

*Simulación de Crecimiento Tumoral
y su Análisis por Escalamiento*

Br. Johan Andres Rojas Zabala

Tutor: Dr. Miguel Martín–Landrove

Trabajo Especial de Grado



Caracas, 30 de Octubre del 2014



Universidad Central de Venezuela

Facultad de Ciencias

Escuela de Física

SIMULACIÓN DE CRECIMIENTO TUMORAL Y SU ANÁLISIS POR ESCALAMIENTO

Br. Johan Andres Rojas Zabala

Dr. Miguel Martín–Landrove, Tutor

Caracas, 30 de Octubre del 2014

Simulación de Crecimiento Tumoral y su Análisis por Escalamiento

Copyright © 2014

Universidad Central de Venezuela
Johan Andres Rojas Zabala

**SIMULACIÓN DE CRECIMIENTO TUMORAL Y SU ANÁLISIS POR
ESCALAMIENTO**

Br. Johan Andres Rojas Zabala

*Trabajo Especial de Grado presentado
ante la ilustre Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título de*
Licenciado en Física.

Dr. Miguel Martín–Landrove, Tutor

Fecha

Quienes suscriben, miembros del Jurado que examinó el trabajo presentado por el Br. Johan Andres Rojas Zabala, titulado: “**Simulación de Crecimiento Tumoral y su Análisis por Escalamiento** ” para optar al título de Licenciado en Física, consideramos que dicho trabajo cumple con los requisitos exigidos por los reglamentos respectivos y por lo tanto lo declaramos APROBADO en nombre de la Universidad Central de Venezuela.

Dr. Miguel Martín–Landrove, Tutor

Fecha

Prof. Esteban Alvarez

Fecha

Prof. Rosa Mujica

Fecha

Caracas, 30 de Octubre del 2014

A K. por siempre haber estado ahí.

Agradecimientos

Doy gracias a Dios por haberme dado la vida, por haberme dado a una familia tan maravillosa como la que tengo, con virtudes y defectos siempre han hecho que sea una mejor persona, mis padres, mis hermanos, mis abuelos, tíos y primos son los tesoros más hermosos que me han podido ser otorgados.

Gracias a mis padres Onesimo Rojas y Judith Zabala, quienes han formado, me han entregado todas las herramientas para ser cada día una mejor persona, me han demostrado que de los defectos siempre hay un aprendizaje y que sobretodo siempre se debe apreciar lo bueno de las personas y no lo malo.

A mis abuelos y abuelas sin ellos no sé cómo haría en los momentos difíciles.

A mi hermana Jeniree Rojas y a mi prima Dailin Montilva que son mi vida, las que me cuidan donde estén y siempre esperan tanto de mí, que me hacen buscar un mejor futuro.

A mi segunda madre y a mi segunda abuela Desirée Mujica y Olga Mijares, mujeres que me quieren como su hijo y que están ahí en todo momento para mí.

Gracias a mis amigos que siempre estuvieron y están ahí, en todo momento, gracias a Fabiola Hernández, Ángel de Nobrega, Eric Sira, Wilmer Chacón, Nathalie Lajo y María Yépez que me ayudaron a descubrir que estudiar Física se hace en grupo y no en solitario.

A la Señora Reyna Chacón, una persona que me aceptó en su casa, que me ayudó a ver que existe un mundo más allá y que siempre se tiene que tener fé para ser bendecido.

A mi tutor, Miguel Martin Landrove, gracias a sus conocimientos y a su ayuda pude haber hecho este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

Índice General	viii
Lista de Figuras	xi
1. Objetivos	3
1.1. General	3
1.2. Específicos	3
2. Cáncer: Introducción	4
2.1. Cáncer	4
2.2. Gliomas	6
2.2.1. Patología	7
2.2.2. Ependimomas	8
2.2.3. Astrocitomas	11
2.2.4. Oligodendrogliomas	13
2.2.5. Gliomas malignos	15
2.3. Crecimientos Tumorales	16

<i>Índice General</i>	ix
2.4. Tratamiento para los Gliomas	18
2.4.1. Técnicas de Radioterapia Externa	19
3. Modelos de Crecimiento y Análisis de Escalamiento	25
3.1. Modelo Exponencial	28
3.2. Modelo Logístico	29
3.3. Modelo de Gompertz	32
3.4. Modelo de crecimiento basado en una Ecuación de difusión— proliferación	33
3.5. Cálculo del Exponente de Rugosidad Local	35
3.5.1. Exponente de rugosidad local α_{loc}	37
3.5.2. Dimensión fractal de capacidad ó de Hausdorff–Besicovitchdf, d_f	40
4. Modelo de Crecimiento Tumoral y de Radioterapia	42
4.1. Modelo de crecimiento tumoral	42
4.1.1. Modelo lineal–cuadrático	52
5. Código del Modelo	56
5.1. Fase 1:Crecimiento Tumoral	58
5.2. Fase 2: Ecuación diferencial de crecimiento	60
5.3. Fase 3: Radioterapia	61
5.4. Fase 4: Clasificación	62
5.5. Fase 5: Aleatoriedad	62

<i>Índice General</i>	x
6. Resultados	64
6.1. Crecimiento Tumoral	64
6.2. Comparaciones de PTV	93
6.3. Caracterización del Tumor	97
6.3.1. Delimitación del Tumor	98
6.3.2. Generación de los puntos	101
6.3.3. Conteo de Cajas	101
7. Conclusiones	106
A. Apéndice 1	108
A.1. <code>crecimientotumoral.m</code>	108
A.2. <code>ConcentraNueva.m</code>	113
A.3. <code>Radioterapia.m</code>	114
A.4. <code>clasevecinos.m</code>	115
A.5. <code>dcuad.m</code>	117
A.6. <code>aleatoriedad.m</code>	117
B. Apéndice 2	118
B.1. <code>interfaztumoral.m</code>	118
B.2. <code>CrealistaS.m</code>	119
B.3. <code>CalculaWS3C2.m</code>	120
Bibliografía	123

LISTA DE FIGURAS

- | | | |
|------|---|----|
| 2.1. | Tipos de Cáncer. Fuente: Instituto Nacional del Cáncer | 5 |
| 2.2. | Áreas principales del cuerpo afectadas por nuevos casos de cáncer entre los hispanos, cálculos para 2012. Fuente: American Society of Cancer | 6 |
| 2.3. | Ubicaciones de las células que conforman el cerebro y de las cuales aparecen las principales patologías de cáncer en ellas. Fuente: http://www.cirugianeurologica.com.mx/patologias-2/tumor-cerebral/ | 8 |
| 2.4. | Imagen de Resonancia Magnética de un ependimoma cerebeloso clásico. Cortes Coronal A y sagital B con medio de contraste. Fuente: http://www.cirugianeurologica.com.mx/patologias-2/tumor-cerebral/ | 9 |
| 2.5. | Imagen de RM de un astrocitoma pilocítico cerebeloso clásico. Imágenes en fase simple A y con medio de contraste B. Fuente: Fuente: http://www.cirugianeurologica.com.mx/patologias-2/tumor-cerebral | 13 |
| 2.6. | IRM de oligodendrogliomas fronto-temporal derecho clásico. Fuente: http://www.cirugianeurologica.com.mx/patologias-2/tumor-cerebral/ | 14 |
| 2.7. | Frecuencia de aparición de GBM en las zonas del cerebro. Fuente: Wikipedia. | 17 |

2.8.	Varios campos que permiten una técnica de IMRT a un volumen target. Fuente: http://grupo3blogmodulo.wordpress.com/2012/08/07/radioterapia-con-intencidad-modulada-imrt/	21
2.9.	Colimador multilámina. Fuente: https://www.neuroruber.com/especialidades/radioterapia/i_pac_stereo.php/	22
2.10.	Máscara termoplástica que se le colocará al paciente. Marco estereotáctico. Marco colocado al paciente.	24
2.11.	Rotaciones del gantry con respecto al paciente fijado con el marco estereotáctico a la mesa de tratamiento. Curva de isodosis para un volumen target que será tratado con radiocirugía. Fuente: Varian.	24
3.1.	Esquema de la construcción de un modelo. Fuente: Wikipedia	26
3.2.	Varios campos que permiten una técnica de IMRT a un volumen target. Fuente: http://matema.ujaen.es/jnavas/web_modelos/pdf_mmb08_09/introduccion.pdf [18]	27
3.3.	Modelo exponencial. Tiempo vs. Tamaño de la población	30
3.4.	Modelo logístico. Tamaño de población vs. Tiempo	31
3.5.	Modelo de Gompertz: Tamaño de población vs. tiempo	33
3.6.	Cálculo de la interfaz tumoral [41]	38
3.7.	Comportamiento de $W(s)$ en función del área s [41]	40
4.1.	Difusión utilizada para el modelo. Imagen obtenida por Matlab [®]	43
4.2.	Curva sigmoide utilizada para la difusión en una sola dimensión. Fuente Excel	45
4.3.	Primera etapa de un tumor	46
4.4.	Distribución de las clases de células tumorales en períodos posteriores	47
4.5.	Distribución de las clases de células tumorales en períodos posteriores	49
4.6.	Daños directos e indirectos. Gráfica realizada en Excel	54
5.1.	Esquema del Código	57

6.1.	Imagen de la izquierda: Posición del inicio del tumor en la matriz de difusión, Imagen de la derecha: Distribución tumoral para el primer año, Glioma 8	66
6.2.	Crecimiento tumoral sin radioterapia	67
6.3.	Aumento de las Clases de Células en el número de Vóxeles vs. tiempo	68
6.4.	Pacientes y tiempo de vida.	69
6.5.	Tabla Kaplan-Meier para los Gliomas sin tratamiento	73
6.6.	Años de sobrevivencia para cada glioma tratado con radioterapia . . .	74
6.7.	Análisis de Sobrevivencia para Gliomas con tratamiento radioterapéutico	78
6.8.	Gráficas de Kaplan-Meier de pacientes del Instituto Nacional de Salud (NIH) y el Hospital de mujeres de Brigham (BWH) estratificados de acuerdo a la escala de GBM recurrentes del NIH (A) Pacientes del NIH. (B) Pacientes del BWH. Para ambos gráficos las líneas doradas representan el grupo de pacientes 0, líneas grises representan los pacientes del grupo 1 y 2, líneas azules representan al grupo 3. Las líneas finas representan el 95 % de IC (intervalos de confianza) que encierran a las líneas gruesas. Debajo de cada gráfica, se provee el número de pacientes en riesgo en varios puntos temporales. Fuente: Journal of Clinical Oncology	79
6.9.	Clase 1 para los gliomas de la semilla 10	81
6.10.	Clase 2 para los gliomas de la semilla 10.	83
6.11.	Clase 3 para los gliomas de la semilla 10	85
6.12.	Clase 4 para los gliomas de la semilla 10	87
6.13.	Clase 5 para los gliomas de la semilla 10	88
6.14.	Clases para el Glioma 6-5	90
6.15.	Clase 1 para los gliomas de la semilla 10	92
6.16.	Estado final para el Glioma 6-5	94
6.17.	PTV1 y PTV2 para el Glioma 3–3	94
6.18.	PTV1 y PTV2 para el Glioma 3–3	96

6.19.	Interfaz del Glioma 1 – 1	100
6.20.	Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 1 – 1 con radiación	102
6.21.	Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 1 – 2 con radiación	102
6.22.	Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 2 – 2 sin radiación	103
6.23.	Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 2 – 2 con radiación	103
6.24.	Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 10 – 4 sin radiación	104
6.25.	Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 10 – 4 con radiación	104

Resumen

Simulación de Crecimiento Tumoral y su Análisis por Escalamiento

Johan Andres Rojas Zabala

Dr. Miguel Martín–Landrove, Tutor

Universidad Central de Venezuela

El propósito de este trabajo es contribuir en la investigación de una de las enfermedades que existen en el siglo XXI, el Cáncer, donde usando modelos matemáticos se permitirá el estudio del crecimiento de tumores del Sistema Nervioso Central, que son clasificados como gliomas de alto y bajo grado. Con el uso de ecuaciones diferenciales se simulará las características propias de dicho tumor como lo son la proliferación y difusión de las células cancerígenas que lo conforman y que se encontrarán dentro de una matriz de difusión virtual que representará al cerebro de un paciente. Se deberán incluir factores que tomen en cuenta el medio donde está creciendo y los recursos energéticos que le son necesarios para su desarrollo. Igualmente, se graficará la sobrevivencia de los pacientes que posean la enfermedad, posterior a la aplicación de un tratamiento de radioterapia observando si aumentará o disminuirá la sobrevida de los pacientes donde se desarrollan las neoplasias antes mencionadas. Sin embargo, conociendo la naturaleza fractal de dichos tumores, se le determinará la interfaz tumoral para así poder obtener los valores de rugosidad local con el fin de caracterizar los tumores modelados. Fueron simulados 54 tumores artificiales, los cuales muestran como resultados una sobrevida de hasta 10 años para pacientes tratados con tumores en estadíos tempranos mientras que para los tardíos comienza a ser mucho menor el tiempo y fueron obtenidos valores de la constante de rugosidad para diversos gliomas.

Dr. Miguel Martín–Landrove
Tutor

CAPÍTULO 1

OBJETIVOS

1.1. General

1. Realizar comparaciones entre modelos matemáticos que incluyan características de nutrición, oxigenación y estado de latencia del crecimiento de gliomas.

1.2. Específicos

1. Verificar los resultados de la aplicación de un tratamiento de Radioterapia a través del modelo matemático empleado.
2. Evaluar las propiedades geométricas de la interfaz tumoral en diferentes simulaciones y condiciones del modelo de crecimiento.
3. Proponer esquemas de terapia en modelos de crecimiento tumoral.

CAPÍTULO 2

CÁNCER: INTRODUCCIÓN

2.1. Cáncer

El Cáncer es una enfermedad que está caracterizada por tener un crecimiento irregular y acelerado, normalmente, un crecimiento celular está constituido por ciertas etapas que permiten un control regular; en el cáncer no existe un control, por lo tanto los diferentes tipos de tumores poseen ciertos valores de proliferación totalmente diferentes a los que corresponden a células sanas; estos crecimientos son rápidos penetrando en tejidos sanos locales que modifican su entorno y también pueden invadir a distancias, logrando causar así nuevas zonas tumorales en otras partes del cuerpo, ocasionado que el paciente presente complicaciones que puedan llevarlo a la muerte.

El cáncer es una enfermedad muy conocida mundialmente, de hecho según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1] se prevé que, a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentará un 45 % entre 2007 y 2030, es decir, pasará de 7,9 millones a 11,5 millones de muertes.

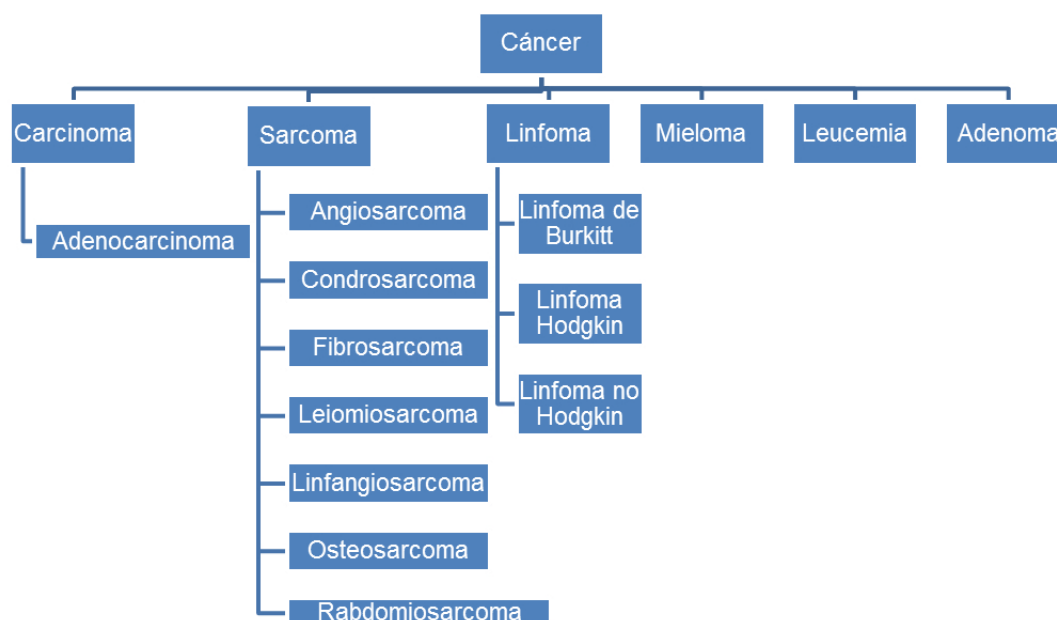


Figura 2.1: Tipos de Cáncer. Fuente: Instituto Nacional del Cáncer

También se conoce que esta enfermedad es la causa principal de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares [1]. Sin embargo, es bien conocido el deseo de determinar de forma exacta cuales deben ser los parámetros, o condiciones, que están vinculados en el crecimiento tumoral.

Existen diversos tipos de cáncer y pueden resumirse en la *figura 2.1* la cual nos permite categorizar los diferentes tipos de patologías cancerígenas que se encuentran a nivel mundial.

Existe una inmensa cantidad de patologías que presentan histologías y características totalmente diferentes unas de otras, las cuales las permiten clasificar como individuales, es decir, deben ser tratadas de manera totalmente diferente, esto, se puede ver en los valores de cifras de sobrevivencia presentes a nivel mundial.

Debido a la gran cantidad de patologías presentes, la sociedad americana de cáncer

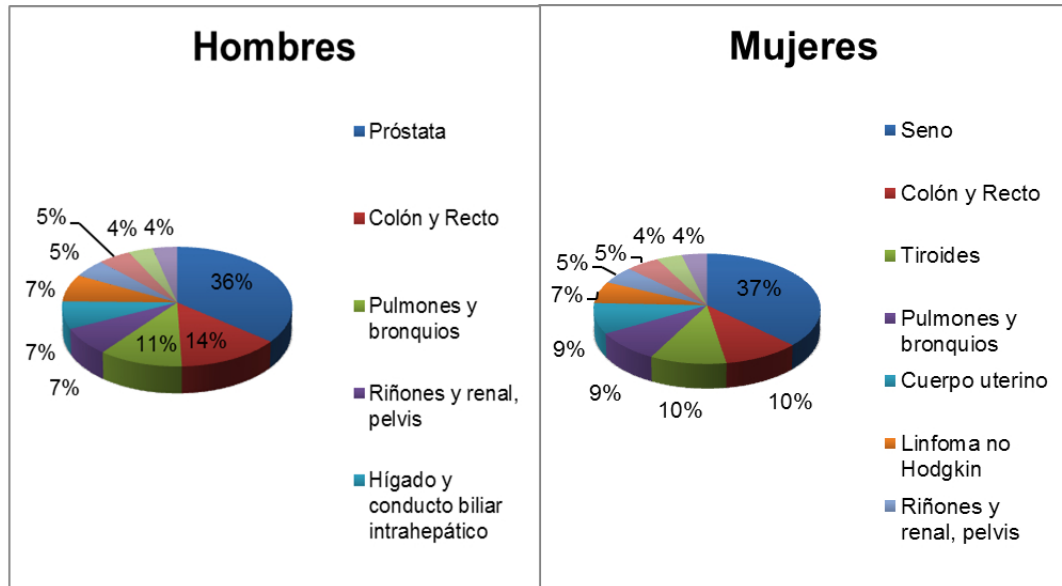


Figura 2.2: Áreas principales del cuerpo afectadas por nuevos casos de cáncer entre los hispanos, cálculos para 2012. Fuente: American Society of Cancer

indicó cuales son las áreas principales del cuerpo que podrán ser afectadas por nuevos cánceres entre los hispanos calculados para el año 2012[2], estas gráficas excluyen todos los cánceres de células basales y células escamosas de la piel, y carcinomas in situ, exceptuando el de la vejiga urinaria. (Véase *figura 2.2.*)

2.2. Gliomas

Tomando como ubicación lo que es el Sistema Nervioso Central (SNC), los gliomas son un tipo de tumor que tienen como sitio más común el cerebro sin embargo, pueden básicamente comenzar en el cerebro o la espina dorsal y su nombre proviene de las células gliales donde se presentan, son un tipo de células cerebrales como glía o neuroglia cuya principal función es ser soporte de las neuronas e intervendrían activa-

mente en el procesamiento cerebral de la información en el organismo.

Los gliomas aunque son un tipo de patología que observándose la información suministrada en la *figura 2.2* , no están vinculados a poseer una buena cantidad de casos nuevos al año, son adaptables para ser estudiados y pueden otorgar gran conocimiento de su nivel de crecimiento celular.

2.2.1. Patología

Los tumores que se originan en el SNC y específicamente en el cerebro vienen de diversas líneas celulares, de tal forma que estos tumores puedan ser clasificados por las células de donde se originan, así se puede decir que suelen originarse de células de estirpe glial.

Si se realiza una clasificación de este tipo de patologías, es posible dividir las por el tipo de células normales que estarán implicadas en la enfermedad como las vistas y mencionadas en la *figura 2.3*

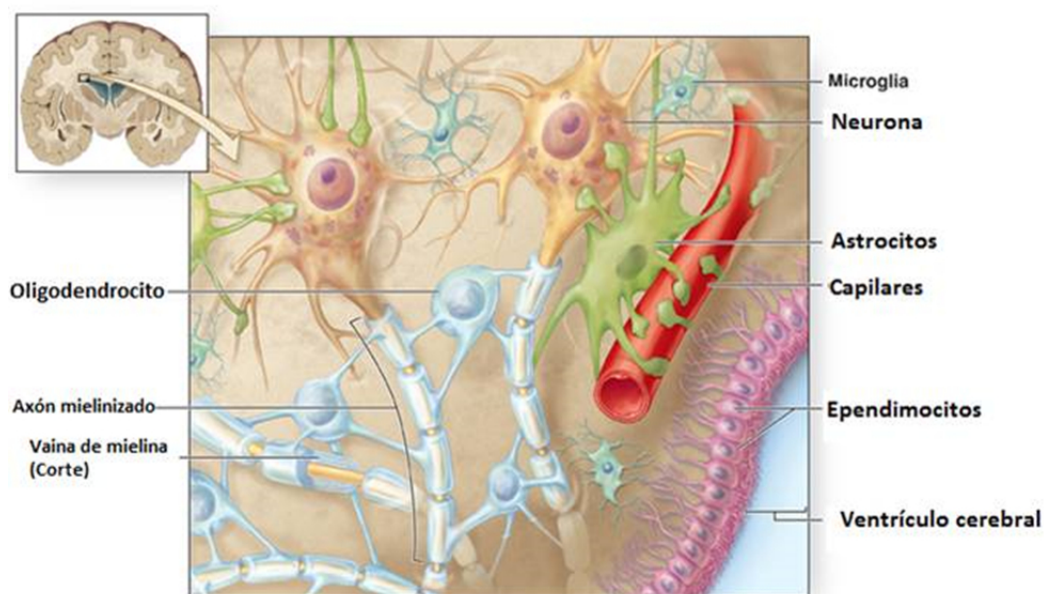


Figura 2.3: Ubicaciones de las células que conforman el cerebro y de las cuales aparecen las principales patologías de cáncer en ellas. Fuente: <http://www.cirurgianeurologica.com.mx/patologias-2/tumor-cerebral/>

2.2.2. Ependimomas

Los ependimomas son patologías intracraneales del SNC, éstas por lo general aparecen en niños como lesiones ubicadas en el hemisferio cerebral y como lesiones infratentoriales en la fosa posterior, donde hay una frecuencia común relativa de 3% a nivel supratentorial y de 6% a nivel infratentorial [3], en el caso de adultos en el conducto endimario o raquídeo en la región lumbosacra.

Los ependimomas son un tipo de cáncer que se produce a través de los ependimocitos, los cuales son conocidos por su función principal, que es ser el revestimiento de los ventrículos del encéfalo y del conducto endimario que constituye a la médula espinal. Siendo fáciles de verificar con el uso de tomografías computarizadas (TC) en conjunto a las imágenes de resonancias magnéticas (IRM), como muestra la *figura*

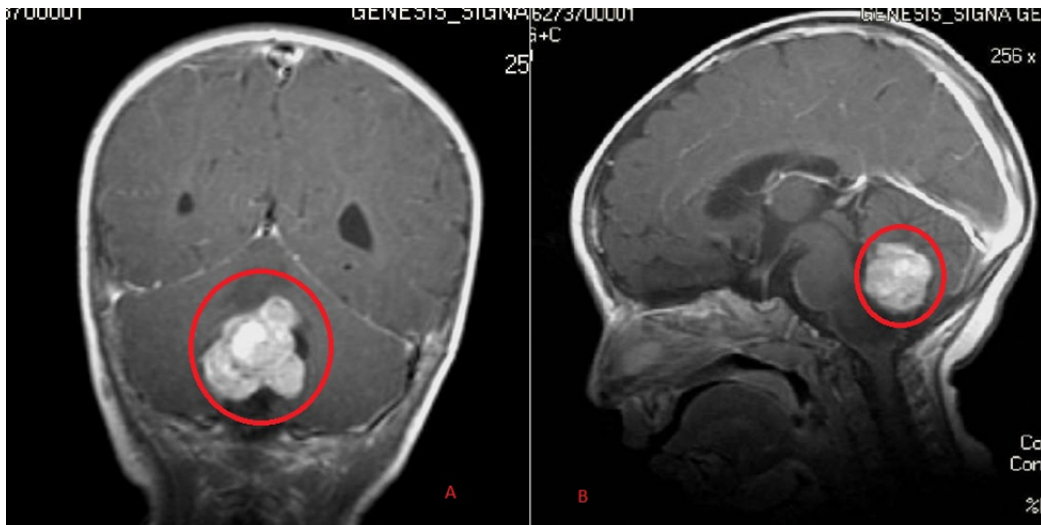


Figura 2.4: Imagen de Resonancia Magnética de un ependimoma cerebeloso clásico. Cortes Coronal A y sagital B con medio de contraste. Fuente: <http://www.cirurgianeurologica.com.mx/patologias-2/tumor-cerebral>

2.4.

El porcentaje de sobrevida para esta enfermedad se ha visto que es de un 15 % después de los 15 años y un 80 % para los casos que ocurren en adultos [4].

La OMS ha realizado una clasificación de esta patología en cuatro subtipos principales [5]:

2.2.2.1. Subependimoma (Grado I):

Es una neoplasia benigna, caracterizada por poseer un crecimiento lento y que está unido a la pared ventricular, compuesto por conglomerados de neurogliocitos – *células de soporte de altísima importancia del SNC que rodean a las neuronas y las mantiene*

fijas en su lugar, además de poseer el control del suministro de nutrientes y otras sustancias químicas que son necesitadas para intercambiar mensajes con otras neuronas [6]– tumorales embutidos en una matriz fibrilar.

Estos tumores, frecuentemente, tienden a ser asintomáticos y pueden ser encontrados accidentalmente cuando se realizan autopsias. La probabilidad de estos representa menos de 5% de los tumores ependimarios.

2.2.2.2. Ependimoma mixopapilar (Grado I):

Surgen en el cono médular terminal, la cauda equina y el fino terminal de la médula espinal; por su histología tienen como característica el presentar células tumorales organizadas con forma papilar que estarán alrededor de núcleos estromicos mixoides vascularizados.

2.2.2.3. Ependimoma (Grado II):

Considerado como una neoplasia de grado I,II originándose en las paredes de los ventrículos o el canal espinal, está compuesto por células ependimarias neoplásicas que se subdividen en cuatro subtipos.

- **Ependimoma celular**, el más común, no posee aumento en actividad mitótica mientras que casualmente muestra una celularidad significativa.
- **Ependimoma papilar**, está formado por superficies lineales de tipo epitelial a lo largo de las exposiciones del líquido cefalorraquídeo.

- **Ependimoma de células claras**, este presenta una apariencia oligodendrogial y se localiza de preferencia en compartimientos supratentoriales del cerebro.
- **Ependimoma tanicitico**, de menos frecuencia como subtipo en los ependimomas grado II, tienen como mayor frecuencia el localizarse en la zona de la médula espinal, y sus células tumorales se ubican en fascículos de ancho y densidad celular variable.

2.2.2.4. Ependimoma anaplásico (Grado III):

Es un ependimoma anaplásico considerado como un glioma maligno de diferenciación ependimaria y, si es comparado con ependimomas de segundo grado, éste puede mostrar un aumento de celularidad y un aumento de la actividad mitótica que frecuentemente se relaciona con proliferación microvascular y necrosis.

2.2.3. Astrocitomas

Estas enfermedades tienden a ser producidas de los Astrocitos (Ver figura 1.3), células gliales que se toman como las principales y las de mayor número. Se asocian con las neuronas y su función principal es el mantener la función neuronal, permitiendo el entrelazado alrededor de las neuronas para así constituir una red de sostén, actuando como filtros entre la sangre y la neurona.

Los astrocitomas constituyen el 80% de los tumores neuroepiteliales y son divididos en 4 grados:

Grado I, es de bajo grado el cual tiene poca frecuencia y posee un pronóstico muy bueno, siendo más presentes en niños que en adultos.

Grado II, es un astrocitoma que constituye aproximadamente un 6% de todos los tumores ubicados en el SNC [6].

El grado III es un astrocitoma llamado “Astrocitoma Anaplásico” caracterizado por ser difuso y que predomina en personas de raza blanca y normalmente en la quinta década de vida.

Grado IV, llamado Glioblastoma multiforme, es el más frecuente de todos, presentando una incidencia máxima a los 65 años, se ubica normalmente en los hemisferios cerebrales, siendo uno de los gliomas más agresivos, su sobrevivencia se extiende a unos 12 meses con tratamientos protocolares de cirugía agresiva, radioterapia y quimioterapia adyuvante.

Estos astrocitomas pueden presentarse en hemisferios cerebrales en los adultos y en el cerebelo en los niños. Puede observarse una IMR de este tipo de patología en la figura 2.5.

