

ESTUDIO DE LA DINÁMICA GLOBAL DE ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS QUE REPRESENTAN UN TUMOR DURMIENTE

Resumen—En este artículo se estudia la dinámica global de tres modelos que presentan el efecto de latencia tumoral los cuales fueron desarrollados por K.M. Page y J.W. Uhr en 2005. La diferencia entre el primer y segundo modelo se encuentra en la generación de anticuerpos, que se efectúa como consecuencia de su interacción con las células cancerosas y por la estimulación constante propia del organismo, respectivamente. El tercer sistema representa el efecto de inmunización como resultado de la vacunación para inducir un tumor durmiente. La dinámica de estos tres modelos se estudia mediante el método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes. Se obtienen cotas ínfimas y supremas para las variables de estado que conforman los tres modelos: densidad de células tumorales proliferantes, células tumorales que se encuentran en reposo y la concentración de anticuerpos. Adicionalmente, para el primer y tercer modelo, se aplica la teoría de estabilidad de LaSalle donde se propone una función candidata de Lyapunov con el fin de comprobar la existencia de un Dominio Acotado Positivamente Invariante y obtener las condiciones suficientes bajo las cuales las trayectorias van hacia un dominio acotado y permanecen ahí. Finalmente, los resultados en cada uno de los sistemas se ilustran mediante de simulaciones numéricas.

Palabras claves—Cáncer durmiente, Conjuntos compactos invariantes, Dominio acotado positivamente invariante, Lyapunov.

CORINA PLATA ANTE

Ingeniero en Electrónica M.C
Profesor Investigador
Centro de Investigación y Desarrollo de
Tecnología Digital-IPN
cpataa1200@alumno.ipn.mx

PAUL ANTONIO VALLE TRUJILLO

Ingeniero en Electrónica M.C
Profesor Investigador
Centro de Investigación y Desarrollo de
Tecnología Digital-IPN
pvallet1200@alumno.ipn.mx

KONSTANTIN E. STARKOV

Candidato de Ciencia Ph, D.
Profesor Investigador
Centro de Investigación y Desarrollo de
Tecnología Digital-IPN
kstarkov@ipn.mx

LUIS N. CORIA DE LOS RÍOS

Ingeniero en Electrónica Dr.
Profesor Investigador
Instituto Tecnológico de Tijuana
luis.coria@gmail.com

1. INTRODUCCIÓN

En este artículo se estudia la dinámica de una población de células malignas y anticuerpos, las cuales presentan el fenómeno de tumor durmiente a mediano y largo plazo. La latencia tumoral puede ser generada como resultado de la respuesta del sistema inmune ante la presencia de células cancerosas, o incluso como producto de la aplicación de tratamiento como quimioterapia o radioterapia [1], [2], [3]. En estos casos la carga tumoral decrece hasta llegar a una pequeña densidad de células cancerosas y su presencia en el organismo persiste por un tiempo prolongado sin llegar a ser letal. Esta característica permite que el cáncer esté presente como una condición crónica con el fin de extender el tiempo del vida del paciente [4], [5].

En la literatura se encuentran diversos modelos que describen el efecto de latencia tumoral como resultado de diferentes situaciones [4]. En este trabajo se analizan tres modelos en los cuales se deriva latencia tumoral ante la respuesta del sistema inmune y células cancerosas. Los sistemas fueron propuestos por K.M. Page y J.W. Uhr en 2005 [6] y muestra la interacción entre células de cáncer en reposo, células de cáncer proliferantes y anticuerpos. En el *Sistema uno y dos*, los anticuerpos son capaces de

prevenir el crecimiento tumoral infinito. En el *Sistema tres* se incluye un parámetro que representa estimulación inmune debido a la aplicación de una vacuna.

El método de Localización de conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) se emplea para encontrar las cotas conforme el tiempo aumenta (superiores e inferiores) expresadas en función de los parámetros incluidos en los modelos de tumor durmiente con la finalidad de determinar los límites de las dinámicas. Este método fue propuesto en [7] por Krishchenko, después en colaboración con Starkov se han estudiado modelos dinámicos de diferentes áreas como física, química y biología [8]-[13]. Actualmente, el método LCCI ha sido utilizado para estudiar la dinámica global de varios sistemas biológicos que describen el crecimiento tumoral [14], [15]-[18]. Adicionalmente se encuentran las condiciones de existencia de un Dominio Positivamente Invariante (DAPI). Esto implica que todas las trayectorias en el dominio positivo entraran al conjunto compacto más grande y permanecerán ahí.

