

# Análisis de dinámica para un sistema no lineal que describe al Cáncer de Vejiga con inmunoterapia BCG

D. Gamboa, K.E. Starkov  
CITEDI-IPN  
Tijuana, B.C, México  
gamboa@citedi.mx, konst@citedi.mx  
Teléfono: (52)-66-46231366

**Resumen**—Este trabajo de investigación se enfoca en analizar matemáticamente un sistema no lineal que describe dos casos de crecimiento cancerígeno en la cavidad interna de la vejiga: Logaritmo y Exponencial. El análisis matemático empleado es Localización de los Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) para ambos casos de decrecimiento tumoral. Se demuestra la existencia del dominio invariante positivamente acotado (BPID) en presencia de planos invariantes. Implicaciones matemáticas biológicas y simulaciones de los resultados obtenidos son presentados.

**Palabras clave:** Crecimiento cancerígeno, Vejiga, Conjuntos compactos .

## I. INTRODUCCIÓN

El crecimiento de un tumor en cualquier parte de nuestro cuerpo es punto de preocupación. El identificar si es benigno o maligno crea incertidumbre y pánico emocional. El término cáncer es un estado clínico el cual es comúnmente asociado ante la presencia de metástasis, esto es, el tumor maligno se ha proliferado por todo el cuerpo, lo que hace complicado controlarlo mediante algún tipo de terapia. Esto conlleva a que se recurra a tratamientos agresivos y en casos extremos amputación de extremidades y/o extirpación de algún órgano para controlar un poco la proliferación. Y aun así, esto no garantiza que se tiene un control sobre el tumor. La quimioterapia y la inmunoterapia son claves para impedir el crecimiento desmedido de las células y fortalecer al sistema inmunológico. La diversificación de los distintos tipos de cáncer permite desarrollar disímiles trabajos de investigación. En la actualidad existen tumores que afectan comúnmente tanto en la población masculina como femenina como lo son el cáncer de Mama en las mujeres y cáncer de próstata en los hombres, sin embargo otros tipos de tumores cancerígenos, tienen serias consecuencias de no ser analizados, tratados e investigados. Es en este punto donde el trabajo de investigación toma fuerza e importancia al analizar otros tipos de cáncer, por lo que son áreas que requieren de una investigación continua. En (Donoso y Cuello, 2006) presentan un trabajo de investigación de comparación entre los años de 1997-2003 en Chile sobre el tipo de cáncer común que se ha

detectado, siendo el Cáncer de Vejiga uno de los principales. En (López, et al., 2006) establece que España ocupa el primer lugar con tasas superiores a las del resto de los países para el cáncer de Vejiga. En el último informe del INEGI (Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía) en 2011 reporta que a partir del 1998 – 2008 el incremento de tumores malignos fue del 13 % aproximadamente por cada 100 mil habitantes entre los que también se incluyen el cáncer de Vejiga, (INEGI, 2011) Recientemente en nuestro país en el día mundial contra el cáncer del año 2013, el INEGI reporta que el cáncer de vejiga es uno de los principales tumores malignos en los hombres mexicanos, (INEGI, 2013). La inmunoterapia Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), mejor conocida como la vacuna contra la tuberculosis, es una terapia la cual fortalece las defensas del sistema inmune generando una respuesta inmune gracias a que tiene la Bacteria Mycobacterium bovis el cual a perdido su virulencia en cultivos artificiales manteniendo su poder antigénico. Cabe mencionar que se ha demostrado clínicamente que la inmunoterapia BCG es eficaz contra el cáncer de vejiga aunque no es específica para este tipo de tumor ( Torrico et. al , 2007),El enfoque de este trabajo de investigación es el analizar matemáticamente como interactúa el tumor Carcinoma in-situ (CIS) en presencia de inmunoterapia BCG, para ello, nos apoyamos en la teoría de localización de los conjuntos compactos invariantes propuesta por (Krishchenko y Starkov , 2006). La cual ha demostrado ser un sustento matemático fundamental para estudiar a los sistemas no lineales los cuales involucran dinámicas complejas ( Starkov y Coria , 2013),( Starkov y Pogromsky, 2013). La aportación de este trabajo de investigación es el definir al polytope para el caso del crecimiento logístico y exponencial así como definir la existencia del dominio invariante positivamente acotado (BPID) en presencia de planos invariantes. El trabajo de descomponer en seis secciones, en la primera sección se describe el modelo biológico. En la segunda sección se presentan los Teoremas y Proposiciones para encontrar a los conjuntos compactos invariantes y el BPID. En la tercera sección se muestra el análisis matemático para cuando se