Añadido a los astrocitomas clasificados, existen variantes histológicas y anatómicas distinguidas en subgrupos, entre estas se pueden encontrar:

1. Astrocitoma Gemistocítico
2. Glioma óptico

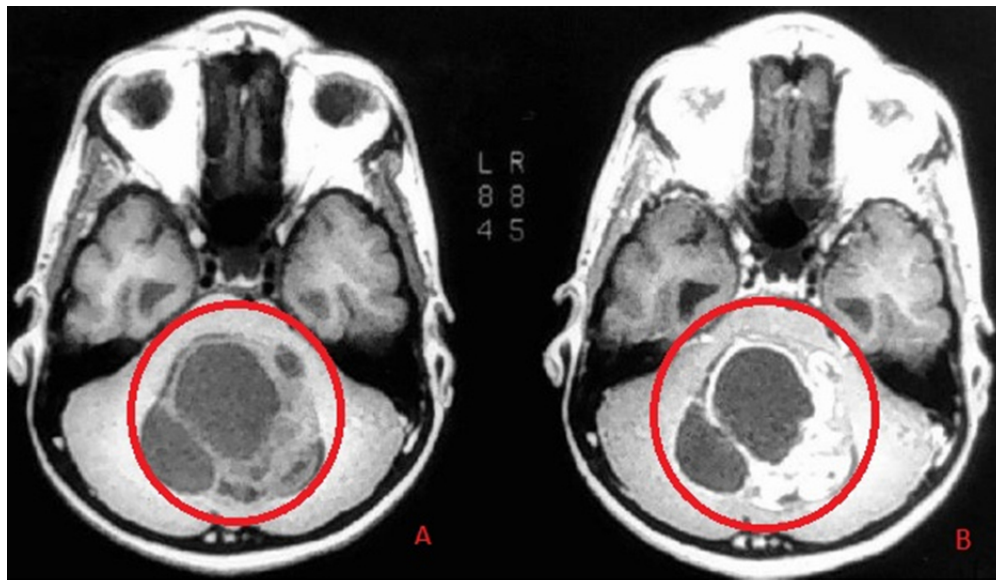


Figura 2.5: Imagen de RM de un astrocitoma pilocítico cerebeloso clásico. Imágenes en fase simple A y con medio de contraste B. Fuente: Fuente:<http://www.cirugianeurologica.com.mx/patologias-2/tumor-cerebral>

3. Astrocitoma pilocítico juvenil
4. Xantoastrocitoma pleomórfico
5. Ganglioglioma
6. Tumor neuroepitelial disembrionárico

2.2.4. Oligodendrogliomas

Son otra de las patologías presentes en el SNC, se debe al crecimiento anormal de las células cerebrales conocidas como oligodendrogliomas (Ver **figura 2.6**), aparecen en la parénquima cerebral, éste tejido compone al cerebro, también conocido como masa cerebral.

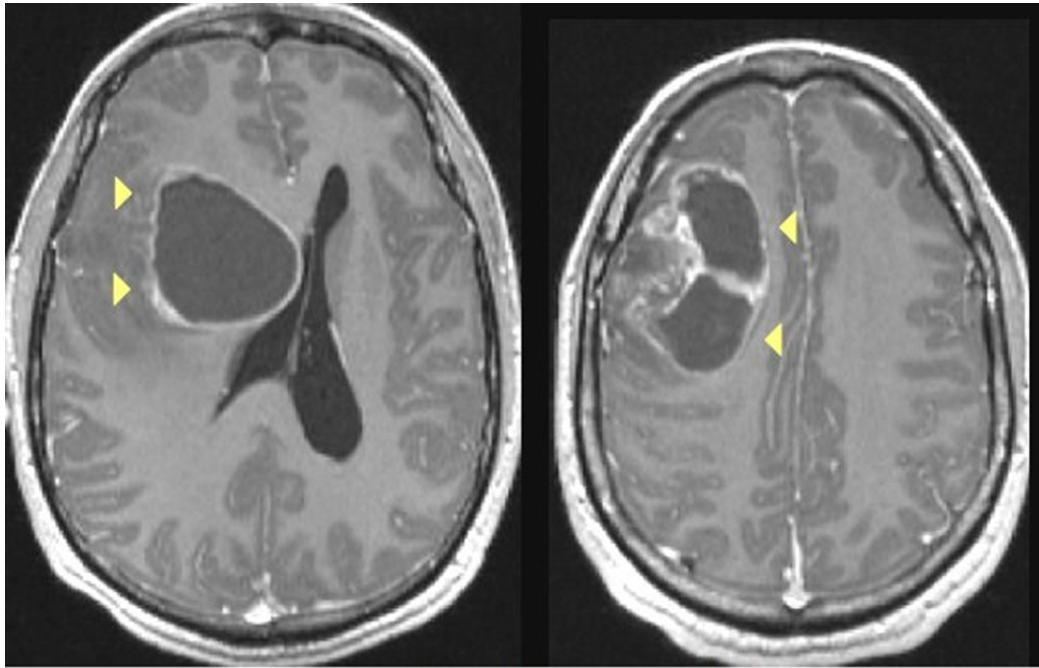


Figura 2.6: IRM de oligodendrogliomas fronto-temporal derecho clásico. Fuente: <http://www.cirurgianeurologica.com.mx/patologias-2/tumor-cerebral>

Las células de donde son originadas suelen ser las precursoras de la neuroglia, el origen de estos tumores sigue siendo desconocido sin embargo fue reportado un caso asociado a la irradiación de un adenoma de la glándula pituitaria [8].

Estas neoplasias no son predecibles en contraposición de los astrocitomas, un oligodendroglioma contiene poblaciones celulares monótonas que rodean los núcleos y a los halos citoplasmáticos [3]. Es común la presencia de calcificaciones, lo cual permite su localización mediante un estudio de TC o IRM como lo observado en la *figura 2.6*.

En su mayoría pueden presentarse cuadros convulsivos y por lo general suelen ubicarse en zonas como el lóbulo frontal, zona que está muy vinculada con la personalidad.

Para el año 2000 la OMS los esquematizó de la siguiente manera [10]:

1. Tumores Oligodendrogliales
 - (a) Oligodendroglioma (Grado II)
 - (b) Oligodendroglioma anaplásico (grado III)
2. Tumores mixtos
 - (a) Oligoastrocitoma (grado II)
 - (b) Oligoastrocitoma anaplásico (grado III)

El hecho de que exista una subdivisión de tumores mixtos se debe a los de oligodendrogliomas anómalos, los cuales tienen la particularidad de no ser como el oligodendroglioma eosinófilo, después llamado minigemistocito. Existe una relación íntima entre la oligodendroglía y los astrocitos por esta razón, este tipo de subdivisión depende de poblaciones celulares dobles que crecen mezclada, causando que exista una vía metaplásica astrocítica de células oligodendrogliales tumorales, que admite suponer que, por lo menos parte de tumores considerados como mixtos, sean la consecuencia de dichos fenómenos metaplásicos en un previo oligodendroglioma [10].

2.2.5. Gliomas malignos

Se refiere a un conjunto de tumores que se relacionan por su origen en las células gliales, entre estos se encuentran al Glioblastoma multiforme (GBM), oligodendroglioma anaplásico (OA) y astrocitoma anaplásico (AA), se localizan con frecuencia en la zona supratentorial, siendo así los tumores cerebrales primarios más frecuentes y agresivos, con una sobrevida media de 10-12 meses para los GBM mientras que para los

AA y OA tienden a aparecer en edades tempranas teniendo una sobrevida de 24 meses.

Los GBM son de rápido crecimiento, compuesto por una mezcla heterogénea de células tumorales astrocitarias, que pueden obtenerse de un astrocitoma difuso (grado II) o de un AA (en tal caso se le denominaría *secundario*) por lo cual puede clasificarse como astrocitoma grado IV. Sus principales características son poseer una actividad mitótica frecuente, con una proliferación vascular y necrosis, lo que permite ser altamente identificable en diagnósticos histológicos [11]. Asimismo, con el uso de imágenes de TC e IRM se observaría una lesión de forma heterogénea, con contorno irregular, que captaría contraste en anillo y con un área central necrótica debido al impedimento de la entrada de nutrientes al centro de la masa tumoral.

Los glioblastomas son los tumores cerebrales más frecuentes representando aproximadamente el 12-15% de todas las neoplasias intracraneales y el 50-60% de todos los tumores astrocitarios [12]. Su incidencia es de 2-3 nuevos casos al año por cada 100 000 habitantes en la mayoría de países de Europa y de América del Norte. Esta neoplasia se presenta más a menudo en la materia blanca subcortical de los hemisferios cerebrales sin embargo se puede observar en la **figura 2.7** la frecuencia con que las zonas del cerebro se ven afectadas por este.

2.3. Crecimientos Tumoraes

El crecimiento de los tumores es debido al descontrol que poseen las células tumorales en cuestión de crecimiento y de obtención de recursos, permitiendo una división y proliferación celular mucho más rápida en el medio de sostén donde se encuentran. Los gliomas poseen un crecimiento muy alto, gracias a esto es capaz de llegar en poco tiempo a aumentar su volumen tumoral invadiendo los espacios cercanos, uno de los

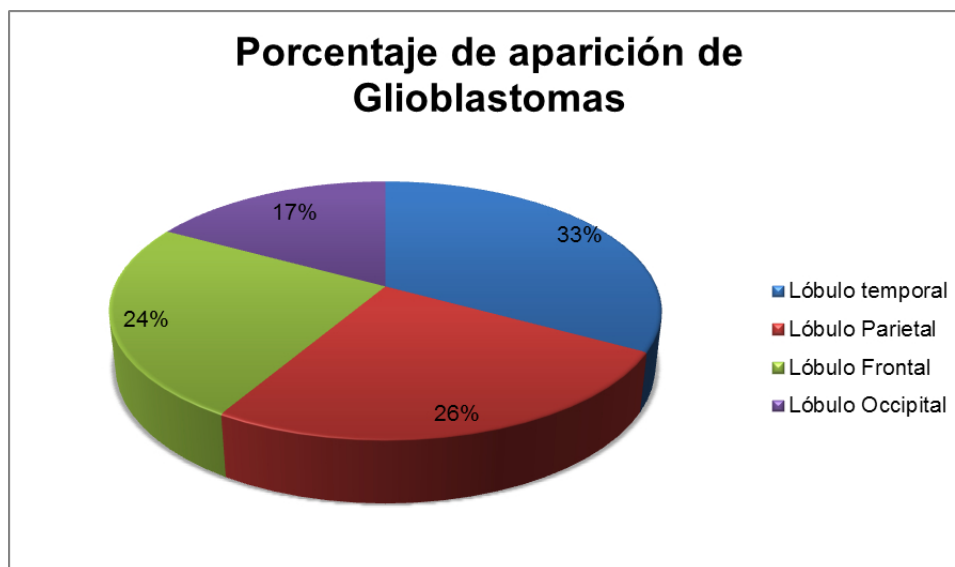


Figura 2.7: Frecuencia de aparición de GBM en las zonas del cerebro. Fuente: Wikipedia.

causantes de este crecimiento es la neovascularización o angiogénesis tumoral

La angiogénesis tumoral es la propiedad de los tumores de producir de nuevos vasos que contribuirán en gran parte al crecimiento, este proceso posee la capacidad de degradar la membrana basal y la barrera hematoencefálica a fin de permitir la migración celular.

Para que exista una progresión rápida del tumor, se necesitan nutrientes y oxígeno, es vital que esté presente dicha angiogénesis, sin embargo, no todos los tumores cerebrales dependen de la angiogénesis, como por ejemplo los tumores de bajo grado en donde la barrera hematoencefálica dependerá del endotelio cerebral.

Son numerosos los factores de crecimiento y los receptores presentes en los gliomas. Dichos factores van a influir en la clasificación del tumor y en consecuencia, su

nivel de crecimiento y propagación. Estos factores incluyen los factores de crecimiento epidérmico, el factor β de crecimiento transformante y también los receptores que inducen a los tumores cerebrales [14], [15].

2.4. Tratamiento para los Gliomas

La escogencia del tratamiento para los gliomas depende de varios factores, principalmente de su ubicación, del tipo de células que lo conforman y del grado de malignidad, básicamente existen tres tratamientos que pueden ser usados como una combinación o como tratamientos adyuvantes, estos son la cirugía, radioterapia y la quimioterapia.

El tratamiento deberá ser elegido según las condiciones que presente el paciente, el grupo oncológico en conjunto deberá elegir el protocolo de tratamiento para tratar la patología. Las técnicas empleadas dependerán de las condiciones, tecnología y conocimientos que pueda prestar el servicio donde será tratado dicho paciente.

Primeramente, la patología del paciente debe ser diagnosticada mediante los resultados obtenidos por los diferentes exámenes y estudios que se le apliquen, entre estos se cuentan con exámenes físicos, antecedentes, examen neurológico, del campo visual, pruebas de marcadores tumorales y estudios de TC, IRM, PET, CT–PET. Además de esto se pueden realizar biopsias estereotácticas y biopsias abiertas.

Con dicha información es que se puede especificar, por lo menos, el volumen tumoral macroscópico, o GTV, a partir de este se puede planificar si la cirugía es un método válido para tratar al paciente. En caso contrario esta información puede ser

útil para conocer cuáles son los volúmenes que deberán ser tratados con radioterapia.

La quimioterapia puede emplearse como un concomitante o por separado a la radiación y dependerá de la situación indicada al paciente. La mayoría de los estudios realizados comparan nitrosoureas con/sin cisplatino o PCV.

El tratamiento quimioterapéutico recomendado posee fármacos como la temozolamida, carmustina, cotrimoxazol, pentamidina y métodos como la poliquimioterapia con PCV (Procarbazina, CCNU o lomustina y Vincristina).

Este trabajo de investigación está enfocado en las técnicas de radioterapia que pueden ser usadas para el tratamiento de gliomas en el cerebro, sin tomar en cuenta el uso de la cirugía o quimioterapia.

2.4.1. Técnicas de Radioterapia Externa

La radioterapia es el uso de radiaciones ionizantes como método de tratamiento para el cáncer. En el caso de gliomas, hay una serie de técnicas radioterapéuticas usadas a fin de erradicarlos del cerebro. Estas técnicas se pueden dividir en dos grandes grupos que son la Braquiterapia y la Teleterapia o radioterapia externa en la cual se hará más énfasis.

Entre las técnicas más empleadas de radioterapia externa actuales se encuentran la radioterapia conformada (3D–RTC), radioterapia de intensidad modulada (IMRT), GammaKnife y radiocirugía.

Dependiendo de los órganos o zonas que se encuentren alrededor del GTV se elegirá la técnica acorde para entregar una garantía de calidad según lo estipulado por los organismos reguladores nacionales e internacionales.

La dosis que será entregada al tumor o al lecho tumoral dependerá de si el paciente fue operado o no. La necesidad de la administración de radioterapia postoperatoria inmediata en pacientes con gliomas del diagnóstico inicial donde bien se podría guardar dicho tratamiento para otra etapa del curso de la enfermedad [16].

En la actualidad la Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) creó planes para pacientes con gliomas de bajo grado, se destacaron los tratamientos de radioterapia postoperatoria con dosis de 4500 cGy. Otro estudio muestra que pueden ser tratados con una dosis de 5400 cGy los que son sometidos a resección máxima con un margen de seguridad, considerando que deberán realizarse exámenes clínicos y estudios de imágenes de forma periódica [16]. También se puede emplear un fraccionamiento de dosis diarias de 180 cGy hasta una dosis total de 5040 cGy.

2.4.1.1. Radioterapia Conformada (3D–RTC)

Es una técnica de radioterapia la cual usa estudios de TC donde se entrega una dosis al tumor. La utilización de estos estudios va a permitir identificar cada tejido del cuerpo por medio de los números de Hounsfield, estos números conforman una escala de grises que irán en un rango de valores que compararán tejido blando, huesos, agua y aire.

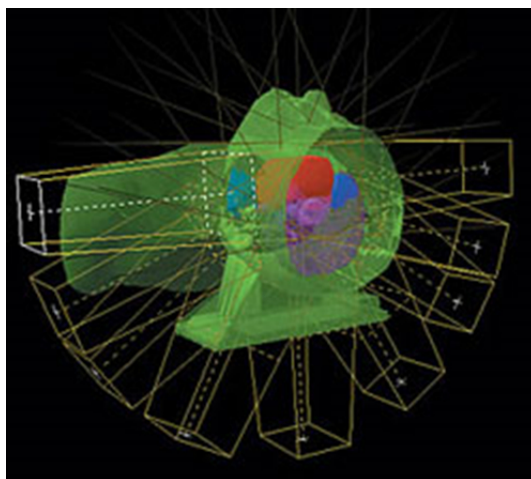


Figura 2.8: Varios campos que permiten una técnica de IMRT a un volumen target. Fuente: <http://grupo3blogmodulo.wordpress.com/2012/08/07/radioterapia-con-intencidad-modulada-imrt/>

El programa de planificación tomará estos datos para calcular la dosis que se entregará en el tumor dependiendo de variables como la energía de los fotones, el campo, la distancia Fuente-Eje.

2.4.1.2. Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

Técnica donde la dosis que se entrega dependerá de la fluencia de la radiación de tal forma que se de el 100% de la dosis deseada al tumor o al target, bajando bruscamente la dosis que puedan recibir los tejidos a riesgo, la *figura 2.8* muestra como debe ser la dosis en el target a partir de varios campos que se angulan gracias al gantry (brazo giratorio del acelerador).

Para que esta técnica funcione es necesario que el acelerador lineal (LINAC) posea un accesorio llamado colimador multilamina, ver *figura 2.9*, este permitirá realizar variaciones en el campo de radiación y por ende se logra la variación de la fluencia que

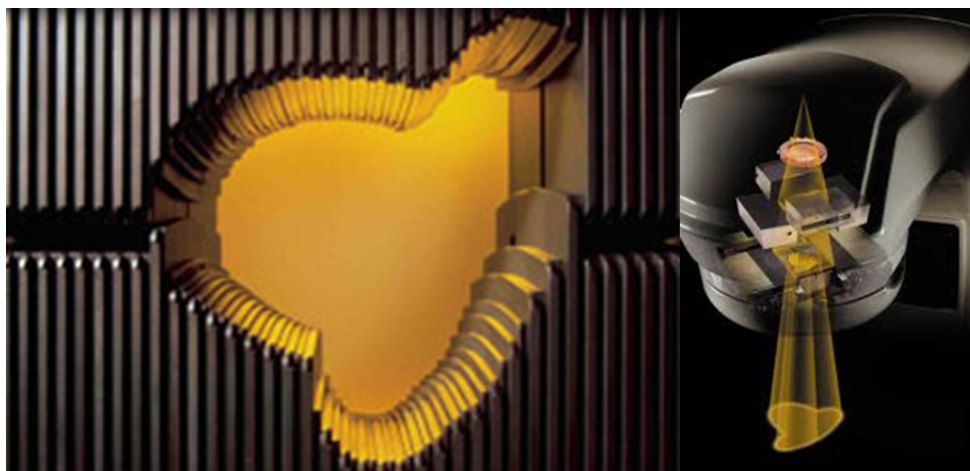


Figura 2.9: Colimador multilamina. Fuente: [https://www.neuroruber.com/especialidades/radioterapia/i_pac_stereo.php./](https://www.neuroruber.com/especialidades/radioterapia/i_pac_stereo.php/)

permite el objetivo planteado de esta técnica.

El IMRT es una de las técnicas más usadas en la actualidad, donde los niveles de tolerancia para los órganos a riesgo (OR) que se encuentran alrededor son muy bajos en comparación de la dosis total que debe recibir dicho target.

La creación de los campos de IMRT se calculan a través de una planificación inversa, donde un software calculará las fluencias de radiación necesarias que definen el target ya planteado, colocando restricciones a los OR, estos valores ya están tabulados, el resultado de la planificación es un histograma dosis–volumen que toma en cuenta las restricciones y luego serán calculados los movimientos para los diferentes tamaños de campo que genere la fluencia ya planificada usando un colimador multilamina como el mostrado en la *figura 2.9*.

2.4.1.3. Radiocirugía

Es un método de radioterapia donde haces de radiación muy pequeños convergen a un volumen blanco, este método puede realizarse con el uso de LINACS, GammaKnife o ciclotrones [44]. Es llamado radiocirugía porque posee una alta precisión que permite entregar altas dosis al volumen target y muy bajas al OR, normalmente el tratamiento consiste en una sola sesión. Para el hecho de realizar la planificación de tratamiento, es necesario estudios de TC e IRM que permitan visualizar y delimitar el volumen a irradiar, una de las condiciones principales para la aplicación de dicha radiocirugía es que el tumor no posea un diámetro mayor a 3 cm debido a las altas dosis que serán entregadas.

La forma mas frecuente de realizar una radiocirugía, es la radiocirugía estereotáctica, donde al paciente se le fijará un marco estereotáctico como el mostrado en la *figura 2.10*. Una de las formas menos invasivas que hay es la utilización de una máscara termoplástica que inmovilizará al paciente.

Una vez realizados los estudios de TC con la máscara estereostática y los estudios de IRM se delimitará el target, luego se procede a realizar la planificación de tratamiento, para llevar al paciente en este caso al LINAC donde éste con la máscara termoplástica deberá ser fijado a la camilla de tratamiento.

La *figura 2.11* muestra las rotaciones del gantry y las curvas de isodosis entregadas al target, arrojadas por la planificación. La condición para que el paciente sea candidato a un tratamiento de radiocirugía es que exista una separación de 3 a 5mm entre el tumor, los nervios ópticos y el quiasma óptico.

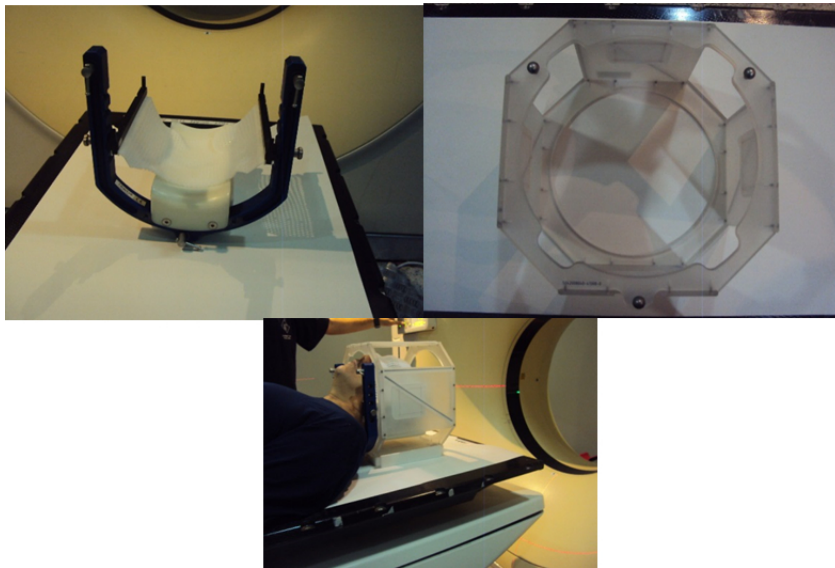


Figura 2.10: Máscara termoplástica que se le colocará al paciente. Marco estereotáctico. Marco colocado al paciente.

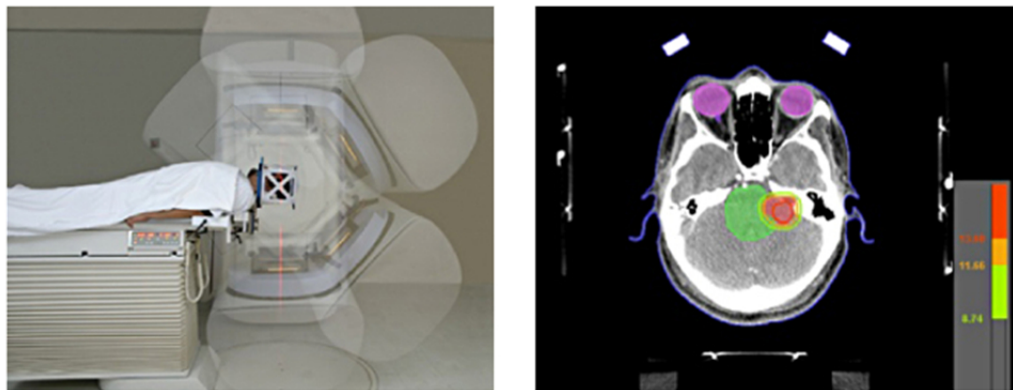


Figura 2.11: Rotaciones del gantry con respecto al paciente fijado con el marco estereotáctico a la mesa de tratamiento. Curva de isodosis para un volumen target que será tratado con radiocirugía. Fuente: Varian.

CAPÍTULO 3

MODELOS DE CRECIMIENTO Y ANÁLISIS DE ESCALAMIENTO

Los modelos de crecimiento son modelos matemáticos, empleados para representar el crecimiento, puede ser usado en economía, en sociología o en cualquier área que estudie desarrollos.

Citando a Ríos podemos decir que *"Un modelo es un objeto, concepto o conjunto de relaciones, que se utiliza para representar y estudiar de forma simple y comprensible una porción de la realidad empírica"* [17]. Un modelo matemático es el que describirá, utilizando herramientas de origen matemático, a objetos que existen en un universo no-matemático, en este caso, el crecimiento de células cancerígenas.

Existen 3 pasos que son tomados en cuenta para la construcción de un modelo, para que sea similar a la realidad. Los 3 pasos a seguir son los siguientes:

La **figura 3.1** muestra el proceso para obtener un modelo, esto es básicamente hallar la transformación del objeto a un lenguaje matemático y estará desarrollándose en todo el proceso de construcción, luego se debe analizar si éste posee todas las

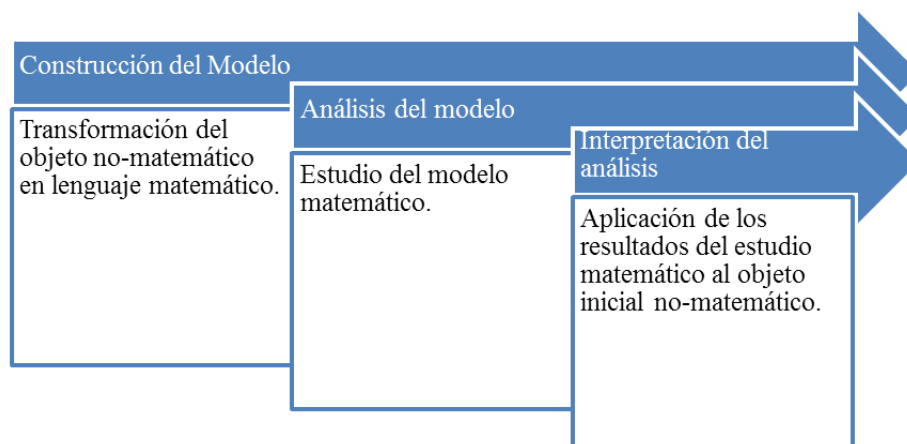


Figura 3.1: Esquema de la construcción de un modelo. Fuente: Wikipedia

características necesarias para cumplir las condiciones y por último interpretar todas las posibles soluciones que se puedan dar con el modelo.

Entre los modelos matemáticos que se utilizan comúnmente en la biología se puede hacer una clasificación, esta indicará cuales son los mejores a utilizar. Se puede observar en la **figura 3.2** el tipo de clasificación que existe y en que son usados cada uno de ellos.

Los modelos deterministas son los que permiten que a cada valor de la variable independiente le corresponda un valor de la variable dependiente, estos son útiles específicamente en sistemas que tiendan a evolucionar con el tiempo como los sistemas dinámicos. Los modelos permiten conocer el estado del sistema, transcurrido cierto tiempo, una vez que hemos dado valores a los distintos parámetros que aparecen en el modelo.

El probabilístico ocurre cuando los parámetros en un modelo determinista varían aleatoriamente, ejemplo de esto son procesos estocásticos.

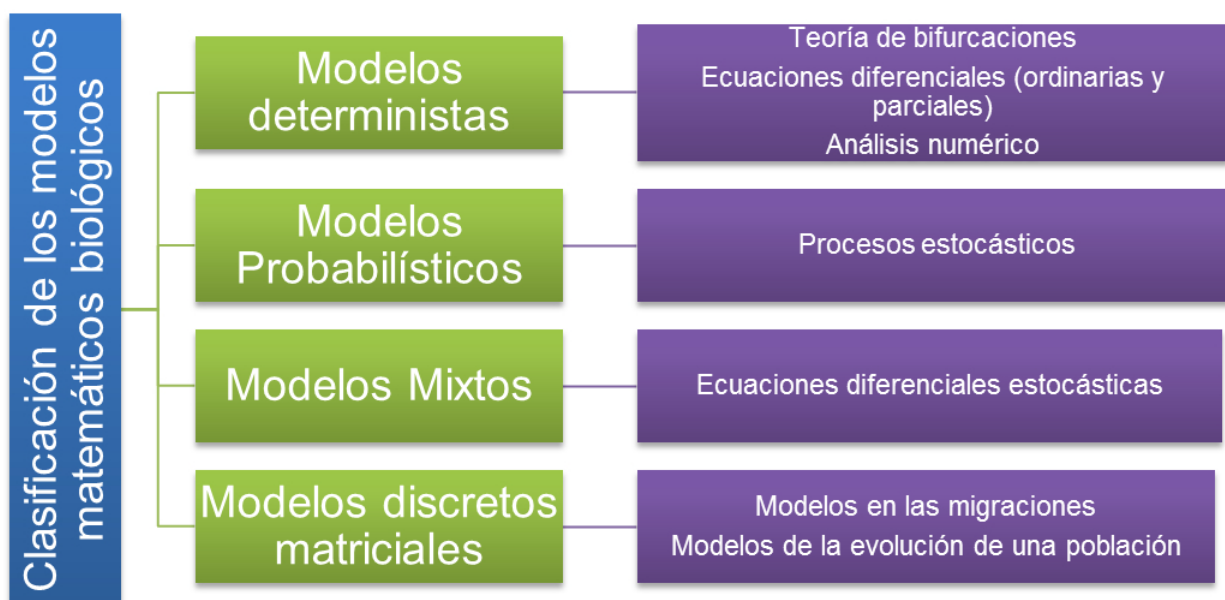


Figura 3.2: Varios campos que permiten una técnica de IMRT a un volumen target. Fuente: http://matema.ujaen.es/jnavas/web_modelos/pdf_mmb08_09/introduccion.pdf [18]

Los modelos discretos matriciales son usados, frecuentemente, cuando el sistema que se está modelando está dividido en una serie de clases. En un momento dado, el estado del sistema puede representarse por un vector. El paso de una etapa a otra se realiza a través de una matriz conocida con el nombre de matriz de transición, ejemplos de estos son los modelos en bioquímica y de la evolución de una población.

