

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA

FACULTAD DE CIENCIAS



TESIS

**“MODELACIÓN MATEMÁTICA Y SIMULACIÓN NUMÉRICA DE
LA DINÁMICA DEL CRECIMIENTO DE UN TUMOR AVASCULAR
(DCTA) CON EL MÉTODO DE ELEMENTOS FINITOS Y
CONJUNTOS DE NIVEL”**

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN
CIENCIAS CON MENCIÓN EN MATEMÁTICA APLICADA

ELABORADA POR

LUIS RODOLFO ROCA GALINDO

ASESORA:

DRA. IRLA DORALIZA MANTILLA NÚÑEZ

LIMA-PERÚ

2023

Dedicatoria

En memoria de mis padres Rodolfo Roca Guillén y Flora Isabel Galindo Nova.

Agradecimientos

- Agradezco el apoyo de mi familia, en especial de mi esposa e hijos al brindarme el tiempo necesario para lograr resultados satisfactorios.
- Agradezco de igual manera a mi asesora la doctora Irla Mantilla N. por sus consejos y atención en la conducción de esta tesis.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	vi
ÍNDICE DE TABLAS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	
CONCEPTOS GENERALES DEL PROBLEMA ONCOLÓGICO DE CRECIMIENTO TUMORAL DE UN TUMOR AVASCULAR Y FUNDAMENTO MATEMÁTICO PARA EL ESTUDIO DE ESTE PROBLEMA	2
1.1. Conceptos acerca del tumor avascular	2
1.2. Fundamento matemático	4
1.3. Representación de la frontera del tumor	5
1.4. Notaciones	6
1.5. Espacios de Sobolev	9
CAPÍTULO II	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DINÁMICO DEL TUMOR AVASCULAR	14
2.1. Planteamiento del modelo matemático del crecimiento dinámico tumoral	14
2.2. Condiciones de borde en la frontera libre	15
2.3. Modelo adimensional	16
2.4. Modelo desacoplado	17
2.5. Evolución de la frontera libre	18
2.6. Extensión de la velocidad de crecimiento	20
2.7. Solución circular	22

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DEL DESARROLLO DE RESOLUCIÓN NUMÉRICA DEL PROBLEMA VARIACIONAL ASOCIADO AL CRECIMIENTO TUMORAL	26
3.1. Conceptos generales de la Teoría de Elementos Finitos	26
3.2. Método de Elementos Finitos no ajustados a la frontera	28
3.2.1. Discretización de las ecuaciones adimensionales	28
3.2.2. Problema variacional discreto	31
3.2.3. Existencia y unicidad de solución para el problema discreto	33
3.3. Extensión de la velocidad	40
3.4. Aproximación de la curvatura	42
3.5. Método de Características de Galerkin	44
3.6. Algoritmo para la evolución del crecimiento tumoral	45

CAPÍTULO IV

RESULTADOS NUMÉRICOS	47
4.1. Aproximación de un problema elíptico en un dominio circular	47
4.2. Aproximación de la curvatura para el caso de un tumor con frontera circular	49
4.3. Extensión de la velocidad definida sobre una interfase circular	50
4.4. Extensión de la velocidad definida sobre una interfase no circular	52
4.5. Rotación de un dominio circular definido por una curva de nivel	56
4.6. Solución exacta del crecimiento tumoral con simetría radial	58
4.7. Experimentos numéricos para el crecimiento de un tumor no circular	61

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES	67
5.1. Conclusiones	67
5.2. Recomendaciones	67
BIBLIOGRAFÍA	69

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
TABLA 1: Velocidad de crecimiento en la frontera de un tumor con simetría circular de radio R	59