tiene el caso del crecimiento exponencial del tumor. En la sección cuarta y quinta se define BPID mediante el uso de planos invariantes. En la sexta sección se analiza el caso matemático para cuando se tiene un crecimiento exponencial del tumor. La penúltima sección se presentan algunas implicaciones biológicas resultado del análisis matemático y en la última sección se presentan las conclusiones.

## II. SISTEMA NO LINEAL: CÁNCER DE VEJIGA CON TRATAMIENTO BCG

El modelo matemático que describe el cáncer de vejiga con inmunoterapia BCG fue presentado por Bunimovich-Mendrazitsky en 2007 (Bunimovich-Mendrazitsky, et al., 2006), donde se presentan cuatro variables principales: El tratamiento BCG ( $x$ ), el conjunto de células efectoras del sistema inmunológico ( $y$ ), tumor sin infectar por inmunoterapia BCG ( $z$ ) y tumor infectado por BCG ( $w$ ). La dinámica del sistema presenta la siguiente lógica:

1. Primero, el sistema inmunológico se enfrena al tumor.
2. El tratamiento BCG entra a la cavidad interna de la vejiga.
3. Las células presentadoras de antígenos (APC) ingieren una parte BCG fortaleciéndose mientras que la otra parte del BCG se dirige al tumor infectándolo.
4. El tumor se comienza a dividir en células infectadas y no infectadas por BCG.
5. Reforzado el sistema inmunológico se dirige a eliminar al tumor infectado por BCG, al tumor no infectado y parte del antígeno BCG. Paralelamente BCG se enfrenta al sistema inmunológico reforzado y persiste en continuar infectando al tumor.
6. Finalmente el sistema inmunológico reforzado elimina tanto al tumor como al BCG restante.

El modelo matemático que describe la dinámica es mostrado a continuación:

$$\dot{x} = x(-1 - P_1y - P_2w) + b \quad (1)$$

$$\dot{y} = y(-\mu + P_4x - P_5z) + \alpha z \quad (2)$$

$$\dot{z} = -P_3yz + P_2xw \quad (3)$$

$$\dot{w} = -P_2xw + G(w) \quad (4)$$

Donde todos los parámetros son positivos,  $G(w)$  es el tipo de crecimiento tumoral Logarítmico cuando  $G(w) = rw$  o Exponencial  $G(w) = r(1 - \beta w)w$  y todas las variables se encuentran en el octante positivo.

- La primera ecuación (1) describe la dinámica del tratamiento BCG con las células efectoras y el tumor infectado por el tratamiento donde  $-\mu_1$  puede ser identificado como la tasa de proliferación y mortalidad de BCG,  $p_1$  es la tasa de decaimiento de BCG contra las células efectoras,  $p_2$  es la tasa de infección de BCG al tumor y  $b$  es la dosificación del tratamiento.
- La segunda ecuación (2) describe la lucha de las células efectoras contra el tratamiento BCG y el tumor infectado, donde  $\mu_2$  es la tasa de mortalidad de las células efectoras,  $\alpha T_i$  es la tasa de estimulación

para la generación de nuevas células efectoras en la médula ósea por parte del tumor,  $p_4EB$  es la respuesta del sistema inmune al encontrarse con el tratamiento BCG,  $p_5ET_i$  es la tasa de inactivación de las células efectoras debido a  $T_i$ .