Basándose en estas clasificaciones existen modelos ya enfocados en el crecimiento poblacional. Estos son:

1. Modelo exponencial
2. Modelo logístico
3. Modelo de Gompertz
4. Ecuación de difusión y proliferación

Estos van a ser explicados a continuación y básicamente describirán las características o propiedades de las cuales deberá depender el modelo de crecimiento tumoral.

3.1. Modelo Exponencial

Representa el crecimiento de una población ideal que tenderá al infinito gracias a los recursos ilimitados de su entorno, permitiendo un crecimiento exponencial lo cual es algo que es imposible en la realidad, debido a que no existen ambientes donde los recursos sean ilimitados y el crecimiento pueda seguir produciéndose sin ninguna desventaja.

Este modelo supone que la tasa de aumento de la población es proporcional a la población existente y depende de los recursos ilimitados necesarios para su crecimiento. En consecuencia a esto, el crecimiento exponencial aumenta en función del tiempo. Este crecimiento se comporta de acuerdo a una ecuación diferencial como se muestra en la 3.1 [45].

$$\frac{dP(t)}{dt} = KP(t) \quad (3.1)$$

Donde K es una constante de proporcionalidad que depende de la diferencia entre la tasa de natalidad y la tasa de mortalidad de la población, P es el tamaño de la población en el instante de tiempo t . Esta ecuación puede resultar adecuada cuando se presenta un tamaño de población pequeño en relación a las dimensiones del entorno, y en ese caso K va a ser igual a lo siguiente:

$$K = \text{Tasa de natalidad} - \text{Tasa de mortalidad} \quad (3.2)$$

La solución viene dada por la ecuación 3.3. El comportamiento de este modelo puede ser apreciado en la figura 2.3, donde el eje y representará al tamaño de la población en función del tiempo (eje x), siendo una curva normalizada y teniendo como valor $K = 1$.

$$P(t) = Ae^{Kt} \quad (3.3)$$

3.2. Modelo Logístico

Modelo también conocido como curva en forma de "S", gracias al comportamiento sigmoide observado cuando se representa sus resultados en una gráfica. Esta caracterizado por suponer que la tasa de crecimiento de una población es proporcional a la población existente como el anterior, sin embargo, siendo más realista no presenta el mismo nivel de recursos ilimitados[45].

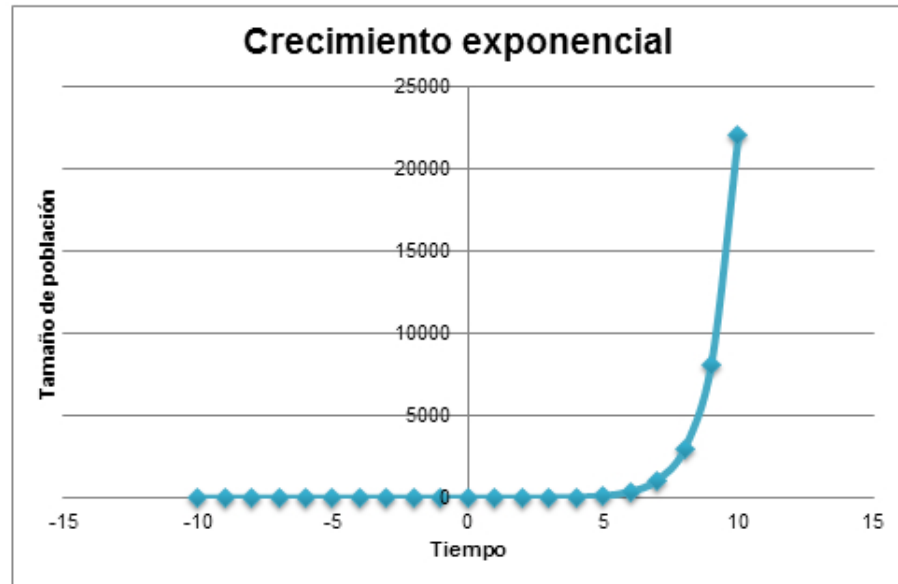


Figura 3.3: Modelo exponencial. Tiempo vs. Tamaño de la población

Diversos tipos de crecimiento pueden ser representados con este tipo de modelo, como la propagación de enfermedades epidémicas y difusión en redes sociales. Su comportamiento está basado en la ecuación 3.4 la cual a simple vista es una ecuación diferencial de primer orden y cuya solución es la mostrada en la ecuación 3.5.

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t) \left[1 - \frac{P(t)}{K} \right] \quad (3.4)$$

$$P(t) = \frac{KP_0e^{rt}}{K + P_0(e^{rt} - 1)} \quad (3.5)$$

Donde \mathbf{K} es la capacidad, que está asociada a la saturación del sistema, r será la tasa de crecimiento, \mathbf{P} es el tamaño de la población en un instante de tiempo \mathbf{t} y P_0 es la población inicial del proceso.

Este tipo de modelo muestra como las poblaciones crecen de manera rápida inicialmente, éstas se van volviendo tan numerosas que van perdiendo su capacidad de

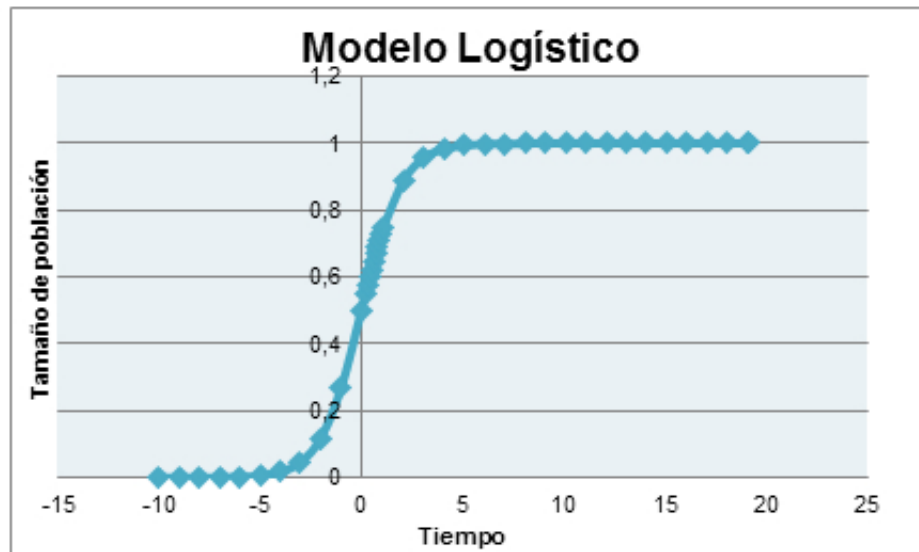


Figura 3.4: Modelo logístico. Tamaño de población vs. Tiempo

crecer debido a interacciones entre los miembros de la población, permitiendo que se llegue a un equilibrio.

Una gráfica que representa de buena manera este modelo es la mostrada en la *figura 3.4*.

Entonces, se puede decir que este tipo de crecimiento muestra un balance entre lo que sería una producción en proporción a la población y, lo que son las pérdidas en proporción a la oportunidad de interacciones individuales. Puede ser aplicado en el crecimiento de una ciudad, donde existe una interacción entre la población humana y los servicios. Este incremento podría ser exponencial hasta que la superpoblación de casas, calles, tiendas, entre otras comience a aumentar los factores negativos como la suciedad, permitiendo que no crezca de la misma forma.

3.3. Modelo de Gompertz

Llamado así por Benjamin Gompertz matemático británico del Royal Society. Este es hecho para una serie de tiempo, donde el crecimiento es más lento al principio y al final de un período de tiempo y posee también una forma de curva sigmoide.

Es usado en poblaciones con espacios confinados y para el modelaje de crecimientos tumorales. Tomando en cuenta el tamaño máximo que puede poseer una población en un entorno y una capacidad para que la población pueda proliferarse[35].

La ecuación que describe a dicho modelo es la mostrada en la ecuación 3.6.

$$P(t) = \frac{K P_0 e^{rt}}{K + P_0 (e^{rt} - 1)} \quad (3.6)$$

Para $t \geq 0$, \mathbf{K} será una constante positiva que forma una asíntota horizontal para el crecimiento, que indicará el tamaño máximo; \mathbf{a} y \mathbf{b} son constantes positivas que estará relacionada con la capacidad proliferativa de la población y $\mathbf{X}(\mathbf{t})$ es el tamaño de una población en un instante de tiempo \mathbf{t} . La solución de esta ecuación diferencial viene expresada en la ecuación 3.7.

$$X(t) = K e^{-ae^{-bt}} \quad (3.7)$$

Una gráfica que puede describir este comportamiento está mostrada en la **figura 3.5** donde se observa la forma sigmoide que es descrita anteriormente.

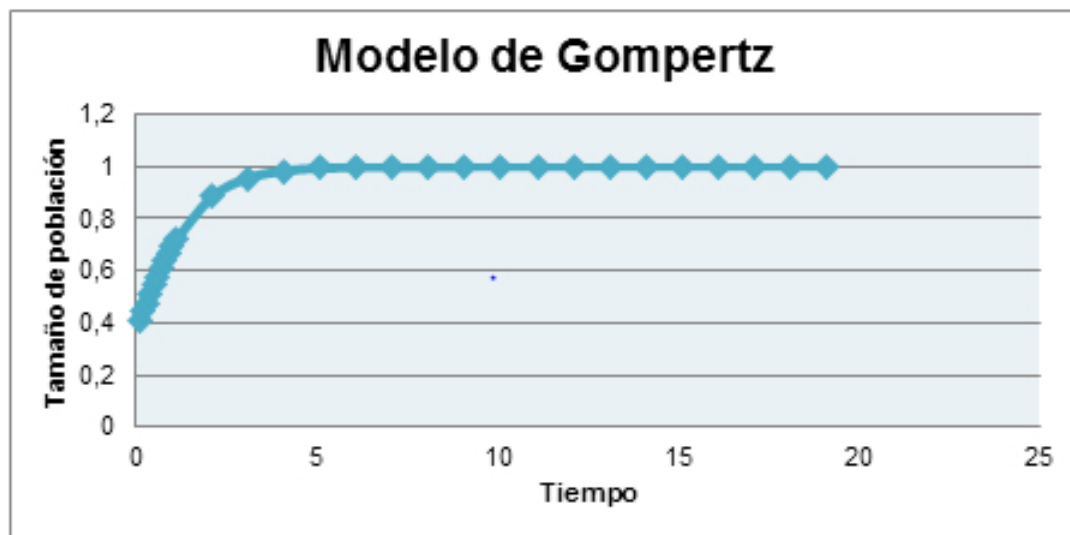


Figura 3.5: Modelo de Gompertz: Tamaño de población vs. tiempo

De acuerdo con esta ley, la tasa de crecimiento en poblaciones de células es alta en estadios tempranos de crecimiento, mientras que son bajas en estadios tardíos. Cuando el tamaño del tumor incrementa, la tasa de crecimiento es reducida por causa de la reducción de disponibilidad de espacio y de los límites de nutrientes que suplen al tumor.

3.4. Modelo de crecimiento basado en una Ecuación de difusión–proliferación

Un modelo de crecimiento de gliomas que cuantifique la invasión-proliferación tanto en la materia blanca como en la materia gris debe tomar en cuenta:

- Una tasa de la densidad de población de células que tengan que depender de la posición en donde se encuentre la concentración en un instante de tiempo.
- Un factor de difusión celular que describa como podrán difundirse dependiendo del medio en que se encuentre.

- Un término que describiría la capacidad de proliferación de las células tumorales.

Con estos tres términos se crea un modelo de dicho comportamiento y es mostrado en la ecuación 3.8 [47].

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x})\nabla c(\mathbf{x}, t)) + \rho c \frac{c_m - c(\mathbf{x}, t)}{c_m} \quad (3.8)$$

Donde $c(\mathbf{x}, t)$ es la concentración de las células tumorales en una posición dada por un vector \mathbf{x} y en un tiempo t , $D(\mathbf{x})$ es una función en el cerebro que define el coeficiente de movilidad aleatoria de las células tumorales específicamente en materia gris y blanca, ρ representa la tasa de proliferación de las células y c_m es la concentración saturada de células tumorales.

Esta ecuación puede ser resuelta con el uso de un método matemático conocido como Método de Elementos Finitos (MEF), este permite resolver un problema que posea un comportamiento que pueda ser deducido por una ecuación diferencial tomando ciertas hipótesis, una de estas es: "El continuo se divide por medio de líneas o superficies imaginarias en una serie de regiones contiguas y disjuntas entre sí, de formas geométricas sencillas y normalizadas, llamadas *elementos finitos*"[27].

La solución de la ecuación diferencial en una posición \mathbf{x} , depende del entorno y es descrito en la ecuación 3.9, donde se puede observar que los comportamientos de la difusión vecina y de las concentraciones vecinas son netamente las que intervienen en los cambios de concentración de un punto en específico.

$$\begin{aligned}
 C_n(x, y, z, t) = & (1 - 6\alpha D(x, y, z) + \tau\rho)C_v(x, y, z) \\
 & - \tau\rho C_v + \alpha D(C_v(x + 1, y, z) + C_v(x - 1, y, z) \\
 & + C_v(x, y + 1, z) + C_v(x, y - 1, z) + c_v(x, y, z + 1) + c_v(x, y, z - 1)) \\
 & + \frac{\alpha(D(x + 1, y, z) - D(x - 1, y, z))(C_v(x + 1, y, z) - C_v(x - 1, y, z))}{4} \\
 & + \frac{\alpha(D(x, y + 1, z) - D(x, y - 1, z))(C_v(x, y + 1, z) - C_v(x, y - 1, z))}{4} \\
 & + \frac{\alpha(D(x, y, z + 1) - D(x, y, z - 1))(c_v(x, y, z + 1) - c_v(x, y, z - 1))}{4}
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

Donde C_n es el valor de concentración nueva para un paso de tiempo, C_v es el valor de la concentración de células que existía anteriormente en la misma posición (x, y, z) para el valor de la difusión D , α y τ son parámetros para la construcción del modelo.

El crecimiento tumoral depende de una gran cantidad de factores que causan la variabilidad entre los diferentes tipos de neoplasias que pueden producirse en el ser humano.

3.5. Cálculo del Exponente de Rugosidad Local

Existen sistemas físicos que presentan una interfaz rugosa, caracterizada por un conjunto de exponentes críticos, son obtenidos de propiedades de invarianza de escala de ciertas cantidades físicas, ejemplo de esto son las transiciones de fase en la mecánica estadística y en cosmología física, el espectro de potencia de la distribución espacial de la radiación cósmica de fondo[36][37][38]. Un crecimiento tumoral puede ser tomado como un sistema físico que depende de la proliferación de células tumorales y su

dispersión en el tejido.

Este estudio pretende verificar la interfaz rugosa del tumor, conociendo que esta exhibe una geometría fractal [39] y utilizando las propiedades de la geometría fractal.

La rugosidad de la interfaz $h(\bar{x}, t)$ será caracterizada por el espesor de la interfaz $\mathbf{W}(\mathbf{S}, \mathbf{t})$ [40]:

$$W(S, t) = \left\langle |h(x, t) - \bar{h}(t)|^2 \right\rangle^{\frac{1}{2}} \quad (3.10)$$

Donde $\bar{h}(t)$ es la variable de interfaz promedio sobre todo el sistema de tamaño \mathbf{S} y $\mathbf{W}(\mathbf{S}, \mathbf{t})$ es el espesor de la interfaz, este posee un comportamiento típico.

Para tiempos muy cortos: $W(S, t) \propto t^\beta$ donde β se denominará exponente de crecimiento [40].

Para tiempos muy largos: $W(S, t) = W_{sat}$, que ocurre después de un tiempo de transición entre los dos regímenes, t_c , para el cual la longitud de correlación lateral alcanza y supera el tamaño del sistema [40].

El análisis de escalamiento a través del cálculo de sus exponentes críticos nos permite la caracterización de la dinámica de crecimiento tumoral. Para este análisis de escalamiento existen dos puntos a verificar:

- El exponente de rugosidad local α_{loc}
- Dimensión fractal de capacidad o dimensión de Hausdorff-Besicovitch d_f .

3.5.1. Exponente de rugosidad local α_{loc}

El exponente de rugosidad local permite caracterizar el espesor de la interfaz, para esto es necesario identificar el borde de células activas del tumor, a lo cual se le aplicará una serie de procesos matemáticos a fin de obtener el ancho de la interfaz $\mathbf{W}(\mathbf{S}, \mathbf{t})$.

Para esto, es necesario conocer los puntos que determinarían la interfaz tumoral y así la obtención del radio promedio, que estaría relacionado con el momento de primer orden de la posición de la interfaz, dado por la ecuación 3.11.

$$\langle r \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i(t) \quad (3.11)$$

N correspondería al número de puntos de la interfaz del tumor, r_i es la distancia del i -ésimo punto de la interfaz al centro de masa del tumor.

A fin de establecer un espesor local $\mathbf{w}(\mathbf{s}, \mathbf{t})$, que permita establecer las fluctuaciones de la interfaz para $s \ll \Omega$, donde Ω es el ángulo sólido, se tiene que el momento de segundo orden de la posición de la interfaz como función de la superficie \mathbf{s} y el tiempo \mathbf{t} , es visto en la ecuación 3.12[40].

$$W(s, t) = \left\{ \frac{1}{s} \sum_{r_i \in S} [r_i(t) - \langle r_i \rangle_s]^2 \right\}^{\frac{1}{2}} = \{w(s)\}_{\Sigma}^{\frac{1}{2}} \quad (3.12)$$

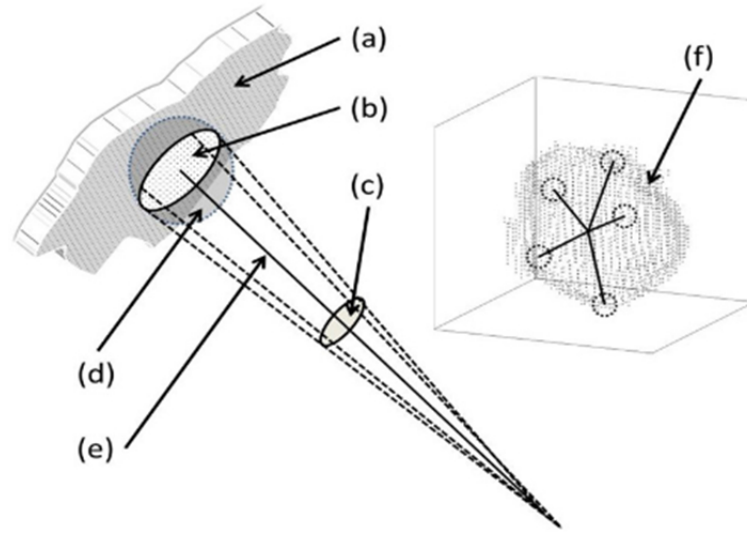


Figura 3.6: Cálculo de la interfaz tumoral [41]

Σ representa la interfaz total, $\langle r_i \rangle_s$ es la medida del promedio local tomando todos los subconjuntos de la interfaz de tamaño s .

Cuando $w(s, t)$ difiere de $W(S, t)$, entonces se puede decir que:

$$w(s, t) \sim s^{\alpha_{loc}}, W(S, T) \sim s^\alpha, \text{ para } t \gg t_c \quad (3.13)$$

Esta cantidad define el ancho de la interfaz, a través de un promedio de varianzas y va a proporcionar una medida de las fluctuaciones locales alrededor de la posición promedio, una representación gráfica de la interfaz del tumor y el muestreo con esferas idénticas se muestra en la **figura 3.6**.

(a) Es la interfaz del tumor

- (b) Son los puntos de la interfaz pertenecientes a una muestra que es tomada con el uso de una esfera que posee como área superficial s .
- (c) Angulo sólido Ω .
- (d) Esfera de muestreo que analiza la interfaz
- (e) Radio promedio de la región muestreada
- (f) Cálculo de la interfaz total del tumor.

Si son tomados valores pequeños del área superficial de la esfera s y que además estos puedan ser comparables con el área de la superficie asociada a la interfaz total, será observado un comportamiento de ley de potencia descrito por la ecuación 3.14.

$$W(s, t) \sim s^{\alpha_{loc}} \quad (3.14)$$

Donde α_{loc} es el exponente de rugosidad local [29].

Una gráfica que puede explicar el comportamiento de la **ecuación 3.14** es la presentada en la **figura 3.7**, esta presenta 2 regiones.

La primera región de la gráfica es la que corresponde a la recta, esta es la descrita por la ley de potencias y la pendiente de la recta permite determinar el valor del exponente de rugosidad local. Mientras que la segunda región que comienza a aparecer con la curva cóncava es una región de saturación.

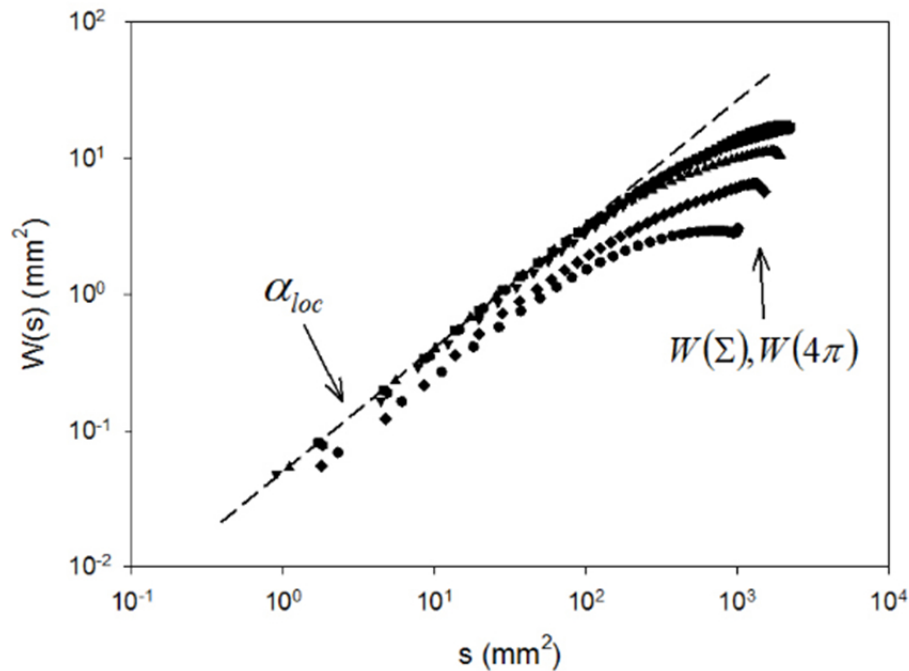


Figura 3.7: Comportamiento de $W(s)$ en función del área s [41]

3.5.2. Dimensión fractal de capacidad ó de Hausdorff–Besicovitch, d_f

La dimensión fractal es un número real que permite generalizar los conceptos de las dimensiones ordinarias en sistemas geométricos, que no permiten espacios asociados a cada punto de una variedad diferenciable formado por los vectores perpendiculares a dicho punto [30].

Con el uso del algoritmo de conteo de cajas propuesto por Russel [31] es posible la obtención de la dimensión de capacidad o dimensión de Hausdorff-Besicovitch, d_f .

Dicho algoritmo permite realizar un conteo de un número de cajas $N(\epsilon)$, donde las cajas son de tamaño ϵ que contendrían la estructura fractal, estableciendo que puede

definirse a d_f en términos de estos valores [42] como se obtiene en la ecuación 3.15.

$$d_f = -\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log(N(\epsilon))}{\log(\epsilon)} \quad (3.15)$$

Existe así una relación entre la dimensión fractal, el exponente de rugosidad y la dimensión Euclídea d del espacio donde se encuentra la interfaz [32].

$$d_f + \alpha_{loc} = d \quad (3.16)$$

CAPÍTULO 4

MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL Y DE RADIOTERAPIA

Este trabajo creará un modelo de simulación de gliomas, necesita parámetros que contribuyan con el crecimiento y difusión de las células cancerosas en un cerebro de un paciente artificial para luego ser tratado con un modelo de radioterapia.

Este modelo debe tener la capacidad de administrar los recursos necesarios para que las células puedan crecer y proliferarse en el tejido sano, posterior a esto la eliminación de las mismas a través de la terapia con radiaciones ionizantes.

4.1. Modelo de crecimiento tumoral

La ubicación de las células tumorales y la capacidad que estas posean para propagarse en materia gris o blanca viene dada de la información suministrada por una matriz de difusión, hecha con un simulador virtual llamado Brainweb [19],[20],[21],[22].

Este simulador tiene la capacidad de crear IRM propias del cerebro, las cuales pueden ser solicitadas con varios tipos de características como lo son la modalidad del tiempo de relajación (T1, T2, PD), el tamaño de corte, ruido y la intensidad de la radiofrecuencia.

La matriz de difusión será en donde se ubicará el tumor inicial y donde va a desarrollarse, esto se debe a que las células tumorales tienen mayor capacidad de propagarse en materia blanca a diferencia de materia gris, valores de difusión que son propuestos en la *tabla 4-1*.

En la *figura 4.1* podemos apreciar la matriz de difusión utilizada, en ella se han ubicado dos puntos que representarían la materia blanca (imagen de la derecha) y la materia gris (imagen de la izquierda), cada una de estas imágenes muestran los valores que son tomados para cada una de las difusiones de los tejidos.

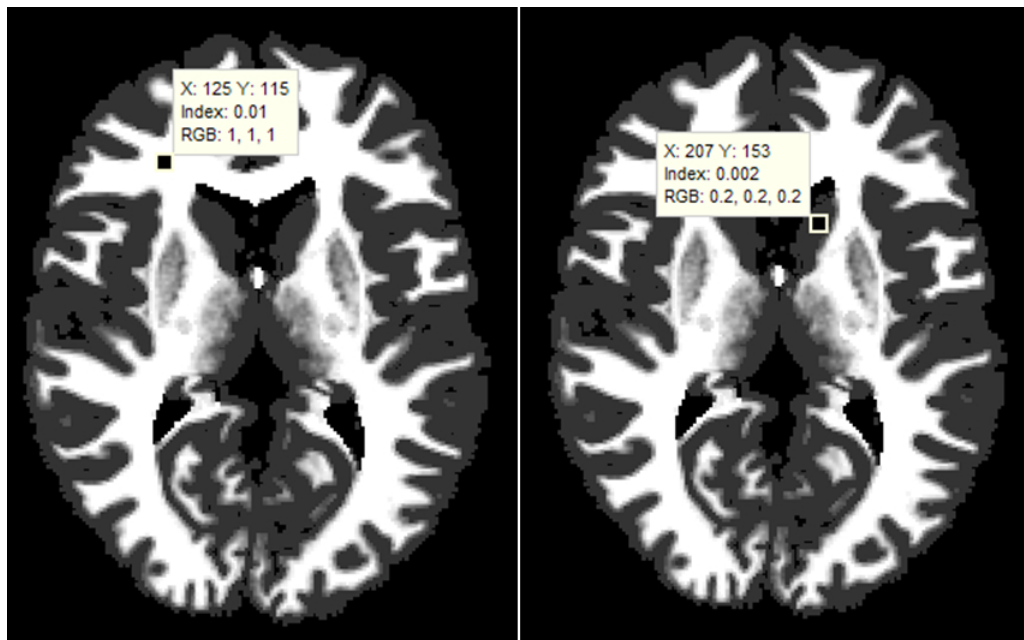


Figura 4.1: Difusión utilizada para el modelo. Imagen obtenida por Matlab[®]

La ecuación diferencial dependerá de la posición en que se evalúe la concentración tumoral, de la difusión celular en el medio que la rodea, y la tasa de proliferación que posea el tipo de cáncer a simular. Estos valores son tomados de la literatura y son presentados en la **Tabla 3-1**.

Tabla 4.1: Parámetros usados en la ecuación diferencial, basados en la literatura.

Parámetros	Valores	Referencia
c_m	105 células/ mm^3	[25]
ρ_{low}	$1,2 \times 10^{-3} \text{ día}^{-1}$	[24]
ρ_{high}	$1,2 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$	[24]
D_g	$2,0 \times 10^3 \text{ mm}^2 / \text{ día}^{-1}$	[23]
D_w	$10^{-2} \text{ mm}^2 / \text{ día}^{-1}$	[23]

El valor c_m muestra la concentración máxima que puede poseer un vóxel, ρ va a caracterizar la tasa de proliferación del tipo de glioma que se está estudiando, tomando sólo dos clasificaciones a utilizar, un ρ_{low} que representará la tasa de proliferación para gliomas de bajo grado y un ρ_{high} para un glioma de alto grado, estos serán usados en la ecuación 3.9.

$$f(x, a, c) = \frac{1}{1 + e^{-a(x-c)}} \quad (4.1)$$

La difusión de la concentración de células tumorales, en este modelo, está tomada en función de una curva sigmoide que puede ser matemáticamente descrita en la ecuación 4.1 y que es multiplicada al valor de la difusión en cada vóxel [43].

