{-1}$	$p_I = 1.25 \times 10^{-1}$
$g_I$ : Steepness of CDS <sup>+</sup> T-cell recruitment curve by IL-2.	
$g_I = 2.00 \times 10^7$	$g_I = 2.00 \times 10^7$
$\mu_I$ : Rate of IL-2 drug decay. Units: day <sup>-1</sup> .	
$\mu_I = 1.00 \times 10^1$	$\mu_I = 1.00 \times 10^1$

Tabla tomada del artículo [1], aparecen los valores estimados para los pacientes 9 y 10

## ANEXOS

Parameter	Units	Description	Estimated Value
$a$	$\text{day}^{-1}$	Tumor growth rate.	$4.31 \times 10^{-1}$
$b$	$\text{cells}^{-1}$	$1/b$ is tumor carrying capacity.	$2.17 \times 10^{-8}$
$c$	$\text{cell}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$	Fractional (non)-ligand-transduced tumor cell kill by NK cells.	$7.13 \times 10^{-10}$
$d$	$\text{day}^{-1}$	Saturation level of fractional tumor cell kill by $\text{CD8}^+$ T cells. Primed with ligand-transduced cells, challenged with ligand-transduced cells.	8.17
$l$	none	Exponent of fractional tumor cell kill by $\text{CD8}^+$ T cells. Primed with ligand-transduced cells, challenged with ligand-transduced cells.	$6.57 \times 10^{-1}$
$s$	none	Steepness coefficient of the Tumor-( $\text{CD8}^+$ T cell) lysis term $D$ . Primed with ligand-transduced cells, challenged with ligand-transduced cells. (Smaller $s \Rightarrow$ steeper curve)	$6.18 \times 10^{-1}$
$e$	$\text{day}^{-1}$	Fraction of circulating lymphocytes that become NK cells.	$1.29 \times 10^{-3}$
$f$	$\text{day}^{-1}$	Death rate of NK cells.	$4.12 \times 10^{-2}$
$g$	$\text{day}^{-1}$	Maximum NK cell recruitment rate by ligand-transduced tumor cells.	$4.98 \times 10^{-1}$

$h$	$\text{cell}^2$	Steepness coefficient of the NK cell recruitment curve.	$2.02 \times 10^7$
$p$	$\text{cell}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$	NK cell inactivation rate by Tumor cells.	$1.0 \times 10^{-7}$
$m$	$\text{day}^{-1}$	Death rate of $\text{CD8}^+$ T cells.	$2.0 \times 10^{-2}$
$j$	$\text{day}^{-1}$	Maximum $\text{CD8}^+$ T cell recruitment rate. Primed with ligand-transduced cells, challenged with ligand-transduced cells.	$9.96 \times 10^{-1}$
$k$	$\text{cell}^2$	Steepness coefficient of the $\text{CD8}^+$ T cell recruitment curve.	$3.03 \times 10^5$
$q$	$\text{cell}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$	$\text{CD8}^+$ T cell inactivation rate by Tumor cells.	$3.42 \times 10^{-10}$
$r_1$	$\text{cell}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$	Rate at which $\text{CD8}^+$ T cells are stimulated to be produced as a result of tumor cells killed by NK cells.	$1.1 \times 10^{-7}$
$r_2$	$\text{cell}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$	Rate at which $\text{CD8}^+$ T cells are stimulated to be produced as a result of tumor cells interacting with circulating lymphocytes.	$3.0 \times 10^{-11}$
$u$	$\text{cell}^{-2} \cdot \text{day}^{-1}$	Regulatory function by NK-cells of $\text{CD8}^+$ T-cells.	$1.80 \times 10^{-8}$
$K_T$	$\text{day}^{-1}$	Fractional tumor cell kill by chemotherapy.	$9.00 \times 10^{-1}$
$K_N, K_L, K_C$	$\text{day}^{-1}$	Fractional immune cell kill by chemotherapy.	$6.00 \times 10^{-1}$
$\alpha$	$\text{cell} \cdot \text{day}^{-1}$	Constant source of circulating lymphocytes.	$1.21 \times 10^5$
$\beta$	$\text{day}^{-1}$	Natural death and differentiation of circulating lymphocytes.	$1.20 \times 10^{-2}$
$\gamma$	$\text{day}^{-1}$	Rate of chemotherapy drug decay.	$9.00 \times 10^{-1}$

Tabla de descripción de parámetros obtenida del artículo [1] en ella también aparecen los valores obtenidos para ratones.