- La tercera ecuación (3) describe la dinámica con las células efectoras y el tratamiento BCG donde  $p_3ET_i$  es la tasa de proporcionalidad de destrucción del tumor infectado por las células efectoras,  $p_2BT_u$  es la tasa de proporcionalidad de células tumorosas infectándose por BCG.
- La última ecuación (4) describe la tasa de crecimiento del tumor y la tasa de proporcionalidad de células cancerígenas infectándose por BCG.

## III. PRELIMINARES MATEMÁTICOS

Considerándose el sistema no lineal

$$\dot{x} = F(x), \quad (5)$$

donde  $x \in \mathbf{R}^n$ ,  $F(x) = (F_1(x), \dots, F_n(x))^T$  es un campo vectorial diferenciable. Y sea por  $f_1(x)$  y  $f_2(x)$  ser ambos un campo vectorial diferenciable con  $x \in \mathbf{R}^n$  y  $f_2(x) \subset f_1(x) \subset F(x)$ . Sea  $h(x) \in C^\infty(\mathbf{R}^n)$  ser una función tal que  $h$  no es la primera integral del sistema (5). La función  $h$  es usada para la solución del problema de localización de los conjuntos compactos invariantes y es llamada función localizadora. Suponer que estamos interesados en la localización de todos los conjuntos compactos invariantes que se encuentran en algún conjunto  $N \subset \mathbf{R}^n$  donde  $N$  es un conjunto invariante para el sistema (5) o un dominio. Por  $S(h)$  se denota al conjunto  $\{x \in \mathbf{R}^n : L_F h(x) = 0\}$ , donde  $L_F h(x)$  es la derivada Lie con respecto a  $F$ . Además, se define  $h_{\inf}(N) := \inf\{h(x) \mid x \in N \cap S(h)\}$ ,  $h_{\sup}(N) := \sup\{h(x) \mid x \in N \cap S(h)\}$ .

*Proposición 1:* Si  $N \cap S(h) = \emptyset$  entonces el sistema (5) no tiene ningún conjunto compacto localizado en  $N$ .

*Teorema 1:* Solo para  $h(x) \in C^\infty(\mathbf{R}^n)$  todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (5) localizados en  $N$  están contenidos en el conjunto definido por la fórmula (Krishchenko y Starkov, 2006)

$$K(N) = \{x \in N : h_{\inf}(N) \leq h(x) \leq h_{\sup}(N)\}$$

al igual.

*Teorema 2:* Sea  $h_m(x)$ ,  $m = 1, 2, \dots$  ser una secuencia de funciones de  $C^\infty(\mathbf{R}^n)$ . Conjuntos

$$K_1 = K_{h_1}, K_m = K_{m-1} \cap K_{m-1, m}, m > 1,$$

con

$$K_{m-1, m} = \{x : h_{m, \inf} \leq h_m(x) \leq h_{m, \sup}\},$$

$$h_{m, \sup} = \sup_{S_{h_m} \cap K_{m-1}} h_m(x),$$

$$h_{m, \inf} = \inf_{S_{h_m} \cap K_{m-1}} h_m(x),$$

contienen todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (5) y  $K_1 \supseteq K_2 \supseteq \dots \supseteq K_m \supseteq \dots$

Un conjunto  $K(U; h)$  es llamado conjunto localizador. El dominio biológicamente viable de nuestro sistema es  $R_+^4$  conteniendo información del sistema. (Krishchenko y Starkov, 2006)

#### IV. LCIS: CRECIMIENTO EXPONENCIAL

Considerando el modelo por Bunimovich-Mendrazitsky (Bunimovich-Mendrazitsky, et al., 2006), cuando el crecimiento de un tumor exponencial, esto es para  $G(w) = rw$ . El sistema es presentado a continuación:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= x(-1 - P_1y - P_2w) + b \\ \dot{y} &= y(-\mu + P_4x - P_5z) + \alpha z \\ \dot{z} &= -P_3yz + P_2xw \\ \dot{w} &= -P_2xw + rw\end{aligned}\quad (6)$$