Donde \mathbf{x} es la posición del vóxel que se está evaluando, dicha función de difusión f variará entre 0 y 1, este modelo toma en cuenta que la variable \mathbf{x} contiene el valor de

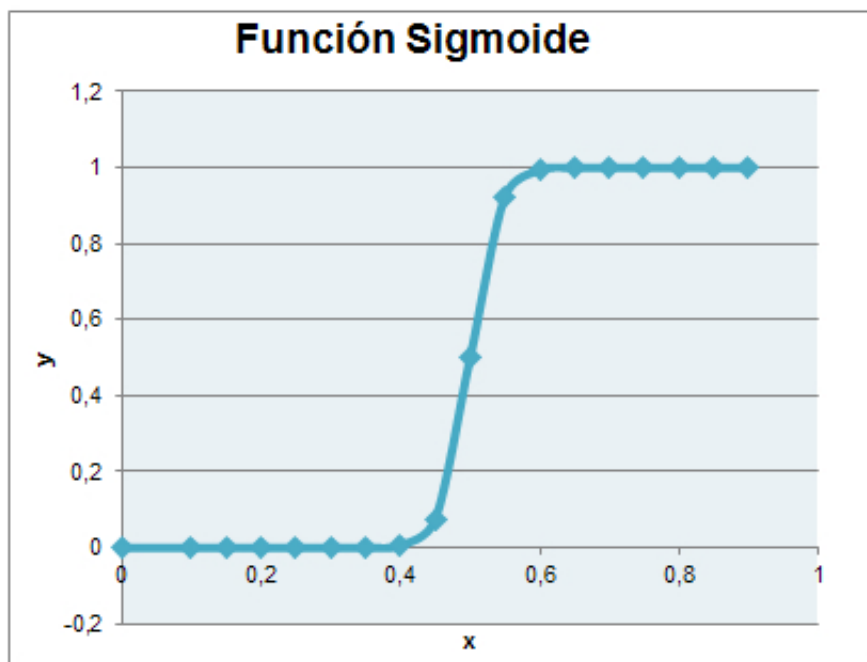


Figura 4.2: Curva sigmoide utilizada para la difusión en una sola dimensión. Fuente Excel

la concentración c_v , un valor de $c=0.5$ y $a=50$ (valores que pueden modificar el ancho y alto de la curva) , se obtiene una gráfica como la mostrada por la *figura 4.2*.

Las contribuciones del crecimiento tumoral solo están vinculadas a células que posean niveles de nutrientes y oxígeno que les permite ser activas, gracias a la ubicación de estas.

El esquema de la figura 3.3 muestra los comienzos de un volumen tumoral, se puede imaginar entonces que las primeras células van a poseer la capacidad de obtención de recursos para un crecimiento óptimo, este tipo de células son las que cumplen todas las propiedades para la fomentación de la angiogénesis, o crecimiento de vasos sanguíneos nuevos que permitirán la alimentación de dichos tumores, sin embargo con la evolución y el paso de los días, estas propiedades no serán las mismas.

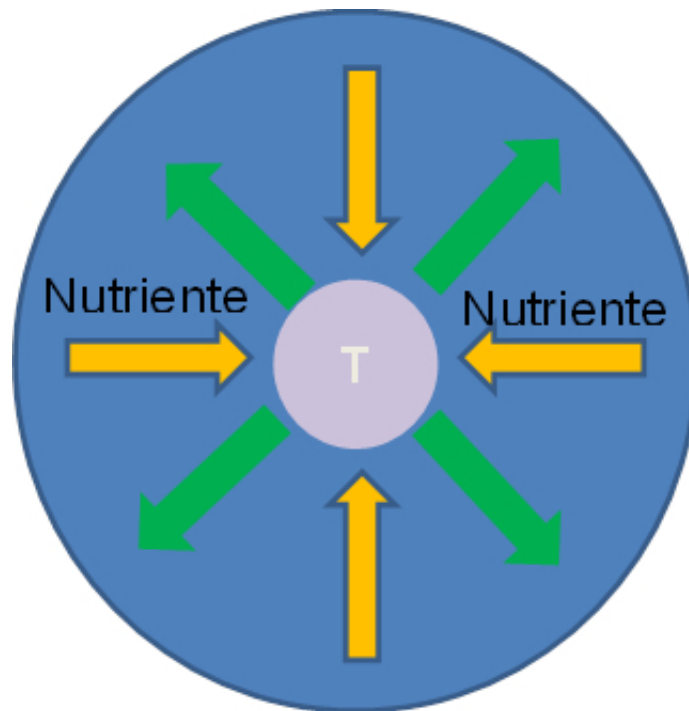


Figura 4.3: Primera etapa de un tumor

Este crecimiento puede ser comparado con el crecimiento de una ciudad, en sus comienzos la ciudad podrá satisfacer y distribuir todos los recursos y bienes necesarios para que la población existente pueda poseer una calidad de vida estable, que permita el desarrollo de cada uno de los habitantes. Sin embargo, si la velocidad de crecimiento de la ciudad es más rápida que el desarrollo de los servicios, permitirá que los recursos disminuyan rápidamente a zonas de la ciudad.

El tumor ya evolucionado presentará zona de decaimiento de recursos, lo cual modificará las propiedades de las células llevando a estas a una muerte, mientras que las células que se encuentren siempre en la interfaz serán las que contribuirán en la difusión y proliferación del tumor.

El decaimiento de los nutrientes y el oxígeno se determina por una ecuación de difusión molecular, la cual posee como solución funciones exponenciales y gaussianas. Una representación del tumor en momentos en los que ya la difusión de nutrientes no es igual que al momento inicial de crecimiento se observa en la *figura 4.4*, donde se crea una nueva clasificación de células tumorales.

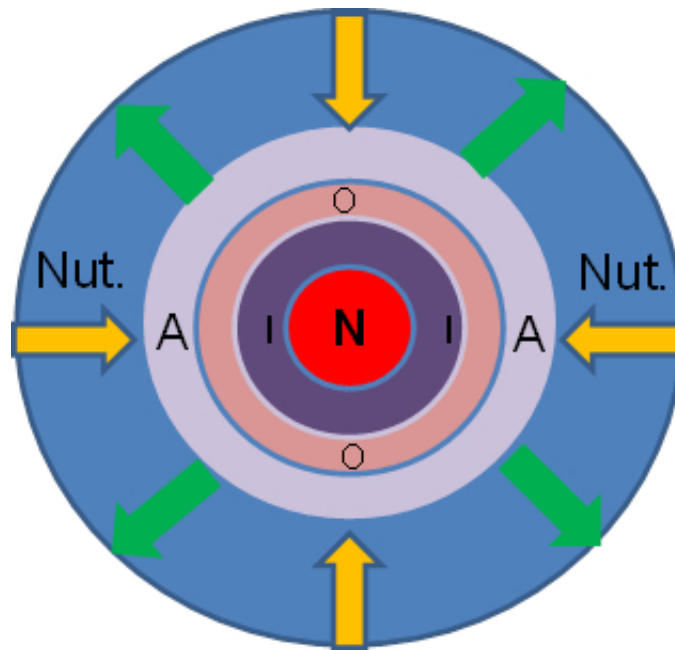


Figura 4.4: Distribución de las clases de células tumorales en períodos posteriores

Esta imagen posee una región donde se encuentra la falta de recursos (zona 1) , las células que se encuentra en dicha región se conocerán como células en estado de "latencia", estas presentarán poca capacidad de crecimiento y difusión, sin embargo poseen recursos mínimos que le permiten seguir estando vivas, la gran característica de este tipo de células es que son radioresistentes, es decir, poseen una gran resistencia cuando a ellas se les inducen radiaciones ionizantes, en los procedimientos radioterapéuticos a los pacientes se les coloca oxígeno, previo al tratamiento a fin de mejorar los niveles presentes en los tumores, para así causar mayor daño.

Existen varias zonas, en la que se presenta la ausencia de oxígeno o de nutrientes, teniendo una zona central donde se acumulan las células tumorales muertas, llamada zona necrótica y una zona activa que corresponde a la frontera del tumor, donde los recursos permiten mantener a las células de dicha zona proliferándose y difundiéndose.

En el modelo creado se ha planteado que la sobrevivencia a consecuencia de la radioterapia para el estado de latencia deberá ser muy cercana a "1" (debido a la radioresistencia), en caso de que no lleguen los niveles necesarios para que se pueda mantener las células en estado de latencia, solo les quedaría el paso a la muerte celular, la necrosis, ésta obviamente deberá comenzar en las zonas iniciales del crecimiento tumoral, deseando observar en que momento se comenzaría a ver la aparición de necrosis.

La clasificación dependerá entonces de los niveles de concentración de células por vóxel y de la difusión presente para dicha posición. La *figura 4.5*, nos muestra 5 clases de células, las células que participan en la ecuación diferencial son netamente las cancerosas.

$$\langle f_j \rangle = \frac{1}{N_{V_R}} \sum_{i \in V_R} (1 - c_i) x e^{-\frac{d_{ij}^2}{Dg}} \quad (4.2)$$

Las células **clase 1** son aquellas cuyos vóxeles son accesibles a células cancerosas y que presentan una concentración inferior a 0.9, las células **clase 2** son las que están por un valor de concentración superior a 0.9 y ya son consideradas como cancerosas, ahora bien, para las **clase 3** (estado de latencia), **clase 4** (próxima a necrosis) y **clase 5** (necrosis), es por ello que se propone, en este modelo, el crear una función que tome en cuenta los niveles de glucosa presentes en el espacio donde se desempeña la región celular, esta función dependerá del número de vóxeles que están en dicha vecindad.

Esta evaluación se crea usando la función descrita en la ecuación 4.2.

El valor obtenido por la ecuación permite describir los niveles de glucosa en la vecindad que se encuentra alrededor de un vóxel \mathbf{j} y toma valores entre "0" y "1". El valor c_i describe el valor de la concentración en cada uno de los vóxeles que conforman al volumen esférico V_R de radio $R > D_G$ (difusión de la glucosa) que es considerado como de $5.79 \text{ mm}^2/\text{día}$ [26], d_{ij} es la distancia que hay entre los vóxeles y $N(V_R)$ es el número total de vóxeles dentro del volumen V_R .

V_R se puede apreciar como un entorno donde se distribuyen los nutrientes, dependiendo de las concentraciones que posee cada uno de los elementos que conforman dicho volumen es posible determinar cuál será el valor $\langle f_j \rangle$ para un vóxel \mathbf{j} , este valor nos indicará la capacidad que posee dicho vóxel de contener células que sean clasificadas como clase 3 o 4. Este volumen es observado en la **figura 4.5**.

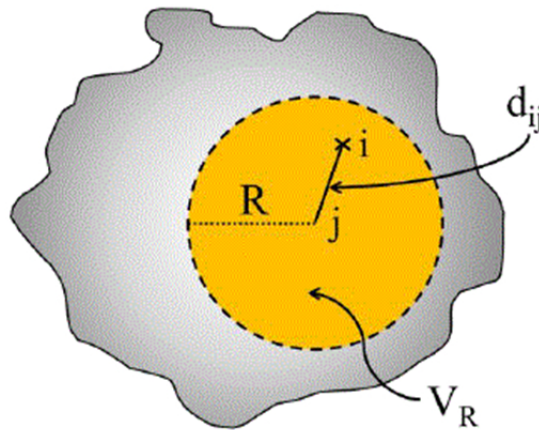


Figura 4.5: Distribución de las clases de células tumorales en períodos posteriores

Se necesita entonces fijar valores umbrales que servirán para la clasificación de las células del crecimiento tumoral, estos valores son indicados en la tabla 4-2.

Tabla 4.2: Parámetros usados en la ecuación diferencial, basados en la literatura.

Clase	Descripción	Valor umbral
1	Ecuación Diferencial	$D > 0, c < 0,9$
2	Ecuación Diferencial, Células en estado hipóxico	$D > 0, c \geq 0,9$
3	Células latentes, en estado reversible	$D > 0, < f > \leq 0,02$
4	Células transitorias a necrosis	$D > 0, < f > \leq 0,006$
5	Necrosis	

Además de la inclusión de valores umbrales para la clasificación de células, es necesario también establecer reglas de transición que permitan que las clases puedan cambiar. Estas reglas de transición permitirán hacer cambios, por ejemplo de clase 1 a clase 2, y así existirán transiciones para las clases 2 y 3. Y las podemos observar en la *tabla 4-3*.

Tabla 4.3: Reglas de transición para el crecimiento

Clase	Sin terapia	Con terapia
1	1 → 2	1 → 2
2	2 → 1, 2 → 3	2 → 1, 2 → 3
3	3 → 4	3 → 2, 3 → 4
4	—	—

La tabla antes mostrada nos indica que las transiciones pueden ocurrir dependiendo del día en que se dé el crecimiento, este puede ser un día de tratamiento con radioterapia o no, tomando un crecimiento tumoral sin terapia, las células clase 3 solo pueden pasar a clase 4 es decir, sólo pueden convertirse en necrosis.

Las clases 1 pueden tener la propiedad de mantenerse en el mismo estado o cam-

biar a clase 2, tanto con terapia como sin ella, esto se debe a que los niveles de nutrientes en la interfaz se mantienen lo suficientemente altos para que estas células puedan seguir manteniendo su clasificación y con el uso de la radioterapia, estas transiciones, efectivamente no van a cambiar.

El caso será diferente cuando en los períodos de tratamiento que recibe el tumor exista disminución de células activas, lo cual conlleva a un aumento de los niveles de glucosa para células que puedan encontrarse en estado de latencia (clase 3), permitiendo así que estas puedan ser capaces con el uso de terapia, de pasar a un estado clase 2 que le permita ingresar nuevamente a la ecuación diferencial del crecimiento tumoral.

Las células clase 4 pueden ser vistas como células que están a un paso de ser consideradas como necrosadas, éstas ya poseen niveles tan bajos de glucosa que solo tienen oportunidad de morir y de conformar el volumen de la necrosis, este tipo de clasificación no posee reglas de transición, se convertirán en clase 5 de forma aleatoria, es decir, no necesariamente pasen a ser células que estén muertas sino también a un paso de estarlo.

Lo antes mencionado, deja los lineamientos básicos para el crecimiento tumoral que es planteado a modelar, sin embargo, estas son características que no especifican todavía la etapa radioterapéutica del modelo.

En la realidad y como es mencionado en el capítulo 1, el uso de radiaciones ionizantes es un tipo de técnica que es utilizada para erradicar gliomas.

Si bien una de las técnicas de radioterapia que se usan en la actualidad es la radioterapia conformada 3D, la cual intentará entregar el 100 % de dosis prescrita, es necesario indicar que esta técnica incluye la irradiación de tejido necrótico, el cual

lógicamente no se verá afectado por la radiación, este volumen no posee características que estén involucradas con la aparición de nuevas células ya que como tal es tejido que se encuentra muerto.

El modelo que permitirá hacer disminuciones de las concentraciones, permitiendo vincular un factor de sobrevida debido a la aplicación de radiaciones ionizantes a un tumor, es el que se conoce en radiobiología como "Modelo Lineal–Cuadrático", este modelo predice cual deberá ser el factor de sobrevida debido a una dosis que sea aplicada en él.

Lo que el modelo realizará es aplicar un factor de sobrevida a las 3 clases que son las activas para el crecimiento tumoral, las clase 1, 2 y 3, para esto primeramente el modelo deberá delimitar lo que sería considerado como volumen blanco de planificación (PTV), este estaría fijado por los vóxeles que estén clasificados como clase 1 y que tengan una concentración mayor o igual a 0.008, lo cual será considerado como un margen, en el que visualmente es posible observar la región que será resaltada por el contraste en una IRM.

4.1.1. Modelo lineal–cuadrático

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (4.3)$$

Es un modelo radiobiológico que permite describir la muerte de las células como consecuencia de la radiación[9]. Resaltando que la muerte celular es de naturaleza dual, es decir, que es causada por dos efectos que dependen de la dosis que reciba la célula y del tipo de célula que es. El factor de sobrevivencia celular se calcula con la ecuación 4.3.

Donde \mathbf{S} es el factor de sobrevivencia, \mathbf{D} es el valor de la dosis entregada en el tumor y " α ", " β " son factores que varían dependiendo del tipo de célula que se irradiará.

Los mecanismos de la muerte celular debido a la radiación descrita por dicho modelo permiten explicar una causa de muerte directa y una causa de muerte indirecta de las células irradiadas.

El factor directo de la muerte está relacionado con el efecto de la radiación sobre las moléculas de ADN parte importante de la célula irradiada, permitiendo así rupturas en los puentes de hidrógeno que causan modificaciones y alteraciones en la célula, ocasionando una apoptosis celular –*muerte celular programada*– o nuevas mutaciones que dejarán infértil a la célula madre o a las células hijas.

El factor indirecto es el efecto de la radiación que está relacionado con la molécula de agua presente en el entorno de la célula, ésta al ser modificada puede generar *a posteriori* un daño en la molécula de ADN.

Las constantes " α ", " β " son componentes que estarán relacionados a la muerte celular, " α " corresponde a la muerte celular directa, a la dosis (\mathbf{D}) y a los daños provocados a las células que no son posibles de reparar; mientras que " β " estará relacionado a los daños indirectos, a la dosis elevada al cuadrado (D^2) y está relacionado a las continuas acumulaciones de daños sub-letales que ya no son posibles de reparar.

Una representación gráfica de dicha ecuación es la mostrada a continuación:

La **figura 4.6**, muestra como son las dos componentes del modelo, estas curvas permiten observar como es la sobrevivencia dependiente de la dosis, obteniendo lógicamente, una gráfica lineal para los daños directos y una gráfica cuadrática para los

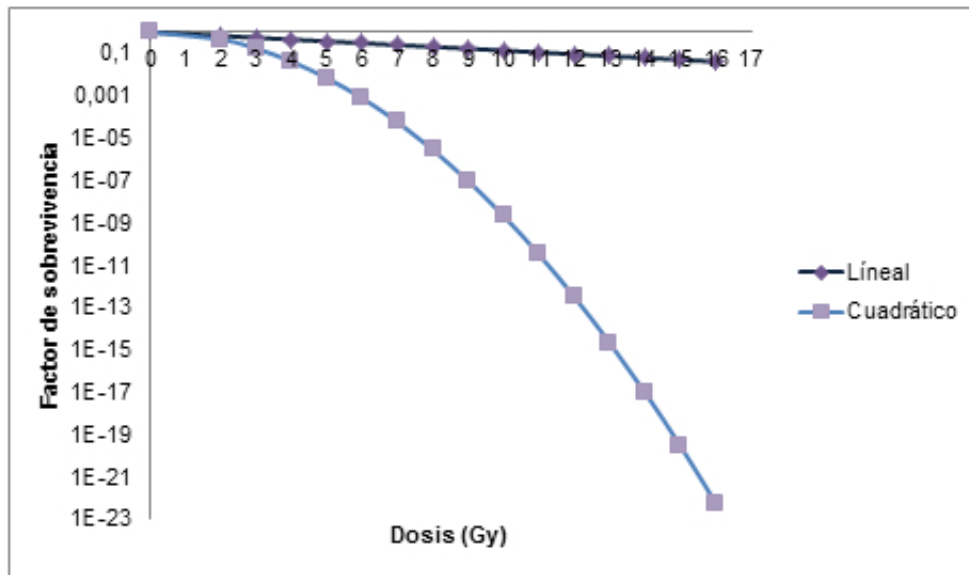


Figura 4.6: Daños directos e indirectos. Gráfica realizada en Excel

daños indirectos.

Es entonces de importancia, el establecimiento de los factores de sobrevivencia que serán planteados para los 3 tipos de clase activas del tumor, se muestran en la *tabla 4-4*.

Tabla 4.4: Reglas de transición para el crecimiento

Clase	Sobrevivencia
1	0.83[28]
2	0.90
3	0.99

Los valores para las concentraciones clase 2 y clase 3 son propuestas, sobretodo porque las clase 3 son radioresistentes, lo que conduce a que la sobrevivencia logre llegar a tener un valor tan cercano a 1. La sobrevivencia de las concentraciones tumorales

diarias están fijados por estos valores, estableciendo así un esquema de eliminación celular, explicado anteriormente y utilizado en la radioterapia aplicada a gliomas.

Estos serán entonces los planteamientos fijados para así producir un código en un entorno creado por Matlab[®].

CAPÍTULO 5

CÓDIGO DEL MODELO

Para el modelo de crecimiento tumoral, se realiza un código en el entorno de Matlab R2013a, programa que posee características que permite desarrollar modelos, ya que tiene la capacidad de efectuar operaciones matemáticas en matrices de grandes dimensiones, tomando en cuenta las capacidades del computador en que se opere. Se recomienda ciertas especificaciones para que funcione apropiadamente:

- Matlab[®] R2012a o una versión más actualizada.
- Procesador i3 o superior
- 4Gb de memoria RAM o superior
- Mínimo 2 Gb de disco duro libres.

El código trabajará en matrices de $512 \times 512 \times 512$ que poseen la información de la clasificación de células y concentración celular, en estas se aplican diferentes operaciones matemáticas que contribuyan con la difusión, proliferación y tratamiento de los

tumores virtuales.

El modelo está dividido en 5 fases (ver *figura 5.1*), la primera es la principal llamada "Main", posee la capacidad de leer las variables que se encuentran guardados en el archivo del paciente inicial y en los controles que suministra la misma simulación, lee el control de las clases tumorales, las matrices de difusión y concentración tumoral.

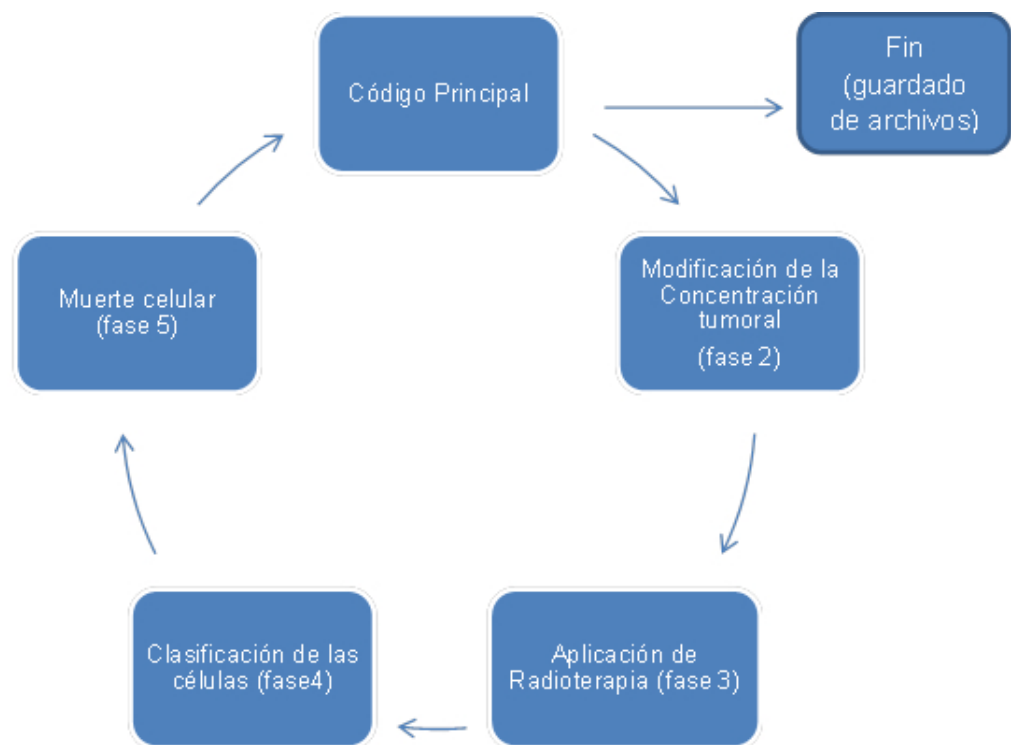


Figura 5.1: Esquema del Código

En el Main se leen y/o se crean las variables que intervendrán en el modelo, estas se muestran en la tabla , donde aparece los nombres de las funciones que son llamadas en todo el código y la función con que son empleadas.

El código consta de 5 fases, la principal (main), donde se realizará la lectura de archivos, parámetros del crecimiento, de terapia y serán llamadas las distintas fases del modelo construidas como funciones dentro del entorno de Matlab[®].

Las fases 2, 3, 4 y 5 modifican lo anterior, ya sea con el crecimiento tumoral, la radioterapia o clasificación de células. Para luego retornar al main, formando un ciclo que continuará o se va a detener dependiendo de las condiciones del tumor y del crecimiento fijado inicialmente. Cada una de las fases será explicada y colocadas a continuación

5.1. Fase 1: Crecimiento Tumoral

Este es el código principal, en este se hacen las lecturas de archivos y parámetros, se establece los días de terapia y de guardado de archivos para la revisión de resultados *a posteriori*. Se muestran en la tabla , donde aparece los nombres de las funciones que son llamadas en todo el código y la función con que son empleadas.

Se establece que todos los días va a crecer el tumor, por lo tanto el modelo aplica diariamente la ED de proliferación y difusión. La etapa de aplicación de radioterapia es diferente, se puede establecer que un paciente virtual reciba un tratamiento, éste posee una duración de 40 días, a fin de ser más realista, se aplica radioterapia durante 5 días, los siguientes 2 días no se le aplica, simulando una semana de tratamiento real para completar 40 días .

Se proponen 2 condiciones para que la simulación culmine, la primera de estas es que el crecimiento tumoral no pase de 10 años, en la realidad ocurre que pacientes

Tabla 5.1: Variables usadas por el modelo

Nombre	Función
Difusion.mat	Matriz que contiene la difusión D
d_cuad.m	Función que establece una vecindad
Num1	Variable que identifica al número del paciente virtual
Nnum	Variable que identifica al año en que se continuará la simulación
YEAR	Año en que se comienza la radioterapia
CLASE	Matriz que contiene la difusión de las clases en el paciente
MASK	Condición que permite a las células tumorales a difundirse, proliferarse (valor=1) y donde no se permite (valor=0)
Cv	Matriz de concentración tumoral vieja
rho	Valor de la proliferación tumoral
N	Número de días que contiene 1 año
Cu	Concentración que clasifica a las células activas clase 1
R	Radio de la esfera de búsqueda de nutrientes
fL	Valor umbral de nutrientes para las células en estado de latencia
PTV	Valor para C_v que delimita al PTV a irradiar
MASKPTV	Condición que establece la zona a irradiar

post-tratamiento puedan sufrir de otro tipo de enfermedades que los lleve a complicaciones severas y que no tengan que ver con el cáncer que padecieran al inicio, un ejemplo es la diabetes.

La segunda condición es el tamaño del tumor, se colocó una limitación al radio del volumen tumoral de no ser mayor de 30mm, ya que para este tamaño podría considerarse que la actividad cerebral del paciente se hubiera modificado en total por el volumen del tumor.

El código que simula lo anterior se observa en el programa `crecimientotumoral.m` que se encuentra en el apéndice 1.1.

5.2. Fase 2: Ecuación diferencial de crecimiento

El siguiente paso es el crecimiento del tumor, cada una de las concentraciones de células que puedan ingresar en el crecimiento se le aplica la solución de la **ecuación 5.1** diferencial dada en el capítulo 3, esta fase actúa como una función que es llamada por el "main".

$$\frac{\partial c(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x})\nabla c(\mathbf{x}, t)) + \rho c \frac{c_m - c(\mathbf{x}, t)}{c_m} \quad (5.1)$$

El modelo crea entonces una nueva matriz llamada C_n a partir de la matriz anterior C_v . Para simular, el código toma las contribuciones de difusión y concentración tumoral de la vecindad alrededor del vóxel a evolucionar, es decir, la evolución del tumor depende de todas las células activas y de la difusión característica del medio en que se está simulando. Esta sección del modelo es señalado en el **apéndice 1.2**.

Para optimizar el cálculo se creó una condición basada en diferenciar las zonas que realmente poseen células que van a crecer y, no modificar las zonas en que no ocurrirá nada, esto es utilizado con la variable MASK que ayuda a crear dicha condición.

5.3. Fase 3: Radioterapia

Esta etapa del código de igual manera será llamada por el main y permite aplicar un factor multiplicativo S basado en el modelo lineal–cuadrático (*ecuación 5.2*) que relaciona a la radioterapia con las células tumorales.

En esta etapa del modelo de crecimiento, es donde se aplica un factor de radioterapia para ello el código vinculado de la simulación multiplica el factor de supervivencia visto en la *tabla 5.1* a los vóxeles invadidos por cada una de las clases 1, 2, 3.

El factor multiplicativo de supervivencia celular depende del modelo lineal-cuadrático que establece la dependencia lineal y cuadrática a la dosis suministrada al tumor y de las células que lo componen, la ecuación que rige dicho comportamiento es la siguiente:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (5.2)$$

Donde **S** es el factor de supervivencia, **D** es el valor de la dosis entregada en el tumor y " α ", " β " son factores que varían dependiendo del tipo de célula que se irradiará.

La Concentración nueva Cn es la variable que cambia con esta fase, obteniéndose una nueva concentración que se seguirá llamando Cn.

La variable MASKPTV, es una máscara que deja como condición un volumen fijo que será tratado por la radioterapia, esto es análogo a lo que sería demarcado como PTV en un tratamiento radioterapéutico con una planificación 3D regular.

5.4. Fase 4: Clasificación

Esta fase está constituida por 3 funciones que permite realizar la clasificación celular, dependiendo de la distribución de nutrientes presentes en el cerebro, lo que se obtendrá es la modificación de la variable CLASE, la cual es la que indica que tipo de clase de célula se encuentra presente en cada vóxel. Esto es mostrado a continuación:

En la clasificación se establecen los vóxeles según los valores de nutrientes y de concentración que posean, planteados en el capítulo anterior en las normas de transición, la esfera de búsqueda de nutrientes pasará por la zona de la matriz invadida por tumor y según las condiciones en que se encuentre el vóxel, cambia a una nueva clase o no.