1.1 Sistema Uno

La dinámica de este sistema se describe por las siguientes características: el crecimiento de las células cancerosas

en reposo (x) se deriva por la detención de ciclo que generan los anticuerpos a las células cancerosas proliferantes (α_1zy), además de la detención de ciclo que se lleva a cabo de manera natural en ausencia de los anticuerpos (my). La disminución de la densidad de las células en reposo ocurre cuando los anticuerpos les inducen su apoptosis (α_3zx) y por su muerte natural (λx). El aumento de la densidad de las células cancerosas proliferantes (y) depende de la relación entre su propio crecimiento menos la muerte natural de las mismas (r_0y), y por su eliminación o transición al estado en reposo como consecuencia de su interacción con anticuerpos (α_0zy). Finalmente la generación de anticuerpos (z) depende en la estimulación inmune (γ) producida por las células cancerosas en reposo y proliferantes, respectivamente (zx, zy); y decrece por el decaimiento natural (b). Las ecuaciones diferenciales son

(1)

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \alpha_1zy - \alpha_3zx - \lambda x + my \\ \dot{y} &= r_0y - \alpha_0zy \\ \dot{z} &= \gamma z(x + y) - bz\end{aligned}\quad (1)$$

1.2 Sistema Dos

Respecto a este sistema las células cancerosas, en reposo (x) y proliferantes (y) tienen el mismo comportamiento del *Sistema uno* (1), la diferencia es la tercera ecuación que representa la concentración de anticuerpos (z). Ahora la producción de esta población celular depende de la estimulación de las células malignas (γ). Su disminución es consecuencia de la apoptosis o detención de ciclo por las células malignas proliferantes (α_0zy), por la interacción con las células en reposo (α_3zx) y por el decaimiento natural (bz). Las ecuaciones del modelo son las siguientes

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \alpha_1zy - \alpha_3zx - \lambda x + my \\ \dot{y} &= r_0y - \alpha_0zy \\ \dot{z} &= \gamma z - bz - \alpha_0zy - \alpha_3zx\end{aligned}\quad (2)$$

1.3 Sistema Tres

Este sistema modela la aplicación de una vacuna en el organismo. La dinámica se describe como se menciona a continuación: el crecimiento de las células en reposo (x) está dado por el efecto de iniciación de detención de ciclo producido por los anticuerpos (α_1zy) y por la detención de ciclo natural en ausencia de los anticuerpos (my). La reducción de células en reposo se lleva a cabo por la apoptosis generada por los anticuerpos (α_3zx) y por su muerte natural (λx). El aumento en la densidad de células proliferantes (y) está determinado por una ecuación

logística ($ry - (1 - \frac{y}{k})$) y por su eliminación o transición al estado en reposo debido a los anticuerpos (α_0zy). En cuanto al aumento de anticuerpos (z), este depende de la estimulación inmune (γ) producida por las células cancerosas y su concentración disminuirá por el decaimiento natural (b). Las ecuaciones diferenciales son

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \alpha_1zy - \alpha_3zx - \lambda x + my \\ \dot{y} &= r_0y - \frac{r}{B}y^2 - \alpha_0zy \\ \dot{z} &= \gamma z(x + y) - \varepsilon bz\end{aligned}\quad (3)$$

La tasa de decaimiento de los anticuerpos está dado por εb , y el término $\varepsilon \gamma$ representa la tasa de producción de anticuerpos como resultado de la interacción con las células proliferantes. El parámetro ε tiene un valor pequeño debido a que la cinética del crecimiento tumoral ocurre más rápido que la respuesta del tumor [6].

En la Tabla 1 se muestra la descripción de los parámetros involucrados en los tres sistemas de tumor durmiente.

Tabla 1. Parámetros de los Sistemas de tumor durmiente

Parámetro	Descripción
α_1	Detención de ciclo inducida por los anticuerpos
α_2	Apoptosis inducida por los anticuerpos a células proliferantes
α_3	Apoptosis inducida por los anticuerpos a células en reposo
b	Decaimiento de los anticuerpos
B	Capacidad de carga de las células malignas
γ	Estimulación inmune de las células malignas
λ	Muerte natural de las células en reposo
m	Iniciación de detención de ciclo en ausencia de anticuerpos
r	Replicación de células proliferantes menos la muerte natural de las mismas

Fuente: N. Müller-Hermelink, H. Braumüller, B. Pichler, T. Wieder, et al., "TNFR1 signaling and IFN- γ signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis", *Cancer Cell*, Vol. 13, pp 507-518, June 2008.

Con la finalidad de simplificar el análisis se utilizaron las siguientes notaciones

$$r_0 = r - m$$

$$\alpha_0 = \alpha_1 + \alpha_2 \quad (4)$$

Como se presenta en [6], se asume que $r_0 > 0$ siempre se cumple como una condición del crecimiento tumoral. Adicionalmente, las dinámicas de los sistemas (1)-(3) están ubicadas en el octante positivo $R^3_+ = \{x \geq 0, y \geq 0, z \geq 0\} > 0$.