Aplicando la función localizadora  $h_1 = x$  se obtiene  $S(h_1) \cap R_+^4 = \{x = -P_1xy - P_2xw + b\} \cap R_+^4 \subset \{x \leq b\} \cap R_+^4$ . Por lo tanto el conjunto de localización se define como  $K_1(h_1)$ .

$$K_1(h_1) = \{x \leq x_{\max} := b\} \quad (7)$$

Ahora, aplicaremos la función localizadora  $h_2$ , obteniendo la derivada Lie  $L_F h_2$  bajo la restricción de  $K_1$ .

$$\begin{aligned}h_2 &= w \\ L_F h_2 &= \dot{w} = w(r - P_2x) \\ L_F h_2 \big|_{K_1} &= w(r - P_2b) \big|_{K_1}\end{aligned}$$

Sea el conjunto  $S(h_2) \subset \{L_F h_2 = 0\}$ , luego

$$S(h_2) \big|_{K_1} \subset \{w(r - P_2b) \leq 0\}$$

Por lo tanto si  $P_2b > r$ , entonces  $S(h_2) \cap K_1 \subset \{w = 0\}$ . Analizando el sistema (6) en el plano invariante  $w = 0$ , el sistema es reducido a tres variables. Ahora consideremos el sistema no lineal

$$\{\dot{x} = f_1(x) \mid R_{+,0}^3\} \subset \{\dot{x} = F(x) \mid R_+^4\}$$

El nuevo sistema es presentado a continuación:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= x(-1 - P_1y) + b \\ \dot{y} &= y(-\mu + P_4x - P_5z) + \alpha z \\ \dot{z} &= -P_3yz\end{aligned}\quad (8)$$

Para este análisis se tienen dos casos:

i) El sistema (8) tiene un plano invariante en  $z = 0$ ,  $y > 0$  y  $x > 0$ .

ii) El sistema (8) tiene un plano invariante en  $z = 0$ ,  $y = 0$  y  $x > 0$ .

Para el caso ii, es importante resaltar que el sistema a analizar será en el plano del tratamiento donde el tratamiento esta acotado por la condición 7.

#### IV-A. Caso i)

El sistema es reducido a dos variables

$$\{\dot{x} = f_2(x) \mid R_+^2\} \subset \{\dot{x} = f_1(x) \mid R_{+,0}^3\} \subset \{\dot{x} = F(x) \mid R_+^4\}$$

El nuevo sistema se presenta a continuación:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -x - P_1yx + b \\ \dot{y} &= -\mu y + P_4xy\end{aligned}\quad (9)$$

Es sistema se reduce a dos ecuaciones de estado y tiene dos puntos de equilibrio  $E_p = (b, 0)$  y para  $E_p = (0, 0)$  cuando  $b=0$ . El sistema se linealiza para el punto de equilibrio  $E_p = (b, 0)$  obteniendo el polinomio característico:  $\lambda^2 + \lambda(1 + \mu - P_4b) + (\mu - P_4b) = 0$ . Aplicando la formula general para la solución de ecuaciones cuadráticas, para que los valores propios sean números reales el discriminante debe ser positivo, como se muestra a continuación:

$$(1 + \mu - P_4b)^2 + 4bP_4 > 4\mu$$

donde los valores propios son:

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= \frac{-(1 + \mu - P_4b)}{2} + \frac{\sqrt{(1 + \mu - P_4b)^2 + 4bP_4 - 4\mu}}{2} \\ \lambda_2 &= \frac{-(1 + \mu - P_4b)}{2} - \frac{\sqrt{(1 + \mu - P_4b)^2 + 4bP_4 - 4\mu}}{2}\end{aligned}$$