5.5. Fase 5: Aleatoriedad

La muerte celular, como es planteada en el modelo, es aleatoria por lo tanto no toda célula que sea clase 4, necesariamente deba cambiarse a clase 5, solo esto puede pasar de manera aleatoria con lo cual el vóxel pasa a tener un valor de concentración tumoral 0 y a ser clase 5. La aleatoriedad es dada por números al azar que son proporcionados por funciones creadas en el entorno de Matlab.

Luego de esta etapa la matriz C_n es convertida en la concentración C_v , que será la inicial de un nuevo día.

CAPÍTULO 6

RESULTADOS

6.1. Crecimiento Tumoral

Para obtener resultados, se simularon 10 gliomas artificiales, en 10 pacientes virtuales, crecieron hasta el año en que podían causar la muerte y se guardaba un control anual del crecimiento.

A cada paciente virtual, se le colocaba una célula tumoral en un vóxel que simulará un volumen tumoral inicial con una ubicación particular, etiquetándolos a cada uno por gliomas del 1 al 10, cada uno poseerá una ubicación dentro de la matriz de difusión del paciente virtual. Estas ubicaciones son mostradas en la *tabla 6.1* y corresponderá al primer día del glioma en la simulación, luego será evolucionado por el programa ya creado, sin radioterapia a fin de obtener los años en que puede crecer un tumor sin tratamiento.

Los controles guardados, contienen la información del conteo de vóxeles invadidos por las distintas clases de células tumorales, la matriz de la difusión de clases por año

Tabla 6.1: Posiciones iniciales de los tumores

Glioma	Posición x	Posición y	Posición z
1	134	123	191
2	131	118	206
3	142	118	191
4	132	108	189
5	131	135	192
6	135	118	211
7	120	120	206
8	142	135	201
9	116	113	189
10	155	114	207

y la matriz de distribución de las concentraciones celulares por vóxel.

Las imágenes de la **figura 6.1** permiten observar la posición inicial del tumor en la matriz de difusión y además, como es la distribución del tumor que se obtuvo para el primer año del crecimiento.

La evolución del tumor artificial es visto en la **figura 6.2**, se presenta un paciente simulado que posee inicialmente un tumor implantado, se le hacen controles en los años 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Los controles son archivos .mat guardados automáticamente por el modelo, se observa como las distintas clases del tumor se proliferan y se difunden a través del cerebro del paciente virtual.

Cada clase guardada en el control, posee un conteo diario del total de células tumorales que pertenecen al paciente virtual. La **figura 6.3** muestra una gráfica

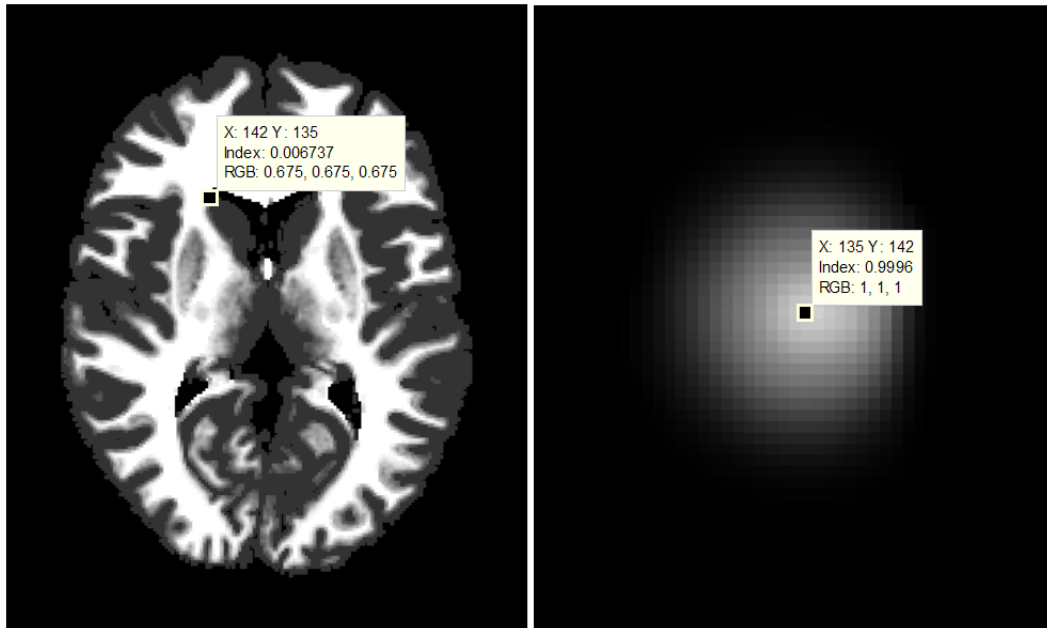


Figura 6.1: Imagen de la izquierda: Posición del inicio del tumor en la matriz de difusión, Imagen de la derecha: Distribución tumoral para el primer año, Glioma 8

en donde se presenta el conteo de las clases a través del tiempo, está hecha con la información suministrada en el quinto año de control del paciente virtual 1.

La matriz de difusión de clases, tiene un tamaño de $512 \times 512 \times 512$, de las mismas dimensiones de la matriz de difusión inicial, contiene la difusión de las clases 1 al 5 representando la evolución del modelo.

La matriz de concentración posee estas mismas dimensiones y contiene los valores de concentración celular por cada vóxel.

La *figura 6.3* permite detallar las curvas del número de vóxeles que son ocupados por las diferentes clases de células tumorales, en esta imagen se observa que la aparición de la necrosis (clase 4 y 5) viene a partir del tercer año aproximadamente, teniendo un tumor que puede llegar a un diámetro de 6cm para el séptimo año.

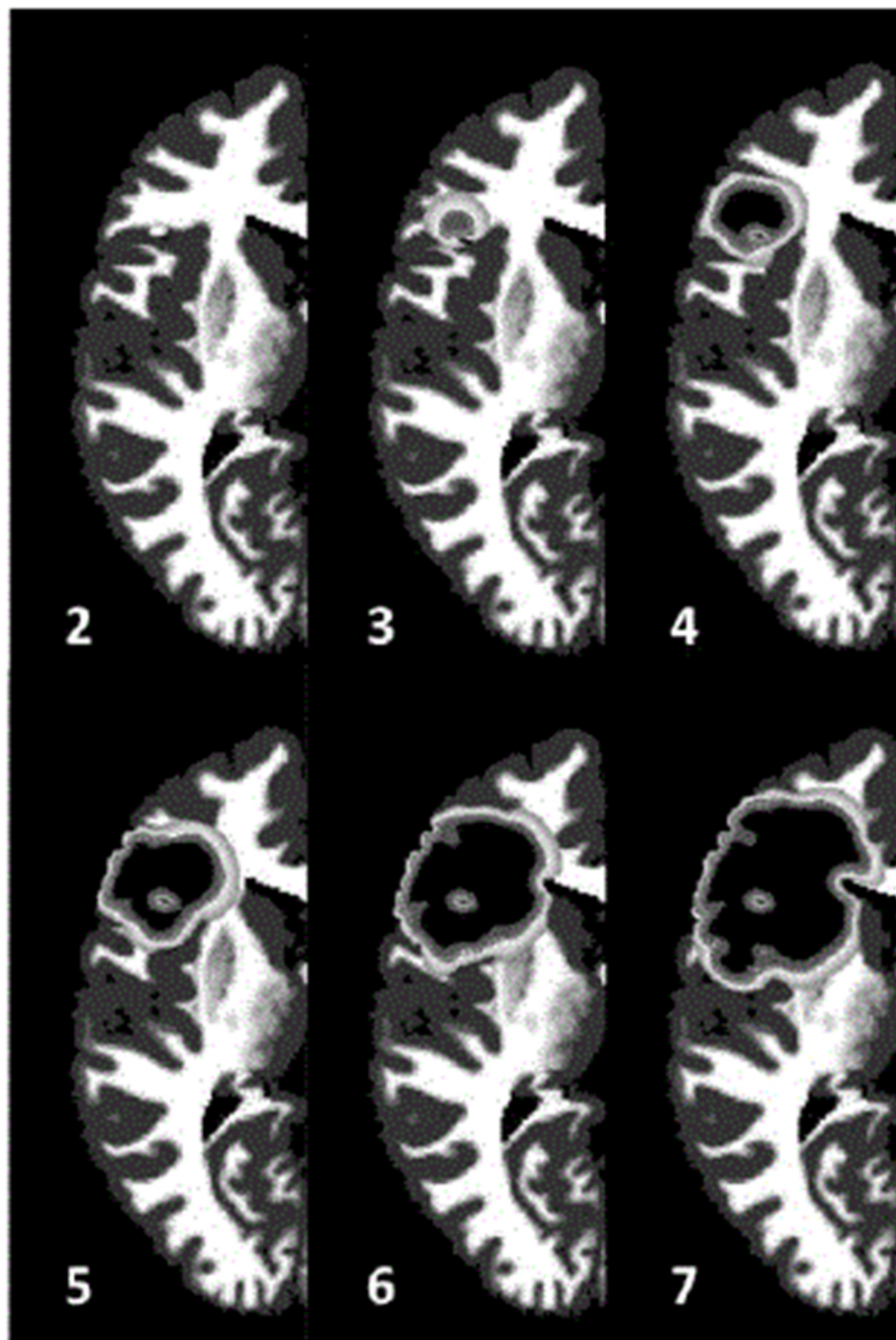


Figura 6.2: Crecimiento tumoral sin radioterapia

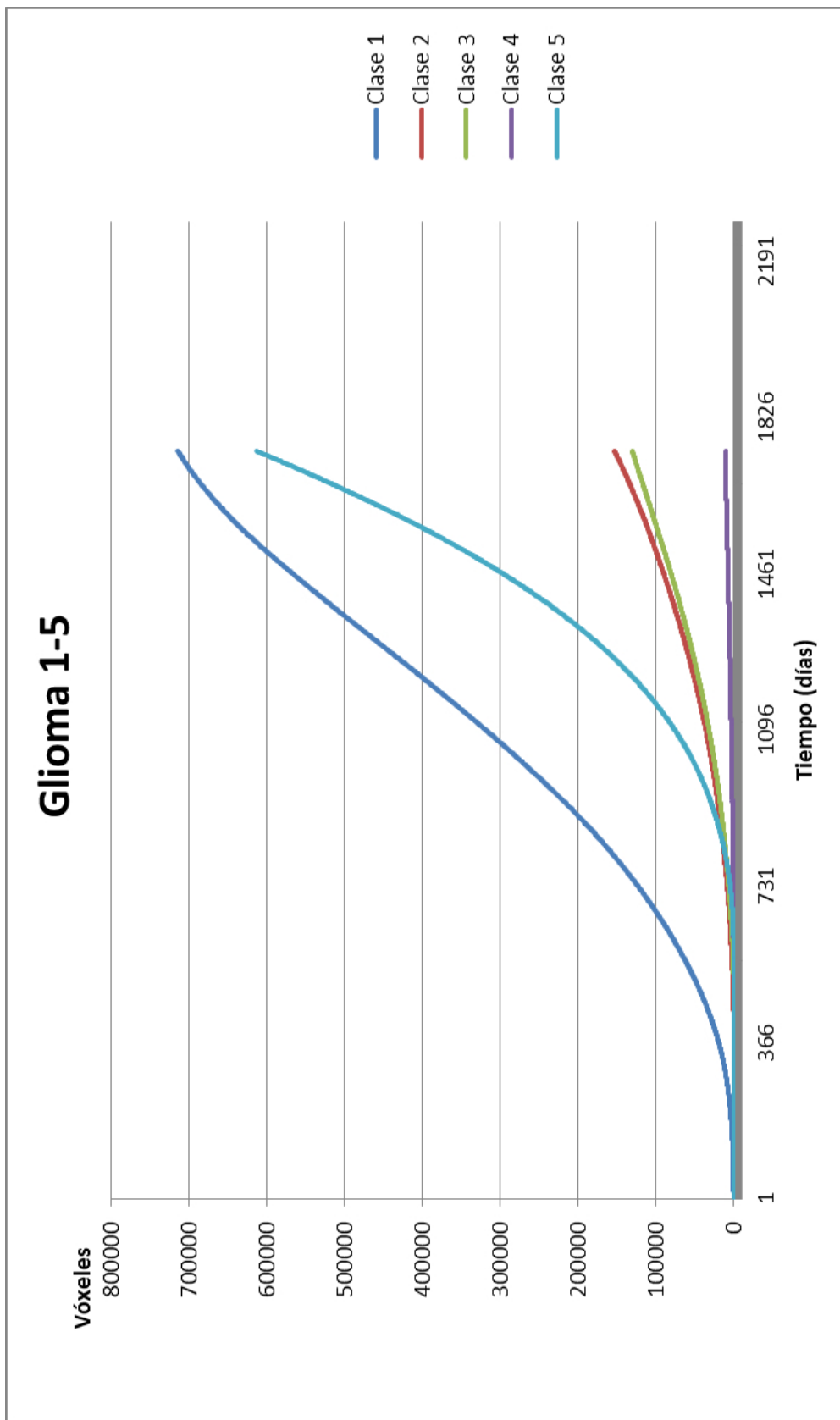


Figura 6.3: Aumento de las Clases de Células en el número de Vóxeles vs. tiempo

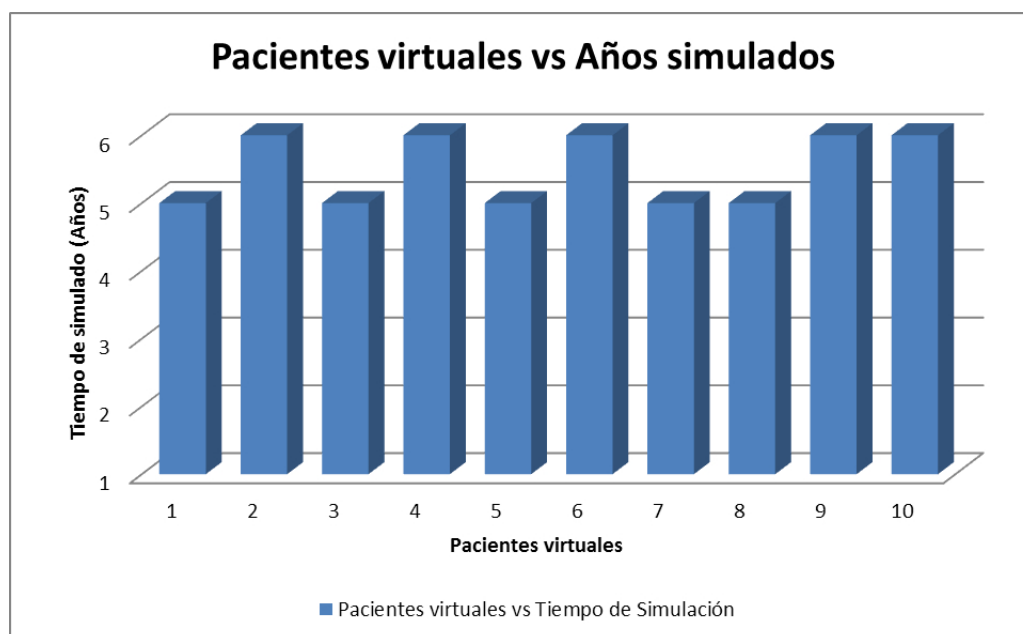


Figura 6.4: Pacientes y tiempo de vida.

Los tumores fueron evolucionados con el modelo inicialmente, la *figura 6.4* muestra hasta que año pudieron llegar los pacientes virtuales con enfermedad, en general solo dejó que los paciente llegaran a vivir hasta 5 años después de la aparición del cáncer.

Con la información obtenida de los pacientes artificiales, se presenta una tabla de sobrevivencia como la mostrada en la *tabla 6.2*. Se muestra un conteo de 10 pacientes simulados inicialmente, todos ellos presentan enfermedad artificial, por lo tanto se sabe que están en riesgo en un cierto intervalo de tiempo, como llevan todos un control fijo, se dice que la información no se encuentra censurada.

El intervalo de tiempo termina, siempre, en el momento de una defunción, con esto se calcula una proporción de sobrevivencia que es la relación entre el total de paciente al final del intervalo y el total al principio y con esta información se obtiene la sobrevivencia acumulativa, que es la relación entre la proporción de sobrevivencia

en el intervalo actual con la proporción anterior.

Con la tabla obtenida, se representa gráficamente la sobrevivencia acumulativa en función del tiempo, para esto se construye una gráfica tipo kaplan-Meier

Una curva de kaplan-Meier –*estimador no paramétrico de la sobrevivencia*–, permite ver como la población muestreada decae por las muertes de cada individuo, este tipo de curvas puede ser utilizada para verificar la proporción de sobrevivencia de los pacientes y detallar cuando se realizan procedimientos terapéuticos, en sí son usadas para ver la eficacia de una terapia [48].

En este caso no existió ninguna terapia de radiación que permitiera alargar la vida del paciente virtual, además de que ninguno de los pacientes fue censurado (abandono del estudio), ya que son pacientes creados artificialmente que no tienen la capacidad de abandonar el estudio, a los cuales se les pudo llevar un control, lo que no modificará de ninguna forma la curva de sobrevida.

Tabla 6.2: Tabla de sobrevivencia de pacientes sin tratamiento

En riesgo	Duración del intervalo de censura	En riesgo de termino del intervalo	Quien murió al finalizar el intervalo	Proporción de sobrevivencia acumulativa al finalizar el intervalo
10	-	10	1	0,9
9	-	9	2	0,777777778
7	-	7	1	0,71428571
6	-	5	2	0,8
5	-	4	1	0,75
4	-	3	1	0,666666667
3	-	2	1	0,5
2	-	1	1	0

La gráfica **figura 6.5** es el análisis Kaplan-Meier de la población virtual modelada sin tratamiento radioterapéutico, se observa el porcentaje de supervivencia función del tiempo (días), la población llega a su deceso total a los 2020 días aproximadamente. Ahora se simularán pacientes que serán tratados con radioterapia para hacer comparaciones entre la posible supervivencia de los pacientes virtuales que son tratados y los que no son tratados.

Los controles guardados poseen información sobre el crecimiento tumoral, dan información sobre el modelo, viendo si cumple las expectativas planteadas y asimismo indica la información de supervivencia del paciente, conociendo que estos primeros 10 pacientes artificiales, crearon una base de 54 controles.

Estos 54 controles de pacientes virtuales no tratados, conformarán los nuevos inicios de simulaciones que ahora se les incluirá un tratamiento con radioterapia.

Para la aplicación de Radioterapia, el modelo usa el factor de supervivencia obtenido en la **tabla 3.4**, se aplicaba en los primeros 40 días de simulación, durante 5 días se multiplicaba dicho factor a las clases 1,2 y 3 que corresponden a las células tumorales activas a tratar y los siguientes dos días no se aplicaba, modelando un tratamiento como el que se entrega a pacientes reales.

Esta información es presentada en las tablas que describen tanto los años de supervivencia (**Tabla 6.3**), como la tabla que permite construir la curva del análisis de supervivencia (**figura 6.7**).

Análisis de Supervivencia

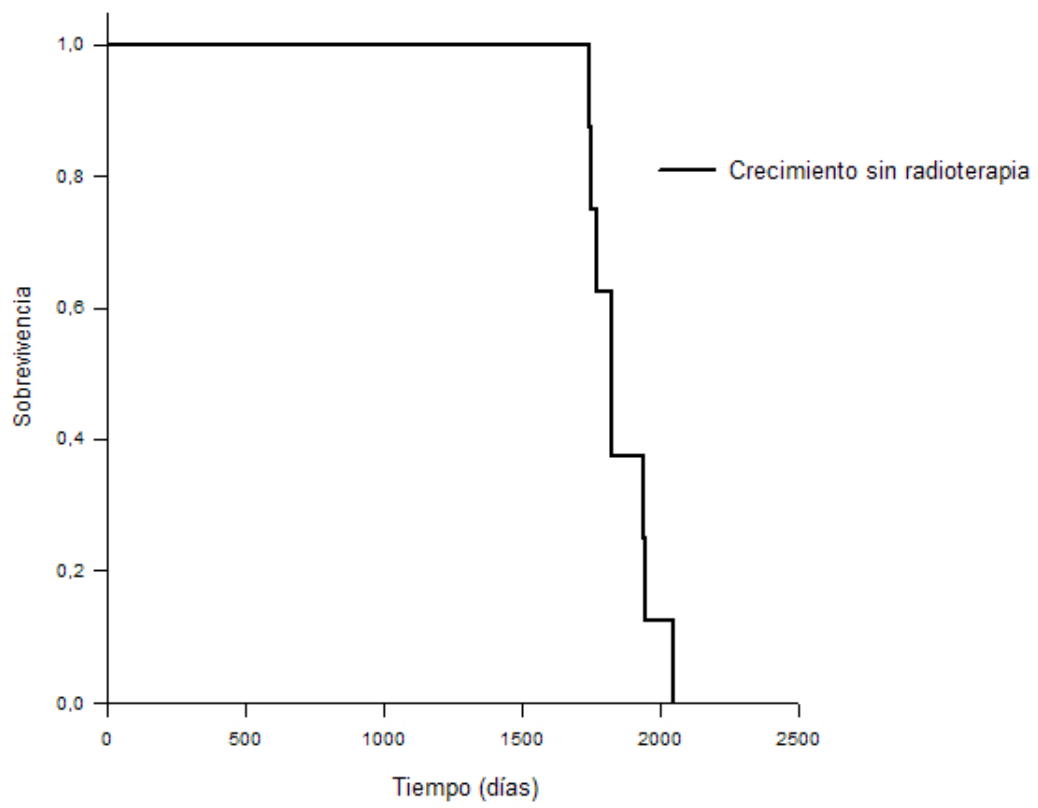


Figura 6.5: Tabla Kaplan-Meier para los Gliomas sin tratamiento

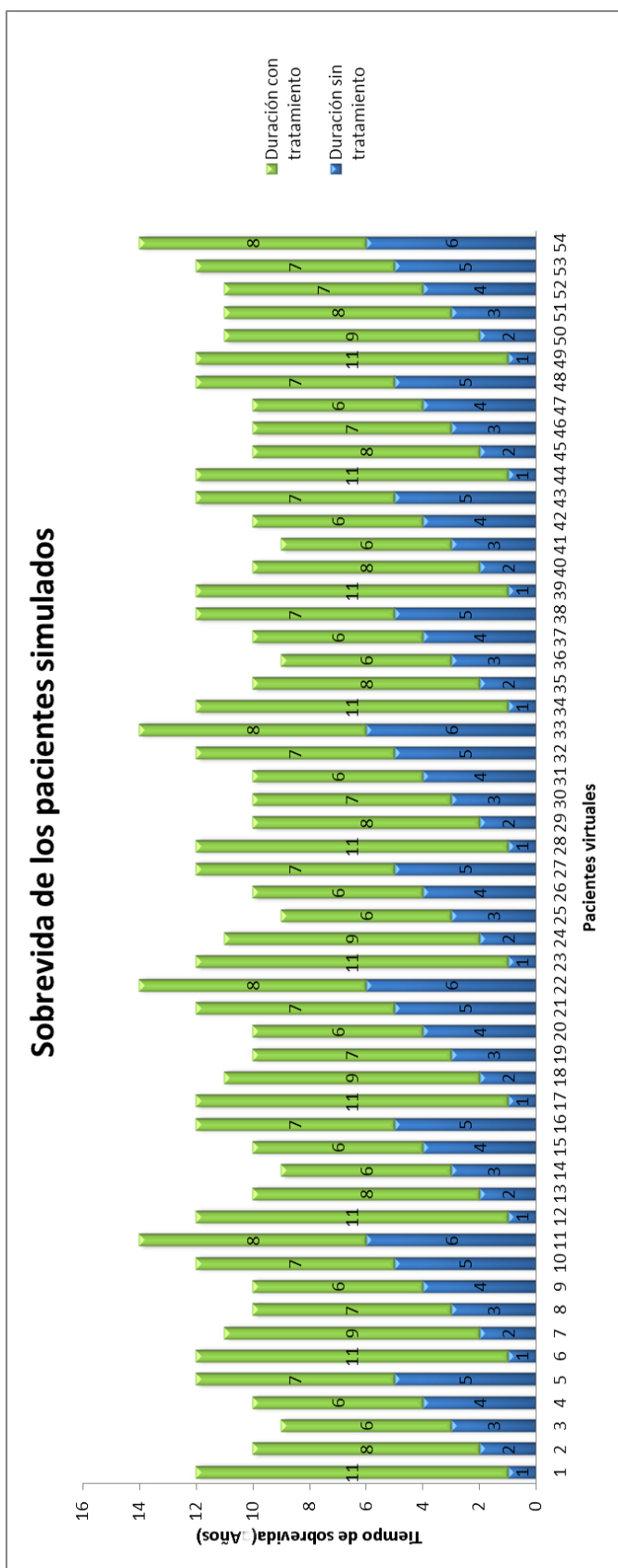


Figura 6.6: Años de supervivencia para cada glioma tratado con radioterapia

La **figura 5.6** explica que para los gliomas en sus dos primeros años se presenta una mayor sobrevida en comparación con los gliomas que estaban entre los 3 y 4 años, esto muestra que existe una mayor eficacia cuando los tratamientos son dados en los primeros momentos del tumor (estadíos tempranos).

Según como está planteado el modelo, la radioterapia permite al paciente al menos dos años de sobrevida post-terapia. Además existen otras consideraciones que deberían ser tomadas a futuro, como lo son las posibles consecuencias que puedan causar al paciente las irradiaciones a tejidos sanos, como por ejemplo: la radio-oncogénesis.

La **Tabla 6.3** es una tabla construida como la anterior para pacientes que no fueron tratados, muestra los datos utilizados para la construcción de la curva Kaplan-Meier[48], esta indica que no existió censura alguna en la obtención de la información, ya que los pacientes eran virtuales y era posible el control de la población hasta el deceso total.

Los intervalos de decaimiento eran de 1 o 2 pacientes por período, puesto que la medida era realizada en días exactos y en los resultados existió la probabilidad de que hubieran dos decesos en el mismo día para dos gliomas diferentes.

Tabla 6.3: Tabla de sobrevivencia de Kaplan-Meier

En riesgo y comienzo del intervalo	Duración del intervalo de censura	En riesgo y término del intervalo	Quien murió al finalizar el intervalo	Proporción de supervivencia	Sobrevivencia acumulativa al finalizar el intervalo
54	—	54	0	1,000	1,000
54	—	53	1	0,981	0,981
53	—	51	2	0,962	0,944
51	—	50	1	0,980	0,926
50	—	49	1	0,980	0,907
49	—	48	1	0,980	0,889
48	—	47	1	0,979	0,870
47	—	46	1	0,979	0,852
46	—	45	1	0,978	0,833
45	—	44	1	0,978	0,815
44	—	43	1	0,977	0,796
43	—	42	1	0,977	0,778
42	—	41	1	0,976	0,759
41	—	40	1	0,976	0,741
40	—	39	1	0,975	0,722
39	—	38	1	0,974	0,704
38	—	37	1	0,974	0,685
37	—	36	1	0,973	0,667
36	—	35	1	0,972	0,648
35	—	34	1	0,971	0,630
34	—	33	1	0,971	0,611
33	—	32	1	0,970	0,593
32	—	31	1	0,969	0,574
31	—	30	1	0,968	0,556
30	—	29	1	0,967	0,537
29	—	28	1	0,966	0,519
28	—	27	1	0,964	0,500
27	—	26	1	0,963	0,481
26	—	25	1	0,962	0,463
25	—	24	1	0,960	0,444
24	—	23	1	0,958	0,426
23	—	22	1	0,957	0,407
22	—	21	1	0,955	0,389
21	—	20	1	0,952	0,370
20	—	19	1	0,950	0,352
19	—	18	1	0,947	0,333
18	—	17	1	0,944	0,315
17	—	16	1	0,941	0,296
16	—	15	1	0,938	0,278
15	—	14	1	0,933	0,259
14	—	13	1	0,929	0,241
13	—	12	1	0,923	0,222
12	—	11	1	0,917	0,204
11	—	10	1	0,909	0,185
10	—	0	10	0,000	0,000

Las gráficas de Análisis de Supervivencia (*figuras 6.5 y 6.7*) muestran la comparación existente entre gliomas tratados y los que no, indican un mayor tiempo de supervivencia para el paciente cuando se le aplica radioterapia, si existen nuevas patologías debido a la terapia, no es posible observarla en el modelo presentado, sin embargo, la radioterapia como es de esperarse permite ayudar y alargar la vida de todos los pacientes que fueron modelados.

Dicha curva posee una mediana de 975 ± 207 días, para un intervalo de confianza (CI) 95 %, 940,074.

En la literatura, existen curvas de supervivencia de diversos tipos de gliomas, lo cual permite realizar triangulaciones entre la curva construida por este modelo y lo analizado por centros de salud a nivel mundial.

La *figura 6.8* muestra dos curvas que representan estimadores de Kaplan-Meier para pacientes del Instituto Nacional de Salud de EEUU (INH) y del Hospital de mujeres de Brigham, que permite realizar una triangulación para hacer comparaciones del modelo con datos obtenidos en la vida real.

El INH para la curva del grupo 0, presenta una supervivencia media de 1080 días (95 %, 727,206 CI). El 0,047 % de probabilidad de supervivencia logra llegar mucho más de los 1800 días para la gráfica del INH, mientras que este trabajo demuestra que para el 0,0699 % de probabilidad de supervivencia de la población simulada con tratamiento radioterapéutico se dan 1938 días, lo cual es un rango de 138 días o 3 meses aproximadamente en que difieren la realidad a lo modelado.