2. PRELIMINARES MATEMÁTICOS Y NOTACIONES

El método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes se utiliza para determinar un dominio en el espacio de estado donde están localizados todos los conjuntos compactos invariantes. Estos conjuntos compactos invariantes se pueden encontrar bajo ciertas condiciones en cualquier modelo matemático y pueden ser puntos de equilibrio, órbitas periódicas/homoclínicas/heteroclínicas, atractores caóticos, etc. Se considera el sistema no lineal de la forma:

$$\dot{x} = f(x)$$

donde f es un campo vectorial C^∞ -diferenciable y $x \in R^n$ es el vector de estado. Considere que $h(x): R^n \rightarrow R$ es una función C^∞ -diferenciable; y por $h|_B$ se toma como restricción de h en el conjunto $B \subset R^n$. La función h se utilizada en este enunciado es llamada función localizadora y se supone que no es la primera integral de (4). Por $S(h)$ se denota el conjunto $\{x \in R^n | L_f h(x) = 0\}$, donde $L_f h(x)$ representa la derivada Lie de (4) y está dado por $L_f h(x) = \left(\frac{\partial h}{\partial x}\right) f(x)$. Para el análisis se define $h_{inf} := \inf\{h(x) | x \in S(h)\}$ y $h_{sup} := \sup\{h(x) | x \in S(h)\}$.

El teorema general concerniente a la localización de todos los conjuntos compactos invariantes de un sistema dinámico establece lo siguiente:

Teorema 2.1. Ver [19]. Cada conjunto compacto invariante Γ de (4) está contenido en el conjunto de localización $K(h) = \{h_{inf} \leq h(x) \leq h_{sup}\}$.

Si se considera la localización de todos los conjuntos compactos invariantes dentro de un dominio $U \subset R^n$ se obtiene el conjunto $K(h) \cap U$, con $K(h)$ definido en el Teorema 2.1. Es evidente que si todos los conjuntos compactos invariantes están ubicados en los conjuntos Q_1 y Q_2 , con $Q_1, Q_2 \subset R^n$, entonces estos también están ubicados en el conjunto $Q_1 \cap Q_2$. Suponga que también se está interesado en la localización de conjuntos compactos invariantes ubicados en algún subconjunto Q del espacio de estado R^n . Se formula:

Proposición 2.1. Ver [19]. Si $Q \cap S(h) = \emptyset$ entonces el sistema (4) no tiene conjuntos compactos invariantes ubicados en Q .

Un refinamiento de la localización del conjunto $K(h)$ se realiza con ayuda del teorema iterativo que establece lo

siguiente:

Teorema 2.2. Ver [19]. Considere $h_m(x), m = 0, 1, 2, \dots$ una secuencia de funciones C^∞ . Los conjuntos

$$K_0 = K(h_0), K_m = K_{m-1} \cap K_{m-1}, m, m > 0$$

Con

$$\begin{aligned} K_{m-1}, m &= \{x: h_{m,inf} \leq h_m(x) \leq h_{m,sup}\}, \\ h_{m,sup} &= \sup_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \\ h_{m,inf} &= \inf_{S(h_m) \cap K_{m-1}} h_m(x), \end{aligned}$$

Contienen todos los conjuntos compactos invariantes del sistema (4) y

$$K_0 \supseteq K_1 \supseteq \dots \supseteq K_m \supseteq \dots$$

Debido al sentido biológico de los sistemas (1)-(3), se restringe el análisis de localización al octante no negativo $R^3_{+,0}$; además los parámetros del sistema son positivos. Con la finalidad de simplificar notaciones se considera $S(h) = S(h) \cap R^3_{+,0}$ y $K(h) = K(h) \cap R^3_{+,0}$.

3. ANALISIS GLOBAL DE LOS SISTEMAS DE TUMOR DURMIENTE

En esta sección se definen las cotas del dominio donde se encuentran todos los conjuntos compactos invariantes de los sistemas (1)-(3) y se determinan las condiciones suficientes bajo las cuales este dominio es atractivo y positivamente invariante.