El trabajo de investigación el cual analiza este modelo y estudia la estabilidad local en los puntos de equilibrio fue presentado por Bunimovich-Mendrazitsky y Goltser,svet:90.En el trabajo, los autores destacan el caso cuando se tiene un valor propio igual a cero, biológicamente esto implica que el valor del tratamiento debe ser selectivo para que sea eficiente. Para ello hacen uso de del análisis cuasi-normal para el punto de equilibrio libre de tumor en el modelo de BCG. Este trabajo a diferencia del de los autores, mediante el uso de planos invariantes se llega a tener los valores propios distintos de cero y con condiciones apropiadas se puede llegar a tener estabilidad asintótica local alrededor de punto de equilibrio  $(b, 0, 0, 0)$ . El uso de plano invariantes ayudan a acotar la región en el dominio invariante positivo, el cual define que cualquier trayectoria que entre a dicho plano permanecerá en el.

#### V. EXISTENCIA DE BPID EN $R_{+,0}^2 \cap \{w = 0 \cap \{z = 0\}$

Sea la función candidata de Lyapunov para el sistema (9)

$$V = xy + \frac{P_4}{2P_1}x^2 + \frac{b}{\mu}y \quad (10)$$

Obteniendo la derivada  $\dot{V}$ .  $\dot{V} = x\dot{y} + \dot{x}y + \frac{P_4}{P_1}\dot{x}x + \frac{b}{\mu}\dot{y}$   $\dot{V} = -\frac{P_4}{P_1}x^2 + \frac{P_4}{P_1}bx - P_1xy^2 + xy\left(\frac{b}{\mu}P_4 - 1 - \mu\right)$  factorizando términos se tiene  $\dot{V} = -\frac{P_4}{P_1}x^2 - x\left(P_1y^2 - y\left(\frac{b}{\mu}P_4 - 1 - \mu\right) - \frac{P_4}{P_1}b\right)$  Ahora para que la derivada  $\dot{V}$  sea definida negativa  $P_1y^2 - y\left(\frac{b}{\mu}P_4 - 1 - \mu\right) -$

$$\frac{P_4}{P_1}b \geq 0$$

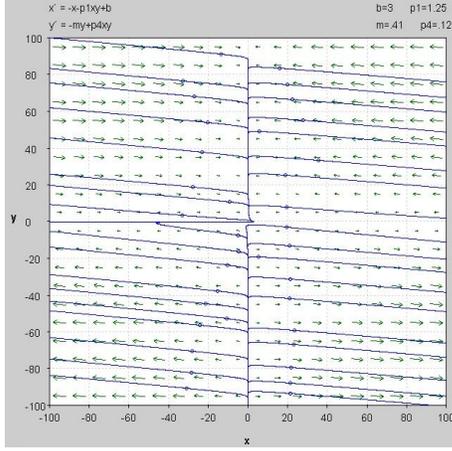


Figura 1. Plano de fase del sistema (9)

Aplicando la formula general para resolver la ecuación cuadrática, para que  $y > 0$  entonces  $\frac{b}{\mu}P_4 - 1 - \mu \geq \sqrt{\left(\frac{b}{\mu}P_4 - 1 - \mu\right)^2 + 4P_4b}$  En esta condición observamos que  $y$ , para que sea siempre positiva implica que la siguiente condición no se contradiga  $b > \frac{(1+\mu)\mu}{P_4}$  Por lo tanto se tiene estabilidad asintótica local del sistema (9), si y solo si se tiene administrado el tratamiento se tienen planos invariantes en  $z = 0$ ,  $w = 0$  y  $y, x > 0$