Análisis de Supervivencia

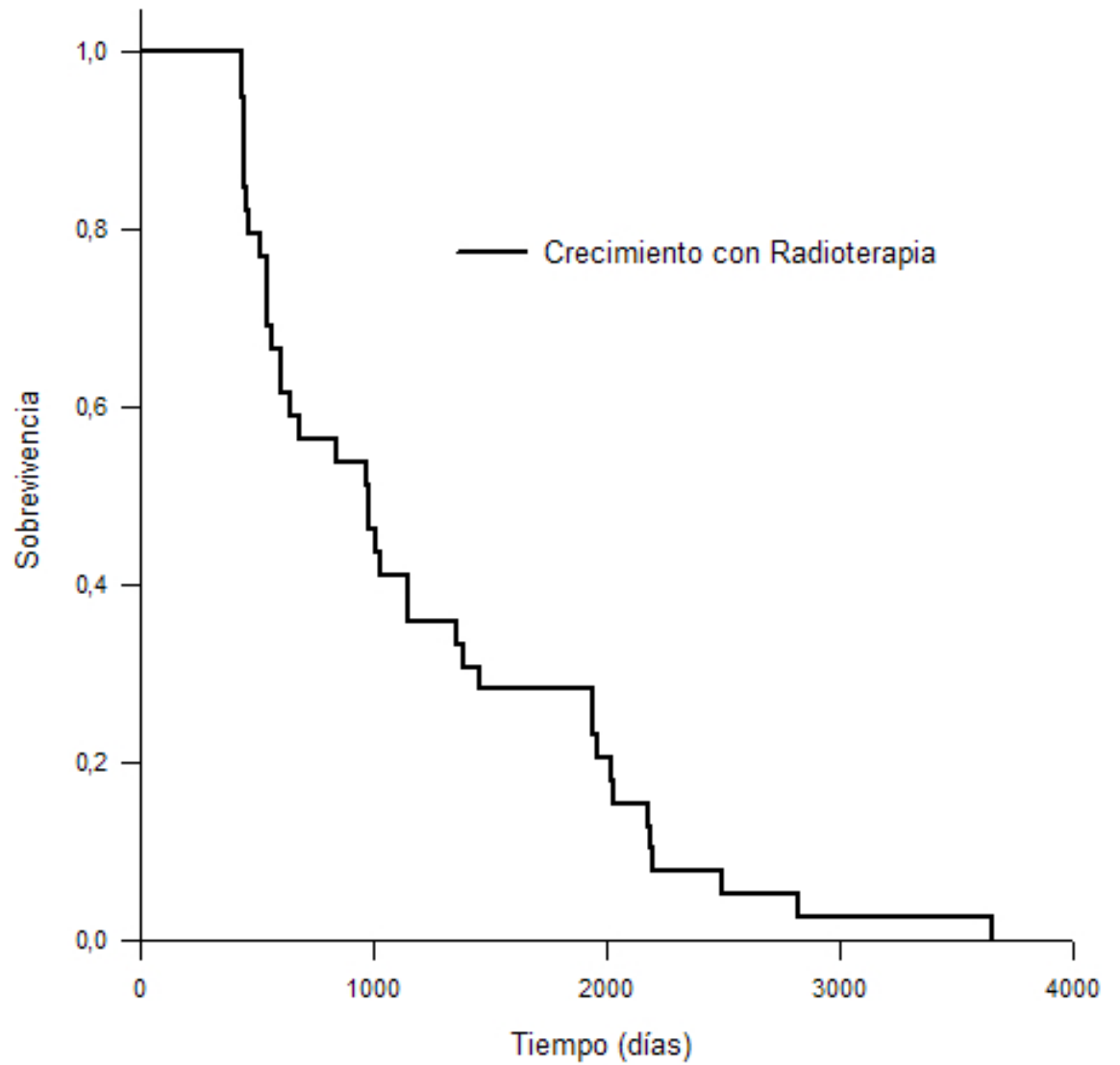


Figura 6.7: Análisis de Supervivencia para Gliomas con tratamiento radioterápico

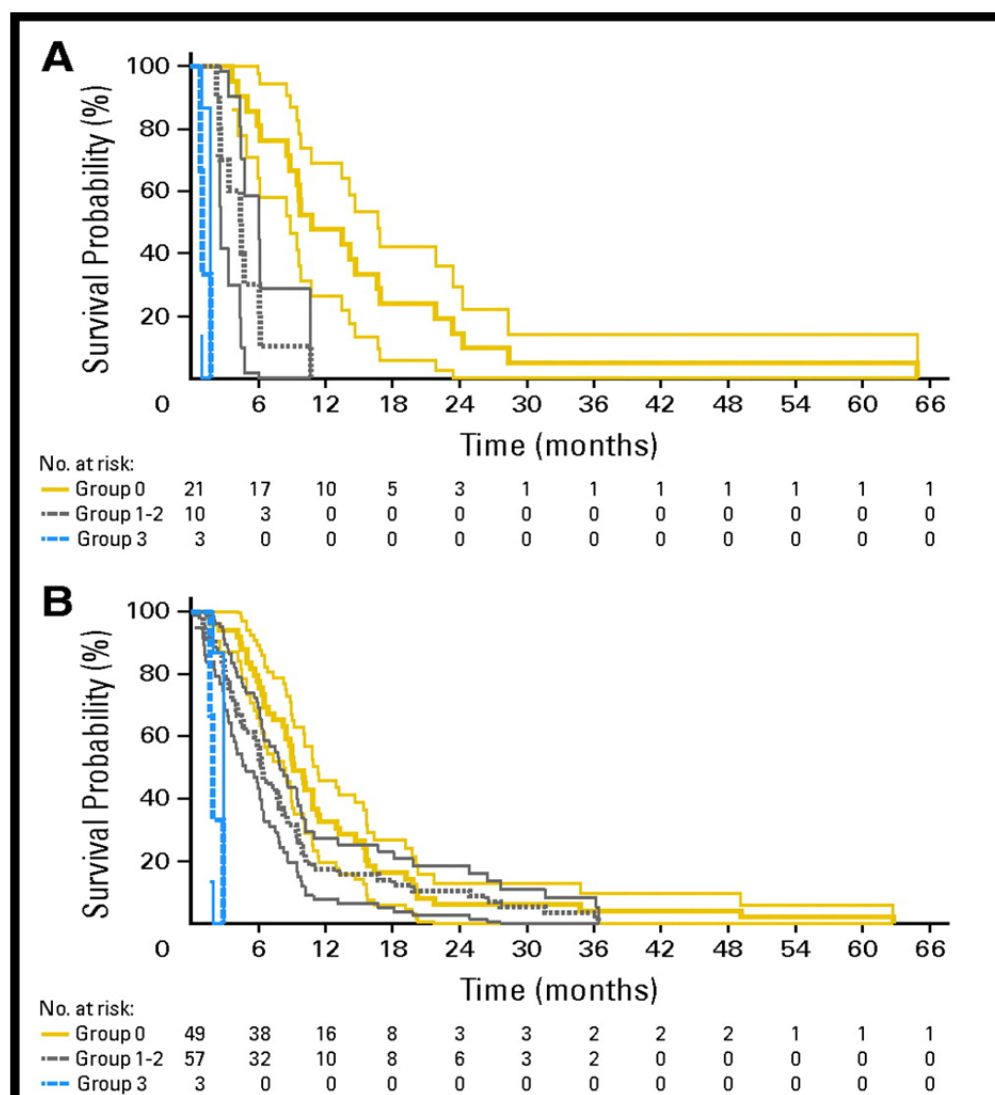


Figura 6.8: Gráficas de Kaplan-Meier de pacientes del Instituto Nacional de Salud (NIH) y el Hospital de mujeres de Brigham (BWH) estratificados de acuerdo a la escala de GBM recurrentes del NIH (A) Pacientes del NIH. (B) Pacientes del BWH. Para ambos gráficos las líneas doradas representan el grupo de pacientes 0, líneas grises representan los pacientes del grupo 1 y 2, líneas azules representan al grupo 3. Las líneas finas representan el 95 % de IC (intervalos de confianza) que encierran a las líneas gruesas. Debajo de cada gráfica, se provee el número de pacientes en riesgo en varios puntos temporales. Fuente: Journal of Clinical Oncology

Con la data obtenida, se hicieron gráficas del crecimiento de las células tumorales (CLASE) para el tumor 10, se generaron 6 estados de dicho glioma inicial, estos van desde el Glioma 10-1 hasta el Glioma 10-6.

Estos gliomas poseen toda la información del crecimiento de las Clases, en las siguientes gráficas se separó dicha información por clase a fin de representar como son las caídas que se generan por la radioterapia y como pueden aumentar nuevamente el crecimiento.

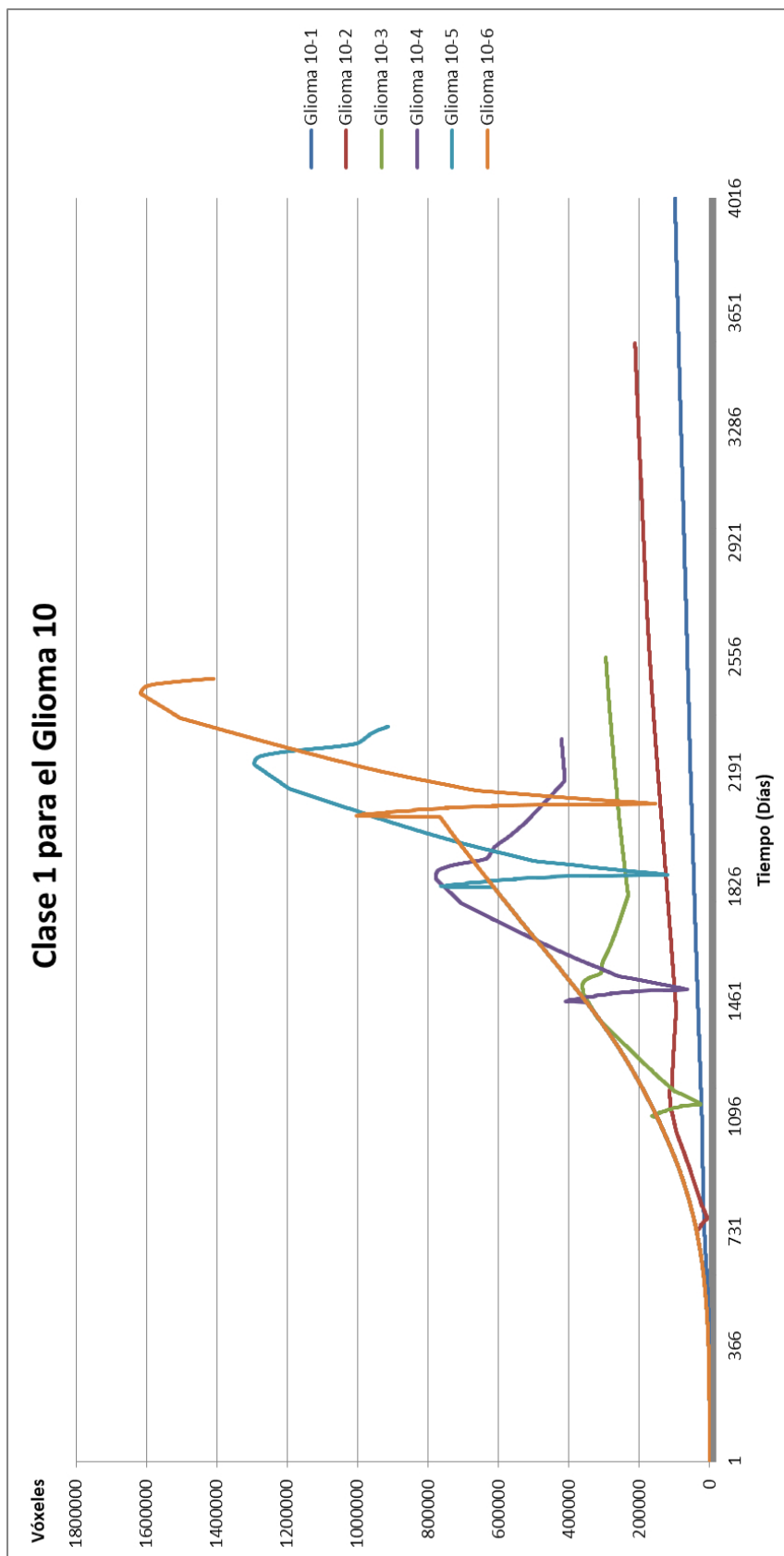


Figura 6.9: Clase 1 para los gliomas de la semilla 10

En la **figura 6.9** se observa las curvas del control del total diario de células clase 1, cada curva posee caídas bruscas que representan los períodos en que se aplica el tratamiento terapéutico a cada paciente virtual, estas contribuyeron a disminuir los volúmenes tumorales, en el caso de los estadios iniciales, lo que sería el crecimiento logístico de las células tumorales, el glioma 10-6 logró llegar a tener un pico de 1600000 vóxeles invadidos por enfermedad.

También se muestra que posterior al tratamiento las células tumorales comienzan de nuevo a crecer, lo que indica que el tratamiento no erradica totalmente a las mismas.

Justo en estos picos máximos, es cuando comienza a obtenerse aumentos elevados de las concentraciones de clase 2 observado en la **figura 6.10**, lo que demuestra que hay sobrepoblación celular, que a su vez repercute en la disminución de nutrientes y oxígeno en el entorno celular de la enfermedad.

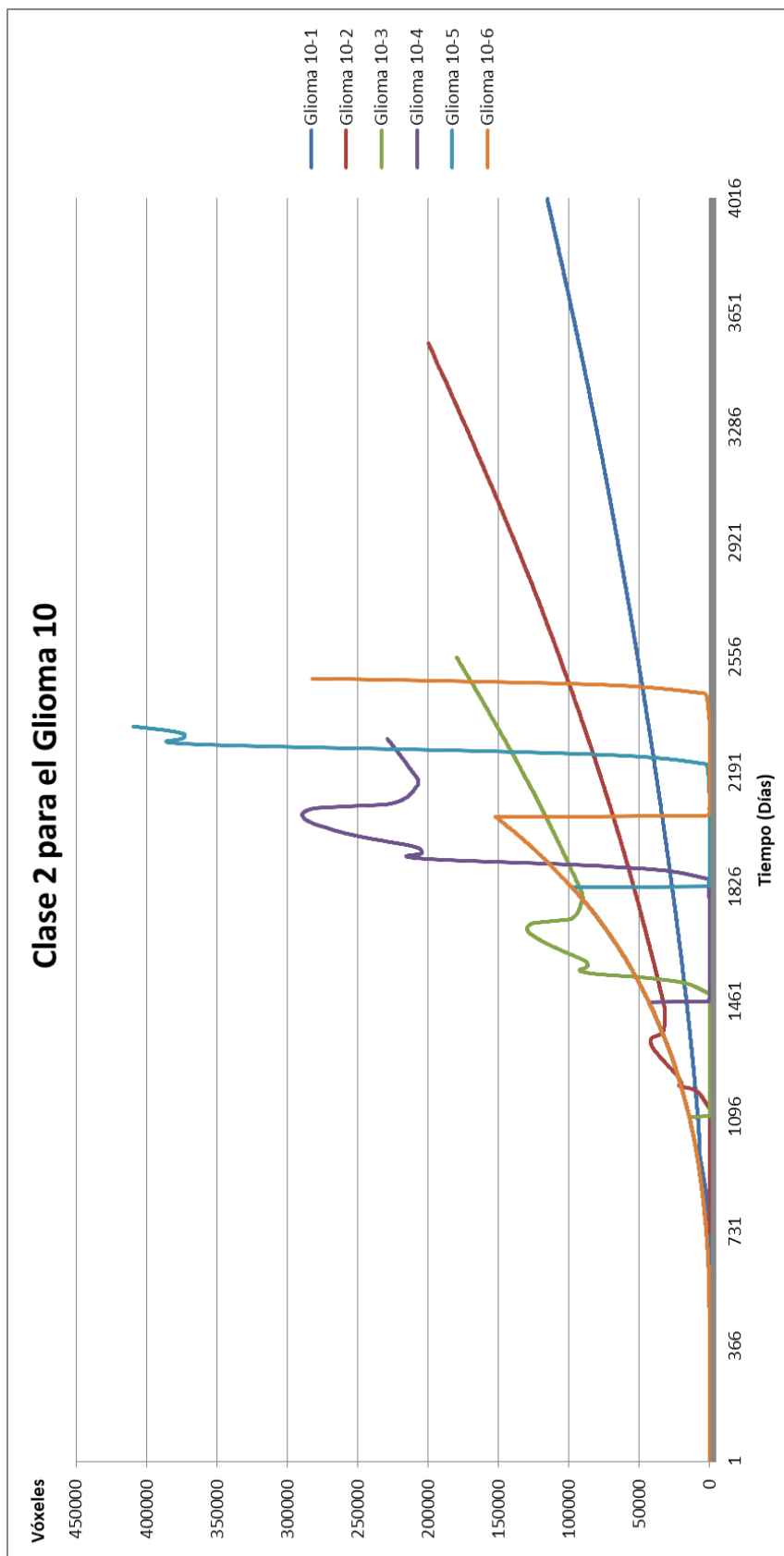


Figura 6.10: Clase 2 para los gliomas de la semilla 10.

La *figura 6.11* muestra el conteo de vóxeles invadidos por las clase 3 para 10 pacientes virtuales, cada una de las curvas posee un crecimiento hasta que es aplicado la radioterapia, en donde se observa una caída brusca de la misma.

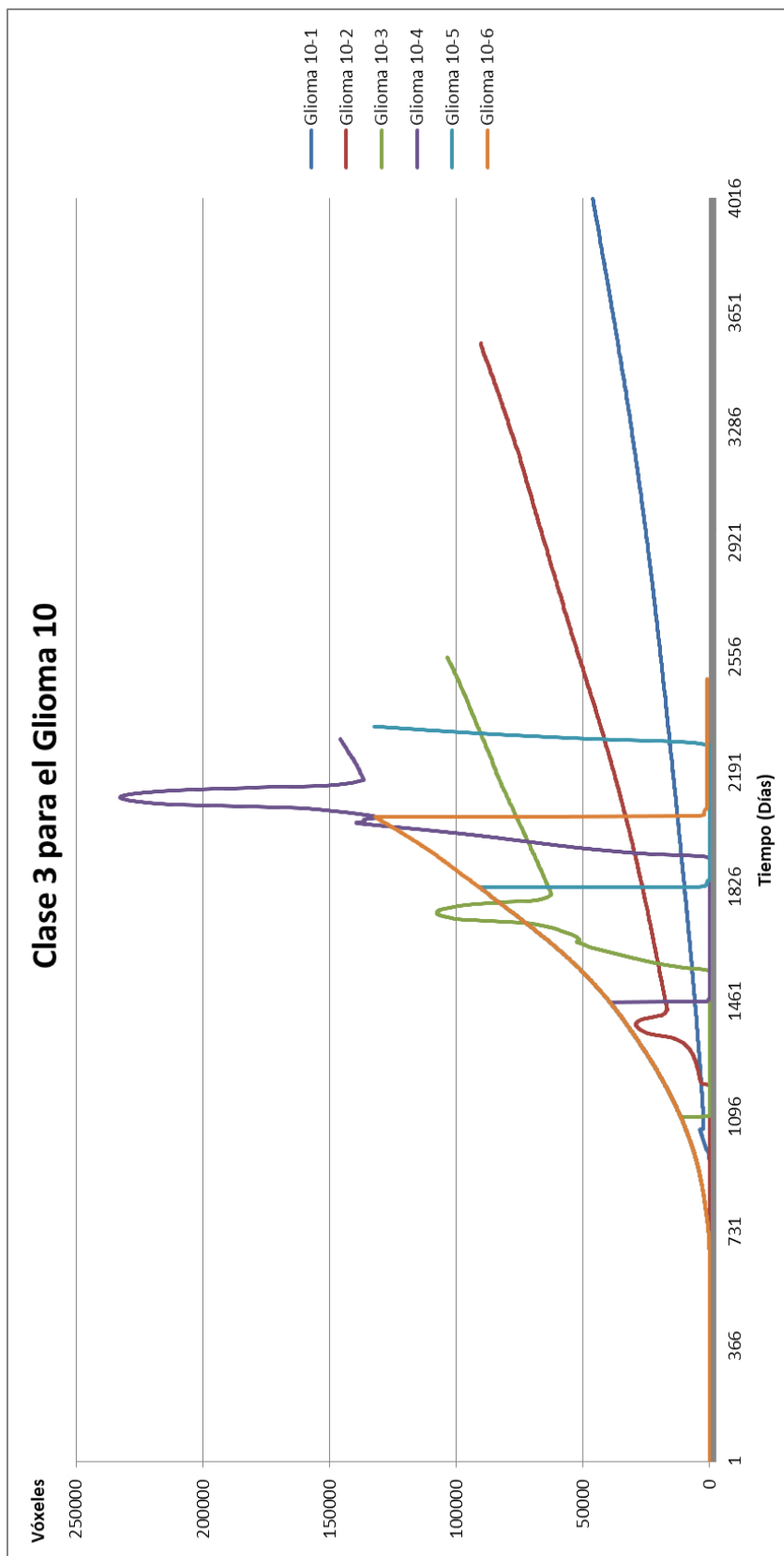


Figura 6.11: Clase 3 para los gliomas de la semilla 10

Las clases 4 y 5 no son dependientes de la radioterapia, sino más bien de la aglomeración celular que da como consecuencia la falta de nutrientes, oxígeno y así la muerte celular. La clase 4 fue aumentando con un crecimiento celular normal planteado en el modelo. Las clases 5 dependientes de las clases 4 seguían un crecimiento logístico en el cual llegaban a un tiempo en que se mantenían a un nivel de vóxeles constantes.

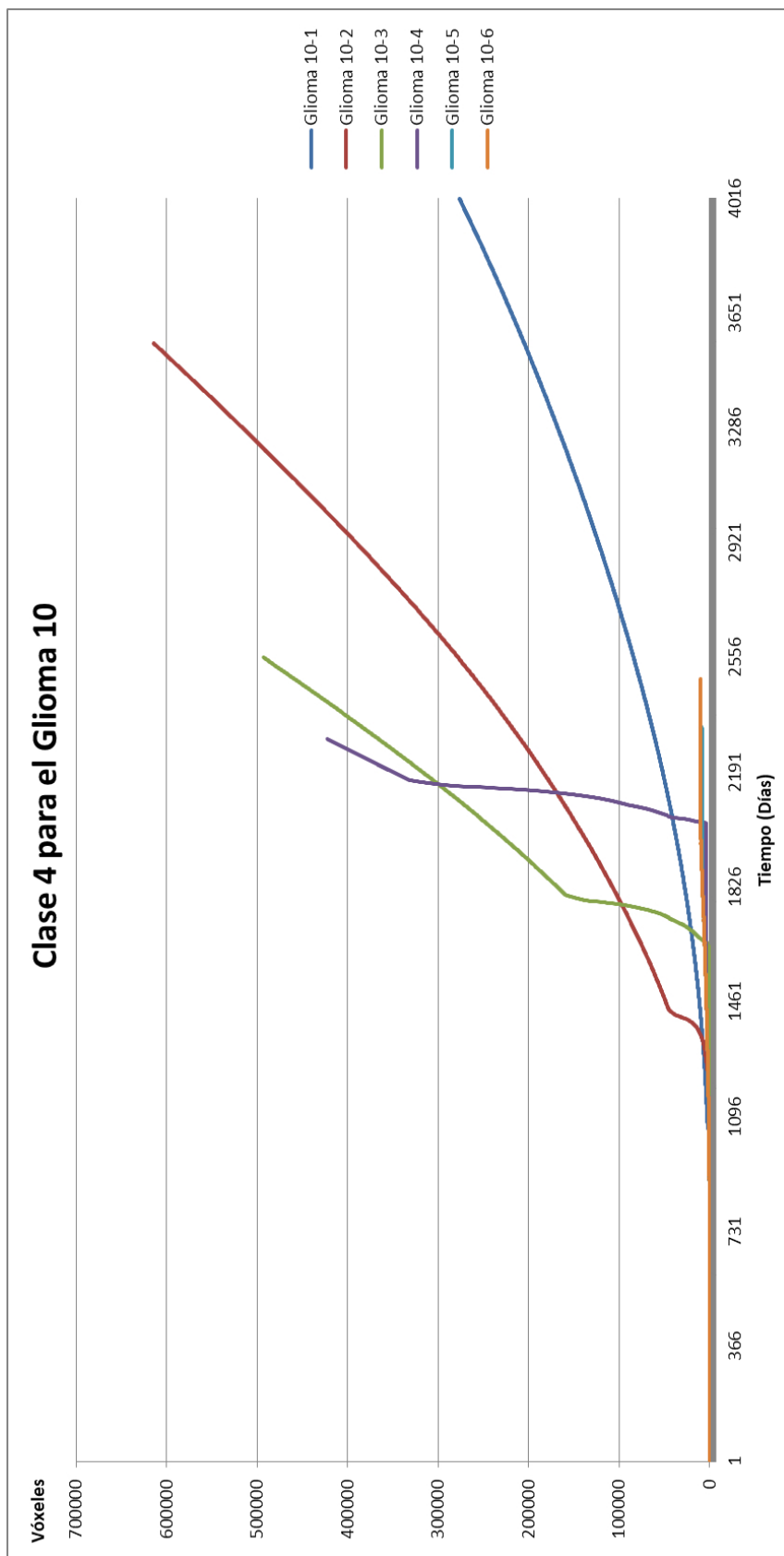


Figura 6.12: Clase 4 para los gliomas de la semilla 10

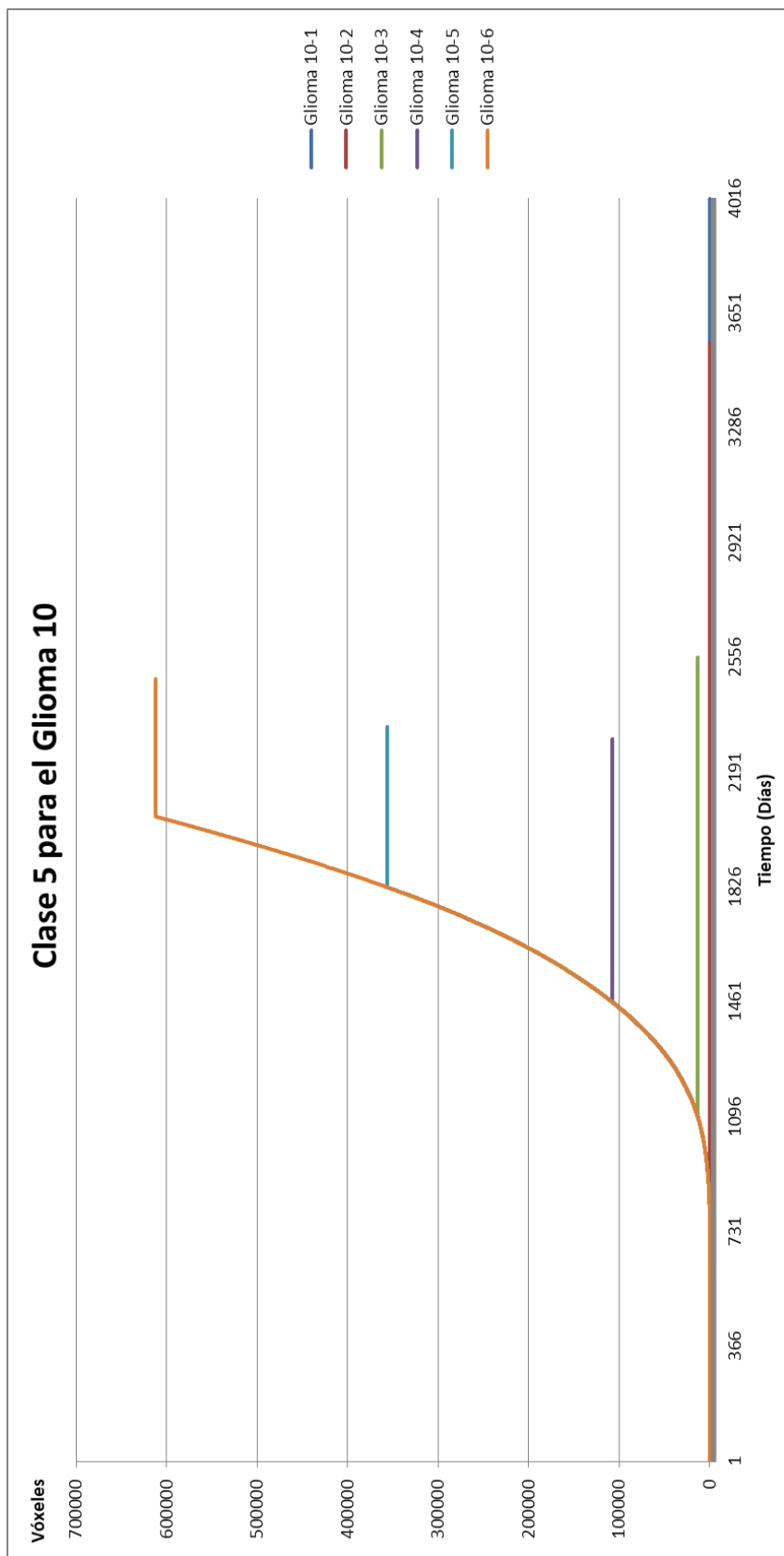


Figura 6.13: Clase 5 para los gliomas de la semilla 10

Si se observa las clases para el glioma 6-5, se puede mostrar lo explicado anteriormente, justo cuando es aplicado la radioterapia (día 1826), las clases 1, 2 y 3 son las que disminuyen, la clase 5 en este período comienza a mantenerse constante y pierde su crecimiento logístico, posteriormente cuando comienza a disminuir los vóxeles clase 1, es que comienza a aumentar las clase 2.