3.1 Sistema Uno (S1)

3.1.1 Localización de conjuntos compactos invariantes

Se toma la función localizadora $h_1 = x/y$ con $y > 0$. Al aplicar el método de LCCI si $\alpha_3 < \alpha_0$ entonces se puede establecer el siguiente resultado

Teorema 3.1. Si $\alpha_3 < \alpha_0$ se mantiene, entonces todos los conjuntos compactos invariantes están contenidos en el dominio

$$K(h_1) = \left\{ \frac{x}{y} \geq \frac{m}{\lambda + r_0} \right\}$$

3.1.2 Existencia de un dominio positivamente invariante

Con el fin de probar la existencia de un dominio positivamente invariante se considera la función candidata de Lyapunov $h_2 = \beta_1 x + \beta_2 y + \beta_3 z - \ln z$ con

$z > 0$ y los coeficientes positivos $\beta_i > 0; i = 1, 2, 3$. Después se calcula su derivada y se obtiene la siguiente fórmula

$$L_f h_2 = -(\beta_1 \alpha_3 - \gamma \beta_3) x z - (\alpha_0 \beta_2 - \gamma \beta_3 - \alpha_1 \beta_1) y z - (\gamma + \lambda \beta_1) x - (\gamma - m \beta_1 - r_0 \beta_2) y - b \beta_3 z + b$$

de donde se derivan las condiciones para los coeficientes $\beta_1 \geq \frac{\gamma \beta_3}{\alpha_3}$, $\beta_2 < \frac{\gamma}{r_0}$ y $\beta_3 \leq \frac{\alpha_3 \alpha_0}{\alpha_1 + \alpha_3 r_0}$. Al definir $L_f h_2|_{U_1} < 0$ en $R^3_{+,0}$ donde $K(h_1) \subset U_1$ y las condiciones se satisfacen entonces se define un dominio $U_1 = L_f h_2 < 0$ en $R^3_{+,0} \cap \{z > 0\}$, lo cual implica que todas las trayectorias en $R^3_{+,0}$ entran al dominio U_1 y permanecen ahí. Esto significa que para cada punto $(x, y, z)^T \in R^3_{+,0}$ su conjunto ω límite $\omega((x, y, z)^T)$ es un conjunto no vacío y compacto invariante, ver *Perko* [20] y §3.2 and *Khalil* [21] in §4.2. Por lo tanto,

$$\omega((x, y, z)^T) \subset U_1$$

Teorema 3.2. El Sistema uno (1) tiene un atractor global atractivo, esto significa que todas las trayectorias en $R^3_{+,0}$ del *S1* tenderán hacia el conjunto compacto invariante más grande en el dominio U_1 .

3.2 Sistema Dos (S2)

En esta sección se determinan los límites superiores con la finalidad de encontrar un dominio en el cual se encuentran todos los conjuntos compactos invariantes del *Sistema dos* (2). Las funciones localizadoras que se proponen son $h_3 = z$, $h_4 = y - z$, $h_5 = x$, y mediante la aplicación del método LCCI además se emplea el teorema iterativo al utilizar el resultado de h_3 en h_4 , se puede establecer lo siguiente

Teorema 3.3. Todos los conjuntos compactos invariantes de *S2* (2) están contenidos en el dominio compacto

$$K_{S2} := K(h_3) \cap K(h_4) \cap K(h_5)$$

Donde

$$\begin{aligned} K(h_3) &= \left\{ z \leq \frac{\gamma}{b} \right\} \\ k(h_4) &= \left\{ y \leq \gamma \left(\frac{1}{r_0} + \frac{1}{b} \right) \right\} \\ k(h_4) &= \left\{ x \leq \frac{\gamma}{\lambda} \left(\frac{1}{r_0} + \frac{1}{b} \right) \left(\frac{\alpha_1 \gamma}{b} + m \right) \right\} \end{aligned}$$

3.3 SISTEMA TRES (S3)

3.3.1 Localización de conjuntos compactos invariantes

Con la finalidad de definir un dominio que contenga todos los conjuntos compactos invariantes de *S3* (3) se toma la función localizadora $h_6 = x + y + z$ se aplica

método LCCI con el cual surgen las siguientes condiciones

$$\begin{aligned} \lambda - \varepsilon b &> 0, \\ \alpha_2 - \varepsilon \gamma &\geq 0, \\ \alpha_3 - \varepsilon \gamma &\geq 0, \end{aligned} \quad (5)$$

Si se satisfacen las desigualdades, entonces se puede establecer el siguiente resultado:

Teorema 3.4. Si las condiciones en (5) se mantienen, entonces todos los conjuntos compactos invariantes del *S3* están contenidos en el dominio

$$K(h_6) = \{0 \leq x + y + z \leq B(r + \varepsilon b)^2 / (4r\varepsilon b)\}$$

Además, se determina la densidad máxima de células malignas activas (y) al considerar la función localizadora $h_7 = y$, donde $y > 0$. Mediante el método de LCCI se establece lo siguiente