#### VI. EXISTENCIA DE BPID EN $R_{+,0}^4 \cap \{w = 0\}$

Considerando la función  $V_1$  mostrada a continuación

$$V_1 = \left(y - \frac{P_5}{P_3}z\right)^2 + \frac{P_4}{P_1} \left[\frac{P_4}{P_1}x^2 + 2(xy + \alpha xz)\right] + \frac{2}{P_3^2} (P_3\alpha + P_5\mu)z$$

$$\dot{V}_1 = 2\left(y - \frac{P_5}{P_3}z\right)\left(\dot{y} - \frac{P_5}{P_3}\dot{z}\right) + \frac{P_4}{P_1} \left[\frac{2P_4}{P_1}x\dot{x} + 2(x\dot{y} + \dot{x}y + \alpha x\dot{z} + \alpha\dot{x}z)\right] + \frac{2}{P_3^2} (P_3\alpha + P_5\mu)\dot{z}$$

Desarrollando la expresión y factorizando se tiene el siguiente resultado:

$$\dot{V}_1 = -2\mu y^2 + 2\frac{P_4}{P_1}by - 2\frac{P_5}{P_3}\alpha z^2 + 2\alpha\frac{P_4}{P_1}z - 2\frac{P_4^2}{P_1^2}x^2 + 2\frac{P_4^2}{P_1^2}bx - 2\frac{P_4}{P_1}xy(1 + \mu) - 2P_4xyz\left(\frac{P_5}{P_3} + \frac{P_5}{P_1} + \frac{P_3}{P_1} + \alpha\right)$$

$$\text{Ahora, estamos en la superficie } -2\mu y^2 + 2\frac{P_4}{P_1}by - 2\frac{P_5}{P_3}\alpha z^2 + 2\alpha\frac{P_4}{P_1}z - 2\frac{P_4^2}{P_1^2}x^2 + 2\frac{P_4^2}{P_1^2}bx - 2\frac{P_4}{P_1}xy(1 + \mu) - 2P_4xyz\left(\frac{P_5}{P_3} + \frac{P_5}{P_1} + \frac{P_3}{P_1} + \alpha\right) \geq 0$$

$$\text{Donde para hacerla más negativa se tiene } 2\mu y^2 - 2\frac{P_4}{P_1}by + 2\frac{P_5}{P_3}\alpha z^2 - 2\alpha\frac{P_4}{P_1}z + 2\frac{P_4^2}{P_1^2}x^2 - 2\frac{P_4^2}{P_1^2}bx \leq 0$$

Agrupando términos en común y completando el cuadrado para cada variable se tiene

$$\mu\left(y - \frac{P_4b}{2P_1\mu}\right)^2 + \alpha\frac{P_5}{P_3}\left(z - \frac{P_4P_3}{2P_1P_5}\right)^2 + \frac{P_4^2}{P_1^2}\left(x - \frac{b}{2}\right)^2 \leq \frac{P_4^2}{2P_1^2}\left(\frac{b^2}{\mu} + \frac{P_3\alpha}{P_5} + b^2\right)$$

por lo tanto se tiene BPID

$$R_{+,0}^4 \cap \{w = 0\} \subset \left\{ \frac{P_4^2}{2P_1^2} \left( \frac{b^2}{\mu} + \frac{P_3\alpha}{P_5} + b^2 \right) \right\}$$

## VII. LCIS: CRECIMIENTO LOGISTICO

Considerando el modelo a dimensional también fue presentado por Bunimovich-Mendrazitsky ( Bunimovich-Mendrazitsky, et al., 2006), cuando el crecimiento de un tumor logarítmico, esto es para  $G(T_u) = r(1 - \beta T_u)T_u$ . El sistema es presentado a continuación:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= x(-1 - P_1y - P_2w) + b & (11) \\ \dot{y} &= y(-\mu + P_4x - P_5z) + \alpha z \\ \dot{z} &= -P_3yz + P_2xw \\ \dot{w} &= -P_2xw + rw - \beta rw^2 \end{aligned}$$

Donde proponiendo una serie de funciones localizadoras, se definen los conjuntos compactos como se muestra a continuación.