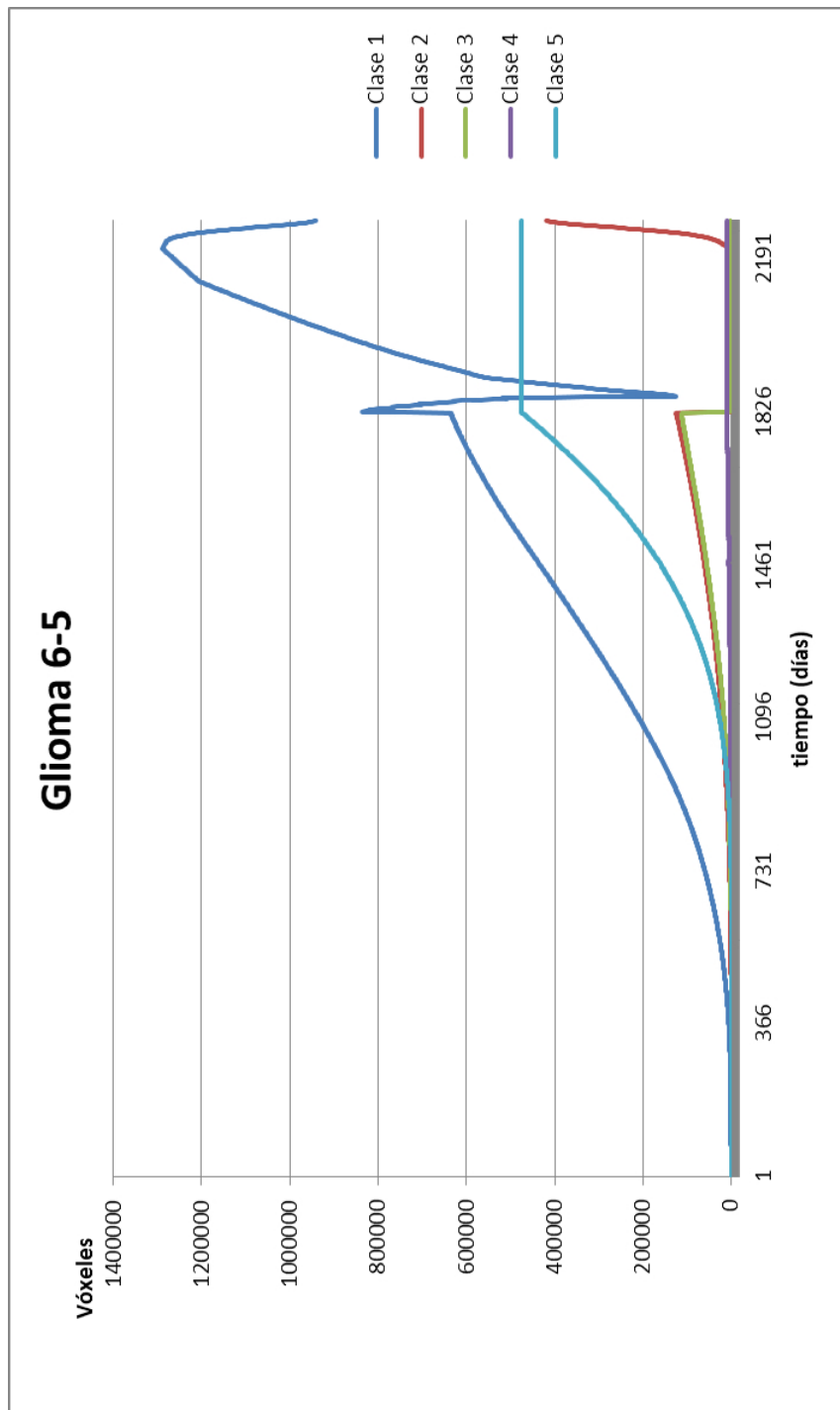


Figura 6.14: Clases para el Glioma 6-5

Estos picos de crecimiento son característicos para momentos en que el tumor ya no puede seguir difundiéndose en la zona donde está ubicado, es por ello que deja de seguir creciendo y difundiéndose permitiendo el aumento de otras clases celulares.

La *figura 6.15* muestra el último momento de la simulación, el entorno del tumor es considerado como células clase 1 no sanas, donde pueden observarse bandas de células clase 2, 3 y 4 mientras que el centro del tumor, de color blanco representa las células necróticas consideradas como clase 5.

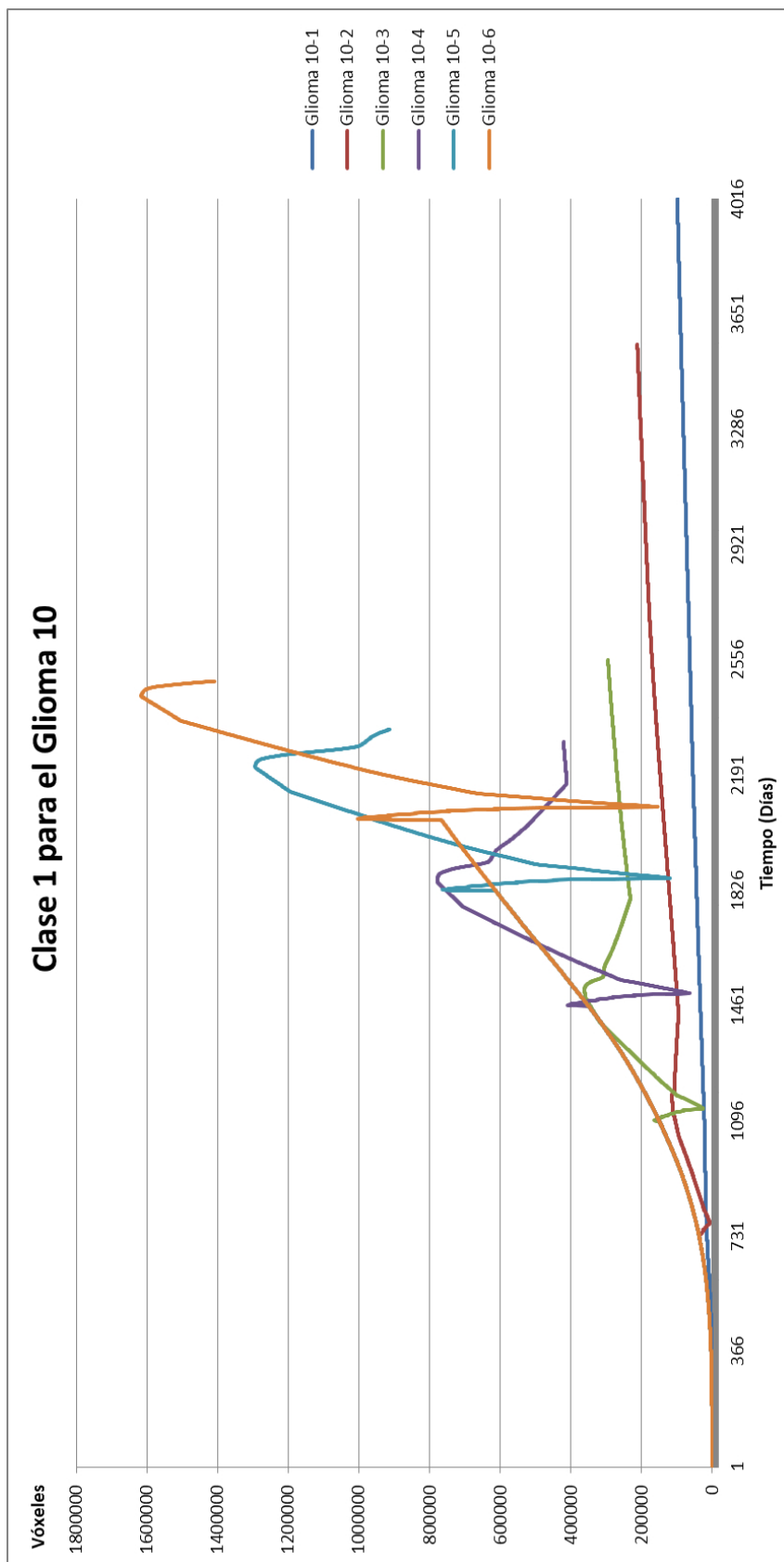


Figura 6.15: Clase 1 para los gliomas de la semilla 10

6.2. Comparaciones de PTV

Se realizaron pruebas en variaciones del PTV a fin de considerar cual era más óptimo, se comparó el crecimiento para un PTV ya usado en todo el estudio, fijando un valor de volumen para concentraciones de C_v que fueran mayores a un valor de 0.008 y se tomaba como PTV2 a un volumen para concentraciones de C_v que fueran mayores de 0.005.

Si bien estos cambios no son diferenciables a simple vista el número de vóxeles es lo que representa la diferencia. Esta comparación se hizo para tres gliomas, la visualización del PTV es visto en la *figura 6.16*.

Estos dos PTV fueron utilizados en 3 Gliomas, al hacer un conteo de los vóxeles que están ocupados por las concentraciones que fijan el PTV antes mencionado se obtuvieron valores diferentes, el PTV2 era mayor al número en comparación con el PTV1, lo cual indica que el volumen delimitado a tratar iba a ser mucho mayor para el segundo caso que para el primero, estos valores son tabulados en la *tabla 6.4*.

Tabla 6.4: Tabla de valores de vóxeles para PTV1 y PTV2

Glioma	PTV1 (vóxeles)	PTV2 (vóxeles)
3 – 3	388878	409717
3 – 4	765115	798949
3 – 5	1076074	1116502

A partir de estos volúmenes se modelaron los gliomas, de los cuales se obtuvieron gráficas a fin de hacer una comparación entre los crecimientos de las clases de cada uno de ellos.

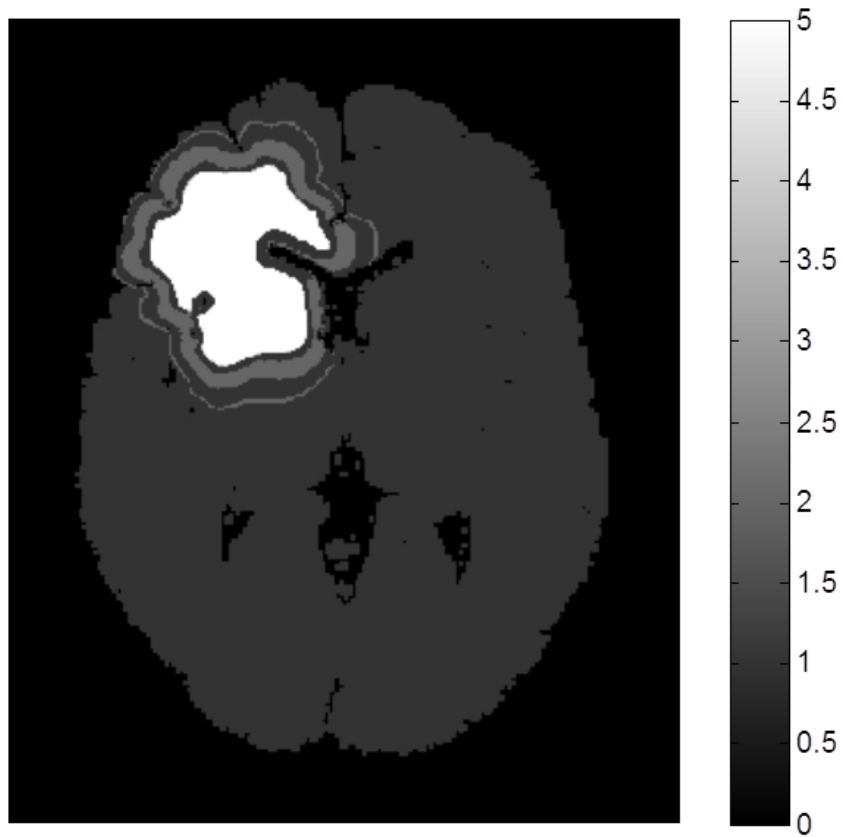


Figura 6.16: Estado final para el Glioma 6-5



Figura 6.17: PTV1 y PTV2 para el Glioma 3-3

En la **figura 6.17** se observa el desplazamiento que existe de la curva de crecimiento entre los dos PTV, luego de la caída debido a la radioterapia, lo único que indica que exista una diferencia entre la sobrevida del PTV1 y PTV2, por lo tanto era mucho mejor tomar el valor de PTV2 por ser considerado como el más óptimo a utilizar.

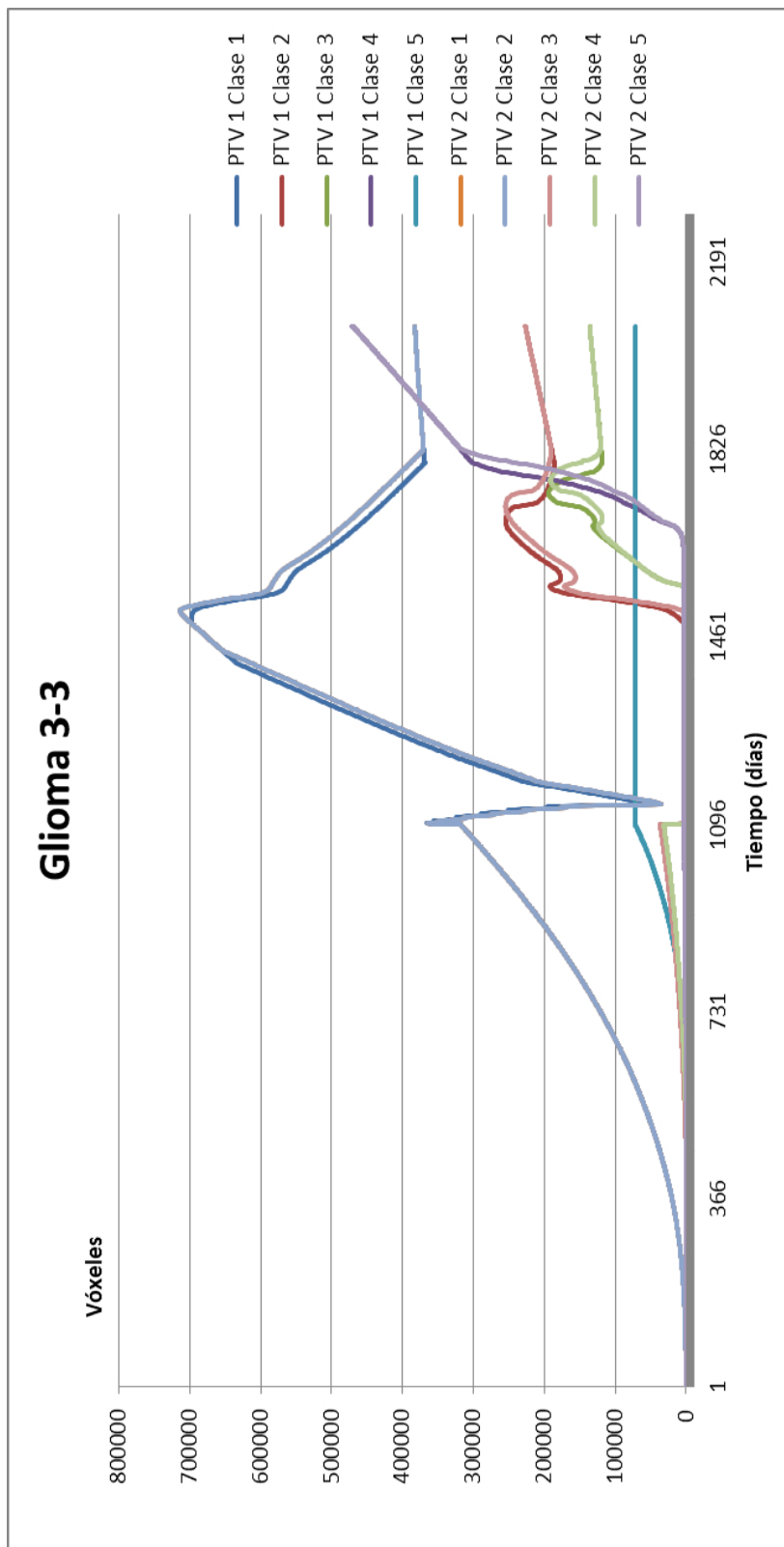


Figura 6.18: PTV1 y PTV2 para el Glioma 3-3

Exactamente ocurre lo mismo para los gliomas 3-4 y 3-5, la **tabla 6.5** muestra una comparación en el tiempo de cada uno de los gliomas con los diferentes PTV, demostrando que la diferencia entre días no es muy significativa, en la realidad es algo que ocurre comúnmente, ya que las variaciones del PTV elegido se deben a lo que el doctor pueda considerar como enfermedad y como órgano a riesgo y dependerá de los implementos que use para delimitar la región, en este caso la delimitación del PTV solo dependió de los valores que se encuentran fijos en el estudio como la concentración tumoral.

Sería beneficioso que los sistemas de planificación fueran capaces de proponer lo que debería ser considerado como PTV, con la utilización de la información que se encuentra en las imágenes de estudio (TC, IRM, PET, CT-PET), que debieran realzar la enfermedad subclínica a fin de disminuir los volúmenes ocupados por las células tumorales y lograr mayor tiempo de sobrevivencia para el paciente.

Tabla 6.5: Duración de tiempo para cada glioma usando el PTV1 y el PTV2

Glioma	PTV1 (días)	PTV2 (días)
3 – 3	972	972
3 – 4	541	552
3 – 5	437	440

6.3. Caracterización del Tumor

A fin de obtener valores que caractericen los tumores modelados en dicho estudio fueron analizados 4 gliomas, con radiación y sin radiación, con el simple objetivo de verificar cuanto podía variar el coeficiente de rugosidad local α_{loc} , estos son indicados en la **Tabla 6.6**.

Tabla 6.6: Add caption

Tumor	Sin Radiación	Con Radiación
Glioma 1 – 1	–	X
Glioma 1 – 2	–	X
Glioma 2 – 2	X	X
Glioma 10 – 4	X	X

A los gliomas 1-1 y 1-2 no se les estudió el coeficiente de rugosidad local para el momento inicial, debido a que no poseían una frontera lo suficientemente grande que permitiera realizar el análisis de conteo de cajas.

Para realizar el estudio de conteo de cajas en estos gliomas, se estableció una estructura de pasos a seguir, a fin de poder obtener el valor del coeficiente de rugosidad local, este esquema viene explicado a continuación.

6.3.1. Delimitación del Tumor

El glioma estudiado está dentro de un cerebro virtual, para poder obtener la frontera era necesario generar un código que permitiera leer el archivo, luego poder separar el tejido tumoral del sano y posterior a ello, con morfología matemática simple, obtener la frontera del mismo.

El código leerá el archivo, luego estudiará una imagen con el volumen tumoral, en este caso el volumen está compuesto por todos los vóxeles que posean una concentración mayor o igual a 0.8, esta imagen binaria se rellenaría para luego aplicar una erosión, se realiza una operación de diferencia entre una imagen inicial y una imagen

erosionada, obteniendo una interfaz.

El código que genera esta interfaz es conocido como "interfaztumoral.m" y éste era aplicado para todas las fronteras de todos los tumores. Se obtiene una interfaz como la mostrada en la *figura 6.18*, luego esta interfaz se guarda en formato .mat para ser estudiada en otra sección.

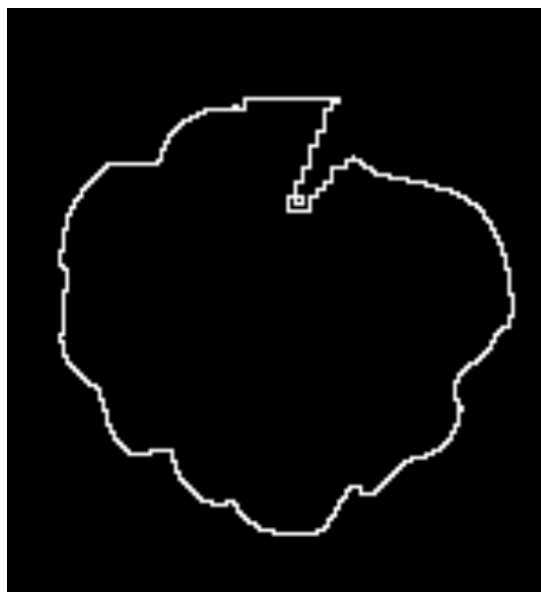


Figura 6.19: Interfaz del Glioma 1 – 1

6.3.2. Generación de los puntos

Con la interfaz obtenida, es necesario generar los puntos que serán utilizados por el código de conteo de caja, dicho código es llamado "CrealistaS.m" el cual genera un archivo "DATAS3C.mat", que contiene una matriz con los valores de la ubicación de cada punto que concierne a la frontera del tumor.

6.3.3. Conteo de Cajas

Por último, el código "CalculaWS3C2.m" será el que utilizando el conteo de cajas explicado en la sección 3.5, genere diez puntos, los cuales relacionan el ancho de la interfaz W con el área superficial s a fin de hallar el valor del coeficiente de rugosidad local.

Estos códigos son mostrados en el Apéndice 2 .

Los valores obtenidos fueron graficados en escalas log-log debido al comportamiento de potencias que posee el ancho de la interfaz tumoral en función de la constante de rugosidad local, estos se muestran a continuación en las *figuras 6.19, 6.20, 6.21, 6.22, 6.23 y 6.24*.

Los valores de coeficientes de rugosidad fueron determinados para cada uno de los gliomas y se muestran en la *tabla 6.7*.

La *tabla 6.7* muestra los coeficientes hallados con el uso de una regresión potencial, el comportamiento de dichos coeficientes de rugosidad son ya explicados en la ecuación 3.13. Se obtuvieron coeficientes de correlación R^2 superior a 0,9900, esto

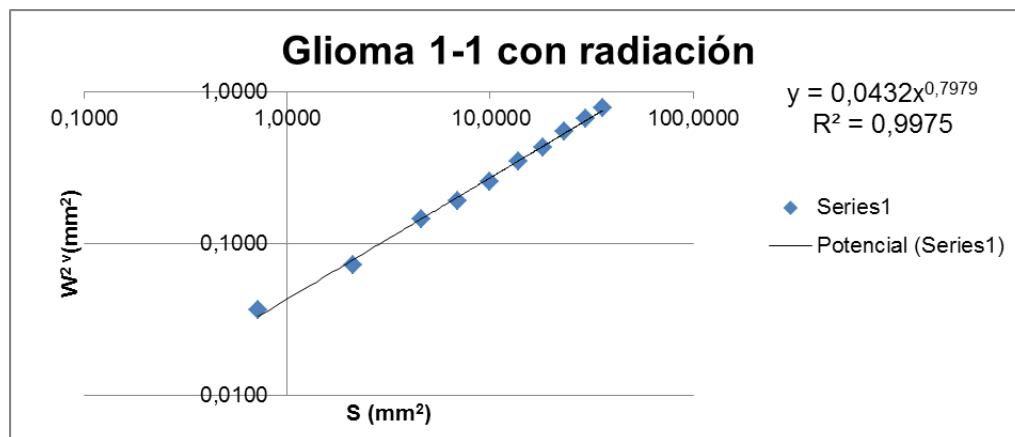


Figura 6.20: Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 1 – 1 con radiación

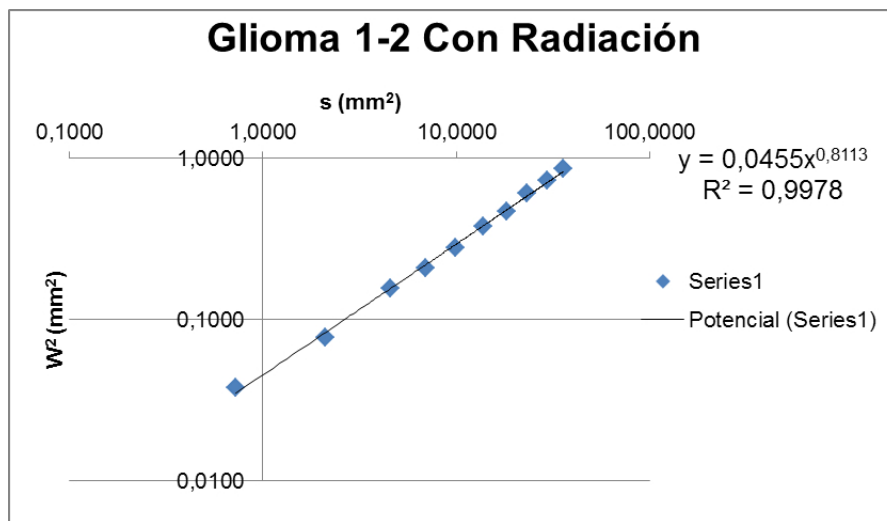


Figura 6.21: Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 1 – 2 con radiación

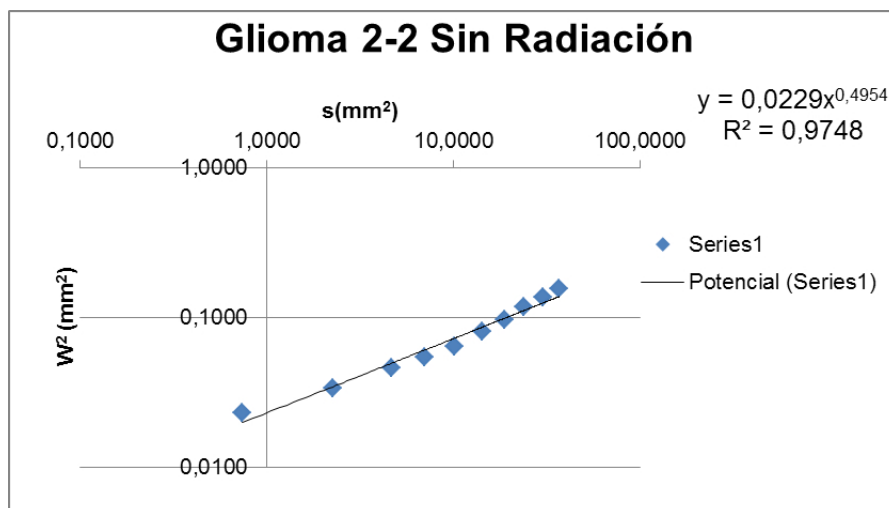


Figura 6.22: Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 2 – 2 sin radiación

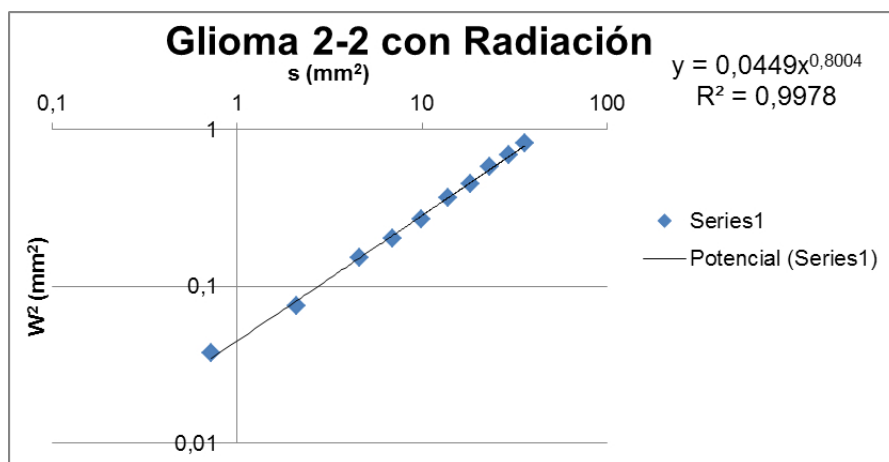


Figura 6.23: Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 2 – 2 con radiación

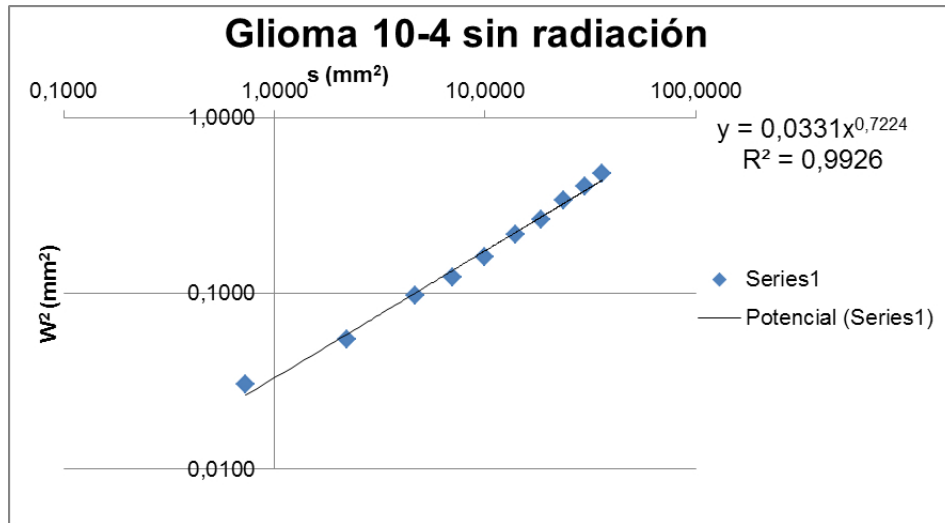


Figura 6.24: Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 10 – 4 sin radiación

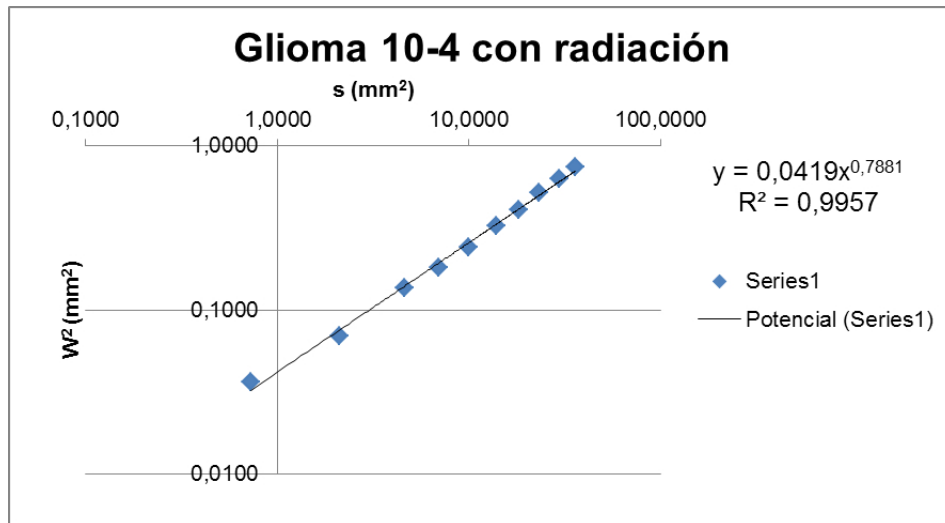


Figura 6.25: Obtención del coeficiente de rugosidad local para el Glioma 10 – 4 con radiación

Tabla 6.7: Valores del coeficiente de rugosidad local para algunos gliomas

Tumor	α_{loc} Sin radiación	α_{loc} Con Radiación
Glioma 1 – 1	–	0,7979 $R^2 = 0,997$
Glioma 1 – 2	–	0,8113 $R^2 = 0,9978$
Glioma 2 – 2	0,4954 $R^2 = 0,9748$	0,8004 $R^2 = 0,9978$
Glioma 10 – 4	0,7224 $R^2 = 0,9926$	0,7881 $R^2 = 0,9957$

es favorable ya que indica que existe gran relación en los valores que se están graficando.