Teorema 3.5. La densidad máxima de células activas del *S3* (3) está dada por

$$K(h_7) = \left\{ y \leq \frac{r_0 B}{r} \right\}$$

Si se considera nuevamente la derivada Lie de la función localizadora h_7 y se toma el valor de z_{max} que resulta en $K(h_6)$ se obtiene lo siguiente. En este caso $S(h_2) \cap \{y > 0\}$ y $K(h_2) \cap \{y > 0\}$:

Teorema 3.6. Si la condición $\frac{4r\varepsilon b r_0 - \alpha_0 B(r + \varepsilon b)^2}{4r\varepsilon b} > 0$, entonces la densidad mínima de las células proliferantes está dada por:

$$K_2(h)_7 = \left\{ y \geq y_{min} := \frac{B(4r_0 \varepsilon r b - \alpha_0 B(r + \varepsilon b)^2)}{4r^2 \alpha b} \right\}$$

3.3.2 Existencia de un dominio positivamente invariante

En esta sección se demuestra que el *S3* tiene un atractor global acotado. Bajo esta condición se propone a h_6 como función candidata de Lyapunov

$$\begin{aligned} L_f h_6 &= -\lambda x - \left(\frac{r}{B} \right) \left(y - \left(\frac{B r_0}{2r} \right) \right)^2 - \varepsilon b z - (\alpha_3 - \varepsilon \gamma) x z \\ &\quad - (\alpha_2 - \varepsilon \gamma) y z + \frac{B r}{4} \end{aligned}$$

Ahora si se imponen las condiciones $\alpha_2 \geq \varepsilon \gamma$, $\alpha_3 \geq \varepsilon \gamma$ se define el dominio $U_2 = L_f h_6 < 0$ en $R^3_{+,0}$ donde $K(h_6) \cap K(h_7) \subset U_2$. Por lo tanto todas las trayectorias

en $R^3_{+,0}$ entran al dominio compacto $K(h_6) \cap K(h_7) \subset U_2$ y permanecen ahí. Esto significa que para cada punto $(x, y, z)^T \in R^3_{+,0}$ su conjunto ω límite $\omega((x, y, z)^T)$ es un conjunto no vacío y compacto invariante, ver Perko [20] y §3.2 and Khalil [21] en §4.2. Por lo tanto,

$$\omega((x, y, z)^T) \subset (K(h_6)) \subset U_2.$$

Teorema 3.7. Si $\alpha_2 \geq \varepsilon\gamma$ y $\alpha_3 \geq \varepsilon\gamma$ se mantienen entonces S_3 (3) tiene un atractor global en $R^3_{+,0}$, lo cual significa que todas las trayectorias fuera de $K(h_6) \cap K(h_7)$, eventualmente tenderán hacia este dominio positivamente invariante y permanecerán ahí.

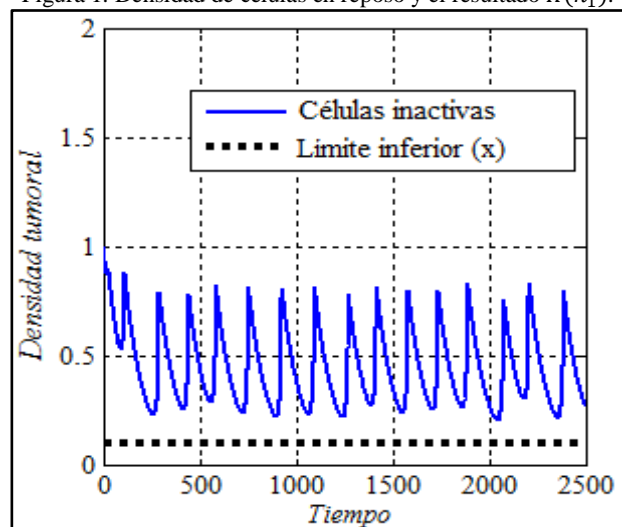
4. SIMULACIONES NUMÉRICAS

En esta sección se utilizan los valores de parámetros que se muestran en [6] con el objetivo de comparar los resultados de localización con las dinámicas que presentan cada uno de los sistemas (1)-(3). Los valores de parámetros utilizados son: $\alpha_1 = 0.1$, $\alpha_2 = 1$, $\alpha_3 = 0$, $b = 1$, $B = 10$, $\gamma = 1$, $\lambda = 0.1$, $m = 0.01$ y $r = 0.1$ con $x(0) = 1$, $y(0) = 0.1$ y $z(0) = 0.001$.