Funcion Loc.  $K_i, i = 1, 2, 3, \dots, n$ , Cotas Sup.

$$\begin{aligned} h_1 = w & \quad K_1(h_1) = \left\{ w \leq w_{\max} := \frac{1}{\beta} \right\} \\ h_2 = x & \quad K_2(h_2) = \left\{ x \leq x_{\max} := b \right\} \\ h_3 = z - qy & \quad K_3(h_3) = \left\{ z - qy \leq \frac{bP_2}{q\alpha\beta} \right\} \\ h_4 = z + w & \quad K_4(h_4) = \left\{ z + w \leq \frac{1}{\beta} + \frac{bP_2}{2q\alpha\beta} + \sqrt{A} \right\} \\ K_4(h_4; q) & = \left\{ z \leq z_{\max}(q) := \frac{1}{\beta} + \frac{bP_2}{2q\alpha\beta} + \sqrt{A} \right\} \\ h_5 = y & \quad K_1(h_5) = \left\{ y \leq y_{\max} := \frac{\alpha z_{\max}}{\mu - P_4b} \right\} \end{aligned}$$

para  $A = \frac{b^2P_2^2}{4q^2\alpha^2\beta^2} + \frac{rq}{4\beta P_3}$ . Considerando las siguientes condiciones:

$$\frac{\mu}{\alpha} \leq \frac{P_3}{P_5} \quad (12)$$

$$\mu - P_4b > 0 \quad (13)$$

Si las condiciones (12) y (13) prevalecen. Entonces se deriva el conjunto localizador  $K_2(h_2)$  que contiene a  $x_{min}$

$$K_2(h_2) := \left\{ x \geq x_{\min} := \frac{b\beta}{\beta + \beta P_1 y_{\max} + P_2} \right\}$$

El cual se conduce al siguiente Teorema.

**Teorema 3:** Suponer que las condiciones (12) y (13) prevalecen. Entonces todos los conjuntos compactos invariantes están localizados en el conjunto

$$K_{BPID} := \bigcap_{i=1;2;3;4;5} K_1(h_i)$$

El desarrollo matemático y la demostración del Teorema de encuentra en el artículo por publicar de Starkov y Gamboa (Starkov y Gamboa, 2013) En la figura se muestra el polytope del sistema (11) con las condiciones iniciales de  $(x, y, z, w) = (2.89, 1352, 178, 50)$ .

## VIII. CONCLUSIONES

El tratamiento BCG es crucial para erradicación del tumor cancerígeno independientemente de la tasa de crecimiento del tumor antes de que invada órganos adyacentes aunque no sea un tratamiento personalizado para el tumor en la vejiga. La manera en como el tratamiento interactúa para

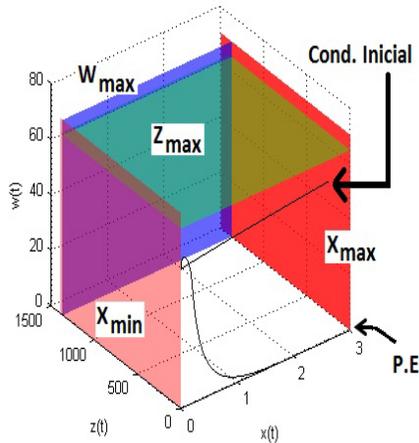


Figura 2. Polytope en el octante positivo.

la erradicación del tumor ha dado auge a que se continúen las investigaciones sobre dichas interacciones biológicas. En este trabajo se presentan dichas dinámicas desde el punto de vista matemático a través del análisis de LCCI mediante el uso de la teoría no lineal las cuales mediante el uso de funciones localizadoras y condiciones de las mismas variables del sistema. El BPID define la región donde se tiene la dinámica del sistema. El polytope (Figura 2) el cual contiene la dinámica no lineal involucra a la variable del tratamiento para cada una de las variables del conjunto localizado. El considerar planos invariantes permite estudiar al sistema en forma de cascada, permitiendo encontrar funciones candidatas de lyapunov para determinar estabilidad en el sistema. Para el sistema 11 se presenta el concepto de disipatividad y se define BPID, el cual todas las trayectorias que se encuentran en el polytope permanecerán en él. Este concepto es relevante ya que para tener una función de lyapunov implicaría que  $b = 0$ , biológicamente la metástasis se comienza a presentar. EL conjunto de células efectoras en combinación con el tratamiento BGC puede erradicar el tumor cancerígeno si y solo si se encuentra en las primeras etapas acorde al TNM de cáncer de vejiga. El tratamiento es una inmunoterapia que ayuda al sistema inmunológico a fortalecerse y poder combatir a las células tumorales, esta dinámica se puede comprobar mediante la función (10).