Los resultados que fueron obtenidos para modelos de tumores de alto grado con un valor ρ de $1,8 * 10^{-2} \text{ días}^{-1}$, se relacionan a los de gliomas de bajo grado [34], esto puede deberse al proceso radioterapéutico aplicado, sin embargo no puede indicarse que esta hipótesis sea cierta..

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

Con respecto al objetivo general se realizó un modelo matemático que incluye características de nutrición, oxigenación y estado de latencia en el crecimiento de gliomas, utilizando una representación virtual de un cerebro como medio de difusión del tumor, tomando en cuenta distribuciones de nutrientes que luego serían utilizadas por las células tumorales.

Se vinculó la difusión de nutrientes y la oxigenación necesaria para el crecimiento tumoral y se puede inferir que estos niveles son los que más deben contribuir con el proceso de crecimiento.

Para hacer comparaciones entre crecimientos tumorales artificiales con los reales, se debería desarrollar nuevos tumores a partir de tumores reales, con el fin de contraponerlos con los obtenidos en este trabajo.

1. Para verificar los resultados de la aplicación de un tratamiento de radioterapia en el modelo matemático empleado, se realizaron comparaciones de técnicas de radioterapia conformada, que establecieron una mayor sobrevida para los pacientes, en comparación a cuando no se aplica radioterapia.
2. Se compararon esquemas de terapia con los volúmenes tomados como PTV, al hacer comparaciones se obtiene que la sobrevida aumenta cuando el volumen a irradiar crecía.

Se compararon curvas de Keplen-Meier reales con las obtenidas de la simulación de 54 pacientes, se muestra que la simulación se acerca a la realidad y es necesario añadir otros términos de los cuales dependa el crecimiento para lograr un mejor modelo.

3. Los valores de las constantes de rugosidad local, que evalúan las propiedades geométricas de la interfaz, permiten considerar las características de este crecimiento. Puede entenderse que existen valores de rugosidad tanto para crecimientos en donde haya o no la implantación de radioterapia.

Para conseguir beneficios a los pacientes que padecen de esta enfermedad deben ser agregadas, otras características a este modelo, a fin de mejorar y volverlo más realista, para seguir estableciendo comparaciones con modelos matemáticos y la realidad.

APÉNDICE A

APÉNDICE 1

A.1. `crecimientotumoral.m`

```
1 clear all
2 close all
3
4 %% Programa de Crecimiento tumoral + Radioterapia
5 Modificado: 17/06/2014 05:46p.m.
6
7 IMPORTANTE TENER EN EL CURRENT FOLDER LAS SIGUIENTES FUNCIONES:
8 Difusion.mat
9 Glioma( que se vaya a usar).mat
10 d_cuad.m
11 ConcentraNueva.m
12 Radioterapia.m
13 Clase_vecinos.m
14 Aleatoriedad.m
15
16 %%
17
18 %% Sección de Leida del Archivo
```



```

50 Cu = 0.9;
51 C1 = 0.5;
52 S = 5;
53 R = 8;
54 S2 = S^2;
55 R2 = R^2;
56 fL = 0.02;
57 fD = 0.006;
58 TD = 28;
59 Nz = 10;
60 RD = 30;
61 flag = 0;
62
63 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    %%%%%%%%%%
64 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Datos de la Radioterapia
    %%%%%%%%%%
65
66 PTV= 0.008; %Concetración que delimita lo que será irradiado.
67 dose = 2; %Dosis por Fracción
68 MASK1 = D0 > 0;
69 MASKPTV = MASK1 & Cv >= PTV; % Defino mi PTV fijo
70 %
    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    %%%%%%%%%%
71
72 d2 = 3* R^2;
73 T = d_cuad (R);
74 C1 = zeros(5, N, 'single');
75
76 D = D0.* sigmf(Cv, [50 C1]);
77 D0 = D;
78 for z=NNum:Nz
79
80     for t=1:N

```

```

81     %D = single(zeros(m,n,p));
82     t
83     tic
84     [Cn] = ConcentraNueva (CLASE, D, MASK, Cv, alpha, tau, rho, Cl,
        Cu); %Función que hace el crecimiento tumoral
85
86
87     if z == YEAR %Selección de los Días de Radioterapia y
        Comienzo del mismo
88         if (t < 6) || ((7 < t) && (t < 13)) || ((14 < t) && (t < 20)
            ) || ((21 < t) && (t < 27)) || ((28 < t) && (t < 34)) ||
            ((35 < t) && (t < 41))
89             [Cn,D] = Radioterapia(MASKPTV, CLASE, Cn, D);
90         end
91     end
92
93     [tD, CLASE, MASK] = clase_vecinos(CLASE, Cn, Cu, R, MASK, tD, fL
        , fD, T, S2); %Clasificación de la Vecindad
94
95     [tD, CLASE, Cn] = aleatoriedad(tD, CLASE, Cn, TD, MASK);
96     toc
97     Cv = Cn;
98
99     for k = 1:5
100         seleccion = CLASE==k ;
101         seleccion_1 = Cv >= 0.008 & seleccion ;
102         if k == 1
103             Cl(k,t)= sum(seleccion_1 (:));
104         else
105             Cl(k,t)= sum(seleccion (:));
106         end
107     end
108
109     CL1(t + T0) = Cl(1,t);
110     CL2(t + T0) = Cl(2,t);

```

```

111     CL3(t + T0) = Cl(3,t);
112     CL4(t + T0) = Cl(4,t);
113     CL5(t + T0) = Cl(5,t);
114     if z == YEAR
115         if (t == 41) || (t == 120) || (t == 180)
116             t40 = num2str(t);
117             ZZ = num2str(z);
118             NOMBRE = strcat(NOMBRE2,POST, '-', ZZ1, '-', ZZ, '-', t40);
119             save(NOMBRE, 'MASK', 'CLASE', 'Cv', 'I', 'J', 'K', 'T0', 'CL1', '
                CL2', 'CL3', 'CL4', 'CL5', 'tD')
120         end
121     end
122     V = (CL2(T0 + t) + CL3(T0 + t) + CL4(T0 + t)+ CL5(T0 + t))*(h^3)
        ;
123     RV = ((3.*V)/(4.*pi)).^(1/3)
124     if (RV > RD)
125         T0 = T0 + t;
126         ZZ = num2str(z + 1);
127         NOMBRE = strcat(NOMBRE1,POST, '-', ZZ);
128         save(NOMBRE, 'MASK', 'CLASE', 'Cv', 'I', 'J', 'K', 'T0', 'CL1', 'CL2'
            , 'CL3', 'CL4', 'CL5', 'tD')
129         flag = 1;
130         break
131     end
132 end
133 toc
134
135 clear Cn
136 T0 = T0 + t;
137 if (flag == 1)
138     flag = 0;
139     break
140 else
141     ZZ = num2str(z + 1);
142     NOMBRE1 = strcat('GLIOMA');

```

```

143     NOMBRE = strcat(NOMBREI,POST, '-',ZZ1, '-',ZZ);
144     save(NOMBRE, 'MASK', 'CLASE', 'Cv', 'I', 'J', 'K', 'T0', 'CL1', 'CL2', '
        CL3', 'CL4', 'CL5', 'tD')
145     end
146 end

```

A.2. ConcentraNueva.m

```

1 function Cn = ConcentraNueva (CLASE, D, MASK, Cv, alpha, tau, rho, Cl,
    Cu)
2
3 Cn = zeros(size(CLASE), 'single');
4
5
6 CLASE_AUX = CLASE ~ 5;
7 SELEC_2 = MASK & (circshift(CLASE_AUX, [-1 0 0]) & circshift(CLASE_AUX
    , [1 0 0]) & ...
8     circshift(CLASE_AUX, [0 -1 0]) & circshift(CLASE_AUX, [0 1 0]) & ...
9     circshift(CLASE_AUX, [0 0 -1]) & circshift(CLASE_AUX, [0 0 1]));
10 RESULT1 = alpha * D .* (circshift(Cv, [1 0 0]) + circshift(Cv, [-1
    0 0]) + ...
11     circshift(Cv, [0 1 0]) + circshift(Cv, [0 -1 0]) + ...
12     circshift(Cv, [0 0 1]) + circshift(Cv, [0 0 -1])) + ...
13     (alpha/4) * ( (circshift(D, [-1 0 0]) - circshift(D, [1 0 0])) .* (
        circshift(Cv, [-1 0 0]) - circshift(Cv, [1 0 0])) + ...
14     (circshift(D, [0 -1 0]) - circshift(D, [0 1 0])) .* (circshift(Cv,
        [0 -1 0]) - circshift(Cv, [0 1 0])) + ...
15     (circshift(D, [0 0 -1]) - circshift(D, [0 0 1])) .* (circshift(Cv,
        [0 0 -1]) - circshift(Cv, [0 0 1])));
16 Cn(SELEC_2) = (1 - 6*alpha .* D(SELEC_2) + tau*rho).* Cv(SELEC_2) -
    tau*rho .* Cv(SELEC_2) .*Cv(SELEC_2) + RESULT1(SELEC_2);
17
18 SELEC_3 = SELEC_2 & Cn < 0;
19 Cn(SELEC_3) = Cv(SELEC_3) + tau*rho*Cv(SELEC_3) .* (1 - Cv(SELEC_3));
20

```

```

21 CLASE(SELEC_2 & Cn >= Cu) = 2;
22 CLASE(SELEC_2 & Cn < Cu) = 1;
23
24 SELEC_3 = MASK & not(SELEC_2);
25 Cn(SELEC_3) = Cv(SELEC_3);
26
27 SELEC_3 = not(MASK);
28 Cn(SELEC_3) = Cv(SELEC_3);

```

A.3. Radioterapia.m

```

1
2 function [Cn,D] = Radioterapia(MASKPTV, CLASE, Cn, D)
3
4 seleccion_1 = MASKPTV;
5 seleccion_2 = seleccion_1 & CLASE == 1;
6 seleccion_3 = seleccion_1 & CLASE == 2;
7 seleccion_4 = seleccion_1 & CLASE == 3;
8 Cn(seleccion_2) = 0.83 .*Cn(seleccion_2); %BARAZZUOL, L., BURNET, N.
9 G., JENA, R., JONES, B., JEFFERIES, S. J & KIRKBY, N. F. (2010) A
10 % mathematical model of brain tumour response to radiotherapy and
11 chemotherapy considering radiobiological
12 % aspects, J. Theor. Biol., 262, 553–565.
13 % Cd(seleccion_2) = (1– 0.83) .*Cn(seleccion_2);
14 %
15                     Cn(seleccion_2) = exp(-alphaglioma1*dose*(1+
16                     bethaglioma1*dose/alphaglioma1)) .*Cn(seleccion_2);
17 Cn(seleccion_3) = 0.90 .*Cn(seleccion_3);
18 %
19                     Cn(seleccion_3) = exp(-alphaglioma2*dose*(1+
20                     bethaglioma2*dose/alphaglioma2)) .*Cn(seleccion_3);
21 % Cd(seleccion_3) = (1–0.90) .*Cn(seleccion_3);
22 Cn(seleccion_4) = 0.99 .*Cn(seleccion_4);
23 %
24                     Cn(seleccion_4) = exp(-alphaglioma3*dose*(1+
25                     bethaglioma3*dose/alphaglioma3)) .*Cn(seleccion_4);

```

A.4. clasevecinos.m

```

1
2 function [tD, CLASE, MASK] = clase_vecinos(CLASE, Cn, Cu, R, MASK, tD,
      fL, fD, T, S2)
3
4 SELECCION = CLASE ==1 | CLASE ==2;
5     SELECCION1 = SELECCION & Cn >= Cu;
6     SELECCION2 = SELECCION & Cn < Cu;
7     CLASE(SELECCION1) = 2;
8     CLASE(SELECCION2) = 1;
9 [Esf, Esf_bw]= esfera(R, S2);
10 cla_23 = find (CLASE(:) == 2 | CLASE(:) == 3);
11 [clx, cly, clz] = ind2sub(size(CLASE), cla_23);
12 for k=1:numel(clx)
13     rx= clx(k)-R:clx(k) + R;
14     ry = cly(k)-R:cly(k) + R;
15     rz = clz(k)-R:clz(k) + R;
16     [cla_cent, tD_cen, mask_cen] = calc_t(CLASE(rx, ry, rz), Cn(rx, ry,
      rz), ...
17     MASK(rx, ry, rz), tD(rx, ry, rz), Esf_bw, Esf, T, fL, fD);
18     CLASE(clx(k), cly(k), clz(k)) = cla_cent;
19     tD(clx(k), cly(k), clz(k)) = tD_cen;
20     MASK(clx(k), cly(k), clz(k)) = mask_cen;
21 end
22
23 function [cla_cent, tD_cen, mask_cen] = calc_t (CLASE, Cn, MASK, tD, esf
      , d_esfera, T, fL, fD)
24
25 % clase: subvolumen de CLASE
26 % Cn: subvolumen Cn
27 % esfera: esfera centrada en la mitad del volumen
28 centro = floor(1+size(CLASE,1)/2);
29 selec = CLASE < 4 & esf;
30 fi = 1 - Cn(selec);

```

```
31 fi(fi < 0) = 0;
32
33 fi(CLASE(selec) == 3) = .02;
34
35 fi = fi .* d_esfera(selec);
36 tiemp = sum(fi(:));
37 cla_cent = CLASE(centro,centro, centro);
38 mask_cen = MASK(centro,centro, centro);
39 tD_cen = tD(centro,centro, centro);
40 if(tiemp/T) >= fL
41     if CLASE(centro,centro, centro) == 3
42         cla_cent = 2;
43         mask_cen = 1;
44     end
45 else
46     if CLASE(centro,centro, centro) == 2
47         cla_cent = 3;
48         mask_cen = 0;
49     end
50 end
51
52 if(tiemp/T) < fD
53     if CLASE(centro,centro, centro) == 3
54         cla_cent = 4;
55         mask_cen = 0;
56         tD_cen = 0;
57     end
58 end
59
60
61 function [Esf, Esf_bw] = esfera(R, S2)
62 [x, y, z] = meshgrid(-R:R, -R:R, -R:R);
63
64 Esf = x.^2 + y.^2 + z.^2;
65 Esf_bw = Esf < R^2;
```



```
66 Esf = exp(-Esf/S2);
```

A.5. dcuad.m

```
1
2 function T = d_cuad (R)
3
4 [X, Y, Z] = meshgrid(1-R:1+R, 1-R:1+R, 1-R:1+R);
5
6 dcuadrado = (1 - X).^2 + (1 - Y).^2 + (1 - Z).^2;
7 v = dcuadrado <= R^2;
8 T = sum(v(:));
```

A.6. aleatoriedad.m

```
1
2 function [tD, CLASE, Cn] = aleatoriedad(tD, CLASE, Cn, TD, MASK)
3 dim_CLASE = size(CLASE);
4 e = zeros(dim_CLASE, 'single');
5 COND = CLASE == 4 & MASK;
6 e(COND) = tD(COND)/TD;
7 pro = power(2, -e);
8 alea = single(random('unif', 0, 1, dim_CLASE));
9 COND_1 = alea > pro;
10
11 Cn(COND_1) = 0;
12 CLASE(COND_1) = 5;
13 tD(not(COND_1) & MASK) = tD(not(COND_1) & MASK)+1;
```

APÉNDICE B

APÉNDICE 2

B.1. interfaztumoral.m

```

1 clear all
2 close all
3
4 Num1 = 1; % primer número del archivo
5 ZZ1 = num2str(Num1);
6 NNum = 4; % segundo número del archivo
7 ZZ = num2str(NNum);
8 NNum2 = 180; % segundo número del archivo
9 ZZ2 = num2str(NNum2);
10 NOMBRE1 = strcat('GLIOMAPOST', '-', ZZ1, '-', ZZ, '-', ZZ2 );
11 %NOMBRE1 = strcat('GLIOMAPOST', '-', ZZ);
12 load(NOMBRE1)
13 Imagen0= ( 0.9 >= Cv) & (Cv >= 0.008) ;
14 figure , imshow(Imagen(:, :, K) , [])
15 Imagen0= Cv >= 0.08 ;
16 Imagen0 = Imagen0 .*Cv;
17 Imagen = imfill(Imagen0,8);
18 Imagen= Imagen~=0;

```

```

19
20 %%elemento estructurante
21 se= strel ( 'square' ,3);
22 %%erosión
23 Imagen2 = imerode (Imagen, se);
24 %%Interfaz
25 M2=Imagen-Imagen2;
26 M2= single(M2);
27 save SGlioma M2 I J K

```

B.2. CrealistaS.m

```

1
2 clear all
3 close all
4
5 Num1 = 1; %primer número del archivo
6 ZZ1 = num2str(Num1);
7 NNum = 4; %segundo número del archivo
8 ZZ = num2str(NNum);
9 NNum2 = 180; %segundo número del archivo
10 ZZ2 = num2str(NNum2);
11 NOMBRE1 = strcat( 'GLIOMAPOST' , '-' , ZZ1 , '-' , ZZ , '-' , ZZ2 );
12 %NOMBRE1 = strcat( 'GLIOMAPOST' , '-' , ZZ);
13 load(NOMBRE1)
14 Imagen0= ( 0.9 >= Cv) & (Cv >= 0.008) ;
15 figure , imshow(Imagen (: , : ,K) ,[])
16 Imagen0= Cv >= 0.08 ;
17 Imagen0 = Imagen0 .*Cv;
18 Imagen = imfill(Imagen0 ,8);
19 Imagen= Imagen~=0;
20
21 %%elemento estructurante
22 se= strel ( 'square' ,3);
23 %%erosión

```

```

24 Imagen2 = imerode (Imagen, se);
25 %Interfaz
26 M2=Imagen-Imagen2;
27 M2= single(M2);
28 save SGlioma M2 I J K

```

B.3. CalculaWS3C2.m

```

1
2
3 clear all
4 close all
5
6 % Busqueda de datos de superficie
7
8 % folder = uigetdir('G:\Astrocitoma', 'Indique el directorio para
   los datos de superficie');
9 % cd(folder)
10 load DATAS3C
11
12 [MM NN] = size(LS);
13 R1 = zeros(1,NN);
14
15 sumai = 0;
16 sumaj = 0;
17 sumak = 0;
18 for t=1:NN
19     sumai = sumai + LS(t).c(1);
20     sumaj = sumaj + LS(t).c(2);
21     sumak = sumak + LS(t).c(3);
22 end
23 i0 = sumai/NN;
24 j0 = sumaj/NN;
25 k0 = sumak/NN;
26 d0 = (3*v0/(4*pi))^(1/3);

```

```

27 d1 =(v0)^(2/3);
28 Nd = 11;
29
30 cont1 = 0;
31 % for d=1:2*DD
32 for d=2:Nd
33     for t=1:NN
34         i = LS(t).c(1);
35         j = LS(t).c(2);
36         k = LS(t).c(3);
37         r(1) = sqrt((i-i0)^2 + (j-j0)^2 + (k-k0)^2);
38         cose(1) = 1;
39         R1(t) = r(1);
40         cont = 1;
41         for s=1:NN
42             if (s == t)
43                 else
44                     ip = LS(s).c(1);
45                     jp = LS(s).c(2);
46                     kp = LS(s).c(3);
47                     R = sqrt((ip-i)^2 + (jp-j)^2 + (kp-k)^2);
48                     if (R <= d*d0)
49                         cont = cont + 1;
50                         r(cont) = sqrt((ip-i0)^2 + (jp-j0)^2 + (kp- k0)^2);
51                         cose(cont) = ((ip-i0)*(i-i0) + (jp-j0)*(j-j0) + (kp-
52                             k0)*(k-k0))/(r(cont)*r(1));
53                     end
54                 end
55             end
56         RR = zeros(1,cont);
57         coseT = zeros(1,cont);
58         for s=1:cont
59             RR(s) = r(s);
60             coseT(s) = cose(s);
61         end

```

```
61     meanR = mean(RR);
62     sigma = std(RR,1);
63     cosemin = min(coseT);
64     Omega = 2*acos(-1)*(1 - cosemin);
65     Area = Omega*(meanR^2);
66     W2 = sigma^2;
67     if (W2 > 0)
68         cont1 = cont1 + 1;
69         LWS(cont1) = struct('W2',W2,'s',Area,'O',Omega);
70     end
71     O(t) = Omega;
72     A(t) = Area;
73     W(t) = W2;
74 end
75     meanA = mean(A);
76     meanO = mean(O);
77     meanW2 = mean(W);
78     LWD(d-1) = struct('W2',meanW2,'s',meanA,'O',meanO);
79 end
80     meanR1 = mean(R1);
81     A1 = 4*acos(-1)*(meanR1^2);
82 for i=1:cont1
83     A(i) = LWS(i).s;
84 end
85     Amax = max(A);
86
87
88
89 save Data2Ws LWS LWD meanR1 A1 Amax cont1
```

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Organización Mundial de la Salud (OMS) *¿Aumenta o disminuye el número de casos de cáncer en el mundo?*. [Fecha de consulta: 13 febrero 2014]. [1] En: <http://www.who.int/features/qa/15/es/index.html>.
- [2] American Cancer Society, 2012, *Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2012-2014*. Atlanta, Georgia.
- [3] Lanzkowsky, P., 2005, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. P.513. 4th Ed. Elsevier .
- [4] D. Raghavan, M.L. Brecher, D.H. Johnson, N.J. Meropol, P.L. Moots, P.G. Rose, 2006, *Textbook of Uncommon Cancer Third Edition*. . Associate Editor: I.A. Mayer John Wiley & Sons, L td. ISBN: 0-470-01202-1 P.678.
- [5] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al., 2007, *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press.
- [6] Aguilar-Morales, J.E, 2011, *La neurona y las células de soporte del sistema nervioso*. México: Asociación Oaxaqueña de Psicología A.C. . p.9.

- [7] Wikipedia, Fecha de consulta: 13 febrero 2014, *Astrocitoma*.. En: <http://es.wikipedia.org/wiki/Astrocitoma>.
- [8] Chun-I Huang, et. al., 1987, *Oligodendroglioma occurring after radiation therapy for pituitary adenoma*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 50:1619-1624.
- [9] *Modelo Líneal-Cuadrático. Relacion alfa-beta: Modelo Cuadrático Lineal*. [Fecha de consulta: 13 febrero 2014] En: <http://xfoc.wordpress.com/2008/10/04/relacion-alfa-beta-modelo-cuadratico-lineal/>
- [10] Zapata, J., 1995, [5] *La última clasificación de la O.M.S de los tumores del sistema nervioso*. Consideraciones acerca de los oligodendrogliomas. En: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/512.pdf>.
- [11] D. Raghavan, M.L. Brecher, D.H. Johnson, N.J. Meropol, P.L. Moots, P.G. Rose, 2006, *Textbook of Uncommon Cancer Third Edition*. . Associate Editor: I.A. MayerJohn Wiley & Sons, L td. ISBN: 0-470-01202-1 P.682.
- [12] D. Raghavan, M.L. Brecher, D.H. Johnson, N.J. Meropol, P.L. Moots, P.G. Rose, 2006, *Textbook of Uncommon Cancer Third Edition*. . Associate Editor: I.A. MayerJohn Wiley & Sons, L td. ISBN: 0-470-01202-1 P.678.
- [13] Pollak L, Walach N, Gur R, Schiffer J., 1998, *Meningiomas after radiotherapy for tinea capitis, still no history*. Tumori, 1998;84:65-8.
- [14] Monaghan M., Mulligan K.A., Gillespie H., Trimble A., Winter P., Johnston P.G., et al., 2000 *Epidermal growth factor up regulates CD44-dependent astrocytoma invasion in vitro*. J. Pathol. 192:519–525.
- [15] Muleris M., Almeida A., Dutrillaux A.M., Pruchon E., Vega F., Delattre J.Y., et al., 1994, *Oncogene amplification in human gliomas: a molecular cytogenetic analysis*. Oncogene 9:2717–2722.

- [16] Urdaneta, N., et al., 1995, *Radioterapia Oncológica*. Edit. Disinlinmed. P.369
- [17] Ríos, S, *MODELIZACIÓN*. Alianza Universidad, ISBN 978–84–206–2822–6
- [18] Navas Ureña, J., *MODELOS MATEMÁTICOS*. Tema 1. En: [http : //matema.ujaen.es/jnavas/web_modelos/pdf_mb0809/introduccion.pdf](http://matema.ujaen.es/jnavas/web_modelos/pdf_mb0809/introduccion.pdf). P.7.
- [19] [3] *Brainweb*. En: [http : //www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/](http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/).
- [20] C.A. Cocosco, V. Kollokian, R.K. S. Kwan, A.C. Evans, 1997, *BrainWeb: Online Interface to a 3D MRI Simulated Brain Database*. NeuroImage. vol.5, no.4, part 2/4, S425.
- [21] R.K.-S. Kwan, et al. 1999, *MRI simulation-based evaluation of image– processing and classification methods*. IEEE Transactions on Medical Imaging. 18(11):1085-97.
- [22] R.K.-S. Kwan, et al. 1996, *Visualization in Biomedical Computing (VBC'96)*. . Lecture Notes in Computer Science, vol. 1131. Springer-Verlag, 135–140.
- [23] Tracqui, P., Cruywagen, G.C., Woodward, D.E., Bartoo, G.T., Murray, J.D., Alvord Jr., E.C., , 1995, *A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth*. Cell Proliferation, vol. 28, n. 1, pp. 17-31.
- [24] Swanson, K., Alvord, E., Murray, J., 2000, *A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter*. Cell Proliferation. vol. 33, pp. 317-329.
- [25] Jbabdi, S., Mandonnet, E., Duffau, H., Capelle, L., Swanson, K., Peligrini-Issac, M., Guillevin, R., Bannali, H., , 2005, *Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging*. SMagnetic Resonance in Medicine, vol. 54, pp. 616-624.

- [26] Jain, R. K., 1987, *Transport of molecules in the tumor interstitium: a review.* Cancer Research, vol. 47, pp. 3039-3051.
- [27] Celigueta, J., 2011, *Método de los Elementos finitos para Análisis Estructural.* UNICOPIA C.B. España.
- [28] Barazzuol, L., Burnet, N. G., Jena, R., Jones, B., Jefferies, S. J & Kirkby, N. F. 2010 , *A mathematical model of brain tumour response to radiotherapy and chemotherapy considering radiobiological aspects.* J. Theor. Biol.,262, 553-565.
- [29] A. Brú, S. Albertos, J.M López, and I. Brú. , 2003, Biophysical Journal, 85:2948.2961.
- [30] Wikipedia. Dimensión Fractal.. , *Dimensión Fractal..* .
- [31] D. Russel, J. Hanson, and E. Ott., 1980, , 14:1175.1178.
- [32] A. L. Barabasi and H. E Stanley, 1995 *Fractal Concepts in Surface Growth.* Cambridge University Press, first edition.
- [33] John K.,et al. 2010, *Scale to Predict Survival After Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme* J. of Clinical Oncology 2010, 28,3838.
- [34] Martín Landrove, M., Torres Hoyos F., 2012, *Geomtría del crecimiento de lesiones tumorales en cerebro.* Jornadas de Investigación 2012. UCV.
- [35] [7] Laird A. K., 1964., *Dynamics of tumor growth.* Br J of Cancer 18 (3): p490,502.
- [36] A. L. Barabasi, H. E Stanley., 1995 , *Fractal Concepts In Surface Growth.* Cambridge University Press.
- [37] A. Brú, J. Pastor, I. Feraud, I. Brú, S. Melle, C. Berenguer. 1998, Physics Review. Lett. , 81.
- [38] A. Brú, S. Albertos, J.M López, I. Brú. 2003. Biophysical Journal.

- [39] R. Sedivy. 1996, *Fractal Tumours: Their Real And Virtual Images*. Woch.
- [40] A. Brú, D. Casero, S. de Franciscis, M.A Herrero, 2008, *Fractal Analysis and tumor growth*. Mathematical and Computer Modelling 47, p 546,559.
- [41] F. Torres. 2012, *Estudio In Vivo De La Dinámica De Crecimiento Tumoral Cerebral Mediante El Análisis De Escalamiento*. Universidad Simón Bolívar.
- [42] A. L. Barabasi, H. E Stanley, 1995 , *Fractal Concepts In Surface Growth*. Cambridge University Press..
- [43] Haderer, K., 1982, *Matemáticas para biólogos*. (1 ed, 2 imp edición).Editorial Reverté, S.A. p. 138.
- [44] Leksell, L. (1951). *The stereotaxic method and radiosurgery of the brain*. Acta chir. scand., 102, 316-319.
- [45] Thomson, David G. *Blueprint to a Billion: 7 Essentials to Achieve Exponential Growth*, Wiley Dec 2005, ISBN 0-471-74747-5
- [46] Verhulst, Pierre–François (1838). *Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement*. Correspondance mathématique et physique.
- [47] M.A.J. Chaplain J. Bio. Systems 3 (1995): 929
- [48] Kaplan, E. L.; Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Statist. Assn. 53