4.1 SISTEMA UNO

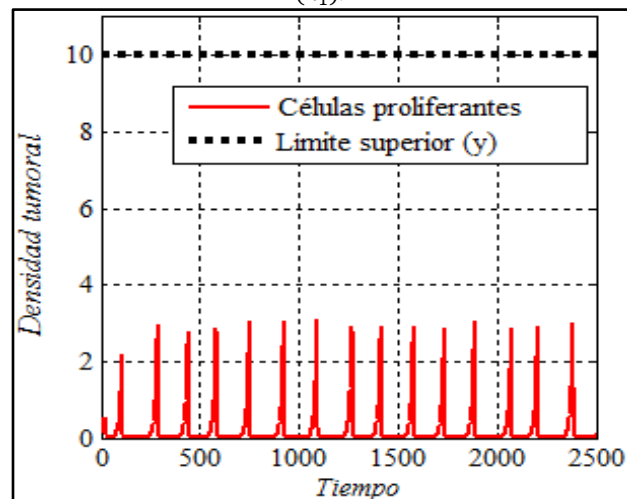
El comportamiento que presenta este sistema es una dinámica oscilatoria donde la densidad de células cancerosas no se mantiene en un estado durmiente sino que está activo. En las Fig. 1 y 2 se muestran el resultado de análisis por medio del método de LCCI y la dinámica de este sistema.

Figura 1. Densidad de células en reposo y el resultado $K(h_1)$.



Fuente: T. Stewart and E.F. Wheelock, "Cellular immune mechanisms and tumor dormancy", CRC Press, 1992. Control Toolbox (6.0), User's Guide, The Math Works, 2001, pp. 2-10-2-35.

Figura 2. Densidad de células proliferantes y el resultado (h_1) .

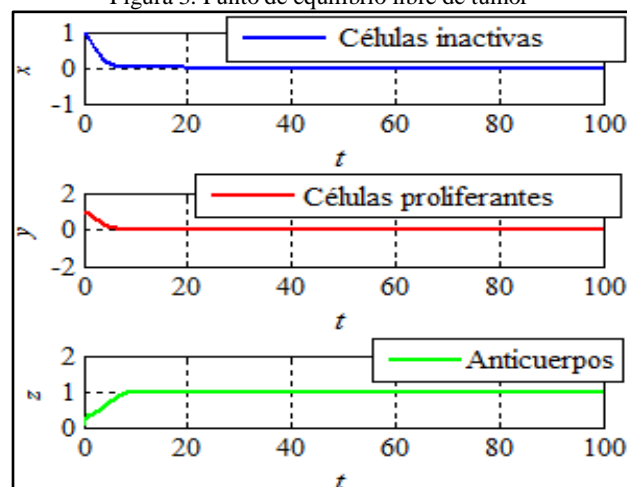


Fuente: T. Stewart and E.F. Wheelock, "Cellular immune mechanisms and tumor dormancy", CRC Press, 1992. Control Toolbox (6.0), User's Guide, The Math Works, 2001, pp. 2-10-2-35.

4.2 SISTEMA DOS

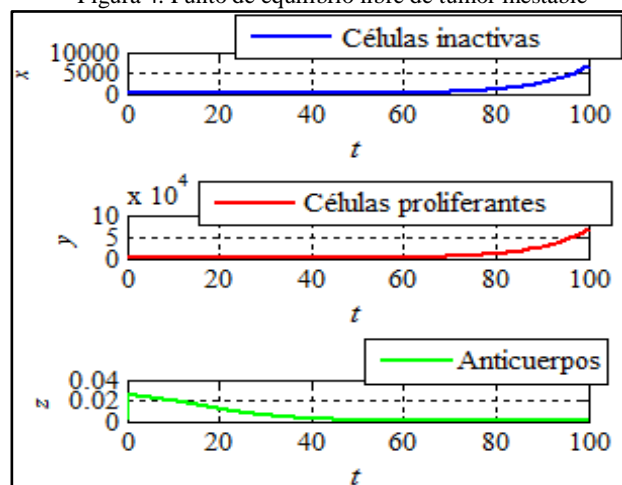
Con respecto a este sistema, sólo tiene dos puntos de equilibrio que representan la presencia o ausencia de células tumorales. Se analizaron ambos puntos de equilibrio y sólo uno de ellos resulta localmente asintóticamente estable bajo ciertas condiciones en los parámetros. La condición $\gamma\alpha_0 > br_0$ se tiene que satisfacer para que el sistema permanezca en este punto de equilibrio libre de tumor. Si la desigualdad no se cumple, entonces el tumor crece infinitamente. En las Fig. 3 y 4 se puede observar el comportamiento de cada caso. Es importante mencionar que el modelo no explica el estado de latencia, [6].

Figura 3. Punto de equilibrio libre de tumor



Fuente: K. Page and J. Uhr, "Mathematical models of cancer dormancy", Leukemia & Lymphoma, Vol. 46, pp 313-327, 2005.