## REFERENCIAS

- Bunimovich-Mendrazitsky Svetlana y Shochat Eliezer y Stone Lewi (2007). *Mathematical Model of BCG Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer*. *Bulletin of Mathematical Biology* **69**, No. 6, 1847–1870.
- Bunimovich-Mendrazitsky Svetlana y Yakov Goltser (2011). *USE OF QUASI-NORMAL FORM TO EXAMINE STABILITY OF TUMOR-FREE EQUILIBRIUM IN A MATHEMATICAL MODEL OF BCG TREATMENT OF BLADDER CANCER*. *MATHEMATICAL BIOSCIENCES AND ENGINEERING* **8**, No. 2.
- Donoso, S. Enrique y Cuello, Mauricio (2006). *MORTALIDAD POR CÁNCER EN LA MUJER CHILENA. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS AÑOS 1997 y 2003*. **71**, versión On-line ISSN 0717-7526.

- Fernández Viviana Gladis Mabel, Giménez Nilda Laura, Godoy Eva Isabel y Dr. Falcon Carlos Humberto. (2006). *Tratamiento del cáncer superficial de vejiga: Bacilo Calmette-Guerin Vs. Mitomicina C*. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* **1**, No. 161, 15–18.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía (INEGI) (2011). *SESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL, DATO NACIONALES 2011*.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía (INEGI) (2011). *ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL, DATO NACIONALES*.
- Krishchenko A P. y Starkov Konstantin E. (2006). *Localization of compact invariant sets of the Lorenz system*. *Physics Letters A* **353**, No. 5, 383–388.
- López-Abente G y Pollán, M y Aragonés N, y Pérez Gómez, B y Hernández Barrera, V y Lope, V y Suárez, B (2004). *State of cancer in Spain: incidence*. **27**, versión impresa ISSN 1137-6627.
- Manzanilla García H.A, Maldonado Ávila M, Aguilar Barradas J y Lira Dale A. (2009). *Inmunoterapia con el bacilo de Calmette-Guerin en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga*. *Revista Mexicana de Urología* **v.69**, No. 6, 307–313.
- Starkov E. Konstantin ; Coria Luis N. (2013). *Global dynamics of the kirschner panetta model for the tumor immunotherapy*. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* **v.14**, No. 3, 1425–1433.
- Starkov Konstantin E. y Gamboa Loaiza D. (2013). *Localization of Compact Invariant Sets and Global Stability in Analysis of one Tumor growth model*. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*. **In Process**
- Starkov E. Konstantin; Pogromsky Alexander Yu. (2013). *On the global dynamics of the Owen-Sherratt model describing the tumor-macrophage interactions*. *International Journal of Bifurcation and Chaos* **v.23**, No. 2, 1425–1433.
- Lara Torrico A, Alvarez Rocabado R, Lara Arias M.P y Lafuente Covarrubias O.R. (2007). *Inmunoterapia con BCG en carcinoma papilar de vejiga*. *Gac Med Bol [online]* **v.30**, No. 1, 54–57. ISSN 1012-2966
- Vazquez Lavista, Luis Gabriel, Flores Balcázar Christian Haydee y Llorente Luis. (2007). *El bacilo de Calmette-Guerin como inmunomodulador en el cáncer de vejiga*. *Revista de Investigación clínica* **v.59**, No. 2, 146–152.