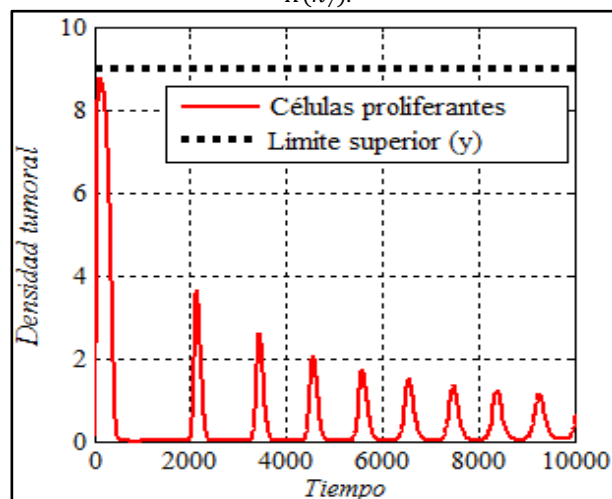
Figura 4. Punto de equilibrio libre de tumor inestable



Fuente: K. Page and J. Uhr, "Mathematical models of cancer dormancy", *Leukemia & Lymphoma*, Vol. 46, pp 313-327, 2005.

4.3 SISTEMA TRES

En la Fig. 5 se muestra la dinámica que presenta el sistema (3) cuando la concentración de anticuerpos es casi despreciable ($z(0) = 0.001$). Sin embargo, el nivel que alcanza la densidad de células tumorales no supera el límite encontrado en $K(h_7)$, ver Fig. 5.

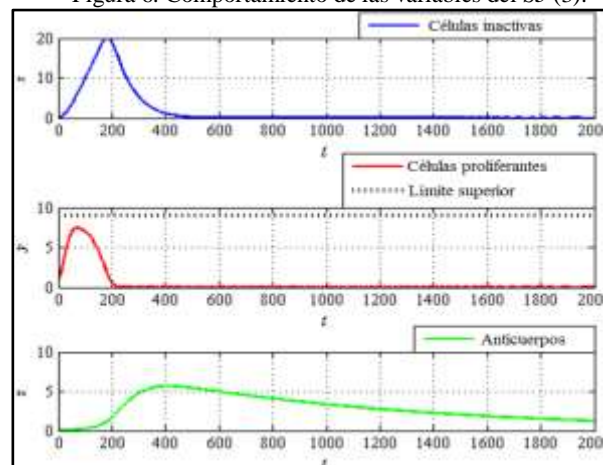
Figura 5. Densidad de células proliferantes y el resultado $K(h_7)$.

Fuente: K. Page and J. Uhr, "Mathematical models of cancer dormancy", *Leukemia & Lymphoma*, Vol. 46, pp 313-327, 2005.

Si la condición inicial de la concentración de anticuerpos se aumenta ($z(0) = 0.1$) para atacar a las células cancerosas entonces la reacción en la densidad es la que se muestra en la Fig. 6. Sin embargo el nivel que alcanzan las células malignas puede ser letal para un paciente.

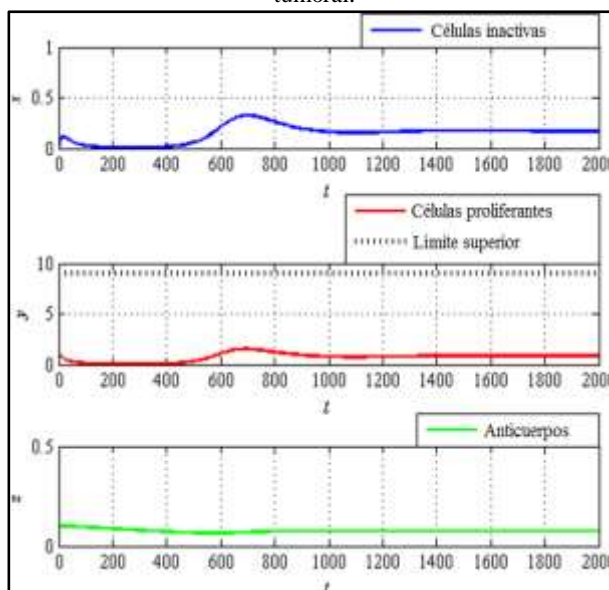
En la Fig. 7 se muestra la respuesta del sistema con condiciones iniciales a la Fig. 6 pero considerando las condiciones en (6) con cambios en los valores de parámetros $\alpha_2 = 1$ y $\alpha_3 = 1$. En ambos casos se presenta latencia tumoral.

Figura 6. Comportamiento de las variables del S3 (3).



Fuente: K. Page and J. Uhr, "Mathematical models of cancer dormancy", *Leukemia & Lymphoma*, Vol. 46, pp 313-327, 2005.

Figura 7. Comportamiento del S3 (3) que muestra latencia tumoral.



Fuente: K. Page and J. Uhr, "Mathematical models of cancer dormancy", *Leukemia & Lymphoma*, Vol. 46, pp 313-327, 2005.

5. CONCLUSIONES

Con la aplicación del método de Localización de Conjuntos Compactos Invariantes (LCCI) se encontraron cotas superiores para todas las variables de estado que representan las poblaciones celulares de los sistemas (1)-(3) de tumor durmiente.

Este método permite el análisis de diferentes tipos de modelos bilógicos-matemáticos conformados por más de dos ecuaciones diferenciales ordinarias y no lineales.

6. REFERENCIAS

- [1] N. Müller-Hermelink, H. Braumüller, B. Pichler, T. Wieder, et al., "TNFR1 signaling and IFN- γ signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis", *Cancer Cell*, Vol. 13, pp 507-518, June 2008.
- [2] M. Röcken, "Early tumor dissemination, but late metastasis: insights into tumor dormancy", *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 120, pp 1800-1803, June 2010.
- [3] E. Yefenof, L.J. Picker, R.H. Scheuermann, T.F. Tucker, et al., "Cancer dormancy: isolation and characterization of dormant lymphoma cells", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 90, pp 1829-1833, March 1993.
- [4] H. Enderling, N. Almog, and L. Hlatky, "Systems biology of tumor dormancy", Vol. 734. Springer, 2013.
- [5] T. Stewart and E.F. Wheelock, "Cellular immune mechanisms and tumor dormancy", CRC Press, 1992.
- [6] K. Page and J. Uhr, "Mathematical models of cancer dormancy", *Leukemia & Lymphoma*, Vol. 46, pp 313-327, 2005.
- [7] A.P. Krishchenko, "Estimations of domains with cycles", *Computers & Mathematics with Applications*, Vol. 34, pp 325-332, July–August 1997.
- [8] L.N. Coria and K.E. Starkov, "Localización de conjuntos compactos invariantes de sistemas físicos y electromecánicos y sus aplicaciones", *Computación y Sistemas*, Vol. 16, Septiembre 2012.
- [9] K.E. Starkov, "Bounds for a domain containing all compact invariant sets of the system describing the laser-plasma interaction", *Chaos, Solitons & Fractals*, Vol. 39, pp 1671- 1676, February 2009.
- [10] K.E. Starkov, "Bounds for compact invariant sets of the system describing dynamics of the nuclear spin generator", *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, Vol. 14, pp 2565-2570, June 2009.
- [11] K.E. Starkov, "Compact invariant sets of the static spherically symmetric Einstein-Yang-Mills equations", *Physics Letters A*, Vol. 374, pp 1728-1731, April 2010.
- [12] K.E. Starkov, "Compact invariant sets of the Bianchi VIII and Bianchi IX Hamiltonian systems", *Physics Letters A*, vol. 375, pp 3184-3187, August 2011.
- [13] K.E. Starkov and L.N. Coria, "Bounding a domain containing all compact invariant sets of the permanent-magnet motor system", *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, Vol. 14, pp 3879-3888, November 2009.
- [14] D. Kirschner and A. Tsygvintsev, "On the global dynamics of a model for tumor immunotherapy", *Mathematical Biosciences and Engineering*, Vol. 6, pp 573-583, Jul. 2009.
- [15] K.E. Starkov and L.N. Coria, "Global dynamics of the Kirschner–Panetta model for the tumor immunotherapy", *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, Vol. 14, pp 1425-1433, June 2012.
- [16] K.E. Starkov and D. Gamboa, "Localization of compact invariant sets and global stability in analysis of one tumor growth model", *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, DOI: 10.1002/mma.3023, November 2013.
- [17] K.E. Starkov and A.Y. Pogromsky, "On the global dynamics of the Owen–Sherratt model describing the tumor macrophage interactions", *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 23, 9 pages, February 2013.
- [18] K.E. Starkov and A. Villegas, "On some dynamical properties of one seven-dimensional cancer model with immunotherapy", *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Accepted, February 2013.
- [19] A.P. Krishchenko and K.E. Starkov, "Localization of compact invariant sets of the Lorenz system", *Physics Letters A*, vol. 353, pp. 383- 388, May 2006.
- [20] L. Perko, "Differential equations and dynamical systems", Vol. 7. Springer (3rd ed.), 2001.
- [21] H.K. Khalil, "Nonlinear Systems", Vol. 3. Prentice Hall Upper Saddle River, 2002