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Página

FIGURA 1:	Representación de la frontera. Izquierda: Frontera representada por segmentos rectos. Derecha: Frontera representada por curva de nivel.	5
FIGURA 2:	Filtración en un medio poroso, la frontera que separa la región húmeda y la región seca es representada por una función característica [1].	6
FIGURA 3:	Izquierda: Dominio ficticio Ω_h compuesto por los triángulos que interceptan Ω . Derecha: Dominio frontera Ω_h^Γ compuesto por los triángulos que interceptan Γ_h	30
FIGURA 4:	Izquierda: Subregión Π_k , en borde rojo, compuesta de un elemento T_k en $\bar{\Omega}$ y elementos Π_k^Γ que interceptan Γ , la arista F_k forma parte de Γ_h^i la frontera de $\Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma$ que se muestra con líneas verdes segmentadas. Derecha: Se muestran elementos frontera que no satisfacen la Premisa 2, esto indica que la malla no está suficientemente refinada.	34
FIGURA 5:	Descomposición de la integral de línea sobre $\partial\Omega_h$ en función de las aristas de los elementos del dominio frontera.	37
FIGURA 6:	Región cercana a Ω_h^Γ donde buscamos una aproximación κ_h para la curvatura de Γ_h	42
FIGURA 7:	Construcción de κ_h : Los vértices en color azul se utilizan en una aproximación por elementos de tipo \mathbb{P}_1 y los vértices de color naranja se utilizan en una aproximación de tipo \mathbb{P}_2	44
FIGURA 8:	Algoritmo para la simulación numérica de la evolución del crecimiento tumoral	46
FIGURA 9:	Estimación del orden de convergencia para la solución del problema mostrado en la ecuación 64 considerando $u_h \in V_h^{(1)}$, y ϕ_h de tipo \mathbb{P}_l .	48
FIGURA 10:	Estimación del orden de convergencia para la solución de la ecuación 64 considerando $u_h \in V_h^{(2)}$, y ϕ_h de tipo \mathbb{P}_l	48
FIGURA 11:	Estimación del orden de convergencia para la solución de la ecuación 64 considerando $u_h \in V_h^{(3)}$, y ϕ_h de tipo \mathbb{P}_l	49
FIGURA 12:	Estimación del orden de convergencia para la solución del problema 61 considerando $u_h \in V_h^{(k)}$, y ϕ_h consta de elementos de tipo \mathbb{P}_l . . .	49

FIGURA 13: Estimación del orden de convergencia para la solución del problema 64 considerando $u_h \in V_h^{(k)}$, y ϕ_h de tipo \mathbb{P}_l	51
FIGURA 14: Curvas de nivel para la extensión de la velocidad en el caso de un interfase circular.	52
FIGURA 15: Error de la aproximación de la extensión: $u - u_h$ para $k = l = 2$ (elementos \mathbb{P}_2)	52
FIGURA 16: Curvas características para la extensión de la velocidad cuando la interfase coincide con el eje y	53
FIGURA 17: Curvas de nivel para la extensión de la velocidad. Arriba: solución con $\epsilon = 0$. Abajo: solución con $\epsilon = 10^{-2}$	55
FIGURA 18: Vista tridimensional de la extensión de la velocidad. Arriba: solución con $\epsilon = 0$. Abajo: solución con $\epsilon = 10^{-2}$	56
FIGURA 19: Evolución de la interfase circular $\Gamma(t)$ si $\Gamma(0) := \{(x, y) : \phi_0(x, y) = 0\}$	58
FIGURA 20: Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $R_0 = 4$, $A = 0.5$, $G = 20$	59
FIGURA 21: Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $R_0 = 2$, $A = 0.5$, $G = 20$	60
FIGURA 22: Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $A = 1.5$, $G = 20$	60
FIGURA 23: Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $R_0 = 4$, $A = 0.0$, $G = 20$	61
FIGURA 24: Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $R_0 = 2$, $A = -0.5$, $G = 10$	61
FIGURA 25: Evolución de la concentración de nutrientes al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 66, $A = 0.5$, $G = 20$	62
FIGURA 26: Evolución de la presión al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 66, $A = 0.5$, $G = 20$	62
FIGURA 27: Evolución de la concentración de nutrientes al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 67, $A = 0.8$, $G = -5$	63
FIGURA 28: Evolución de la presión al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 67, $A = 0.8$, $G = -5$	64
FIGURA 29: Evolución de la concentración de nutrientes al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 68, $A = 0.2$, $G = -5$	65
FIGURA 30: Evolución de la presión al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 68, $A = 0.2$, $G = -5$	65
FIGURA 31: Evolución de la concentración de nutrientes al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 68, $A = 0.8$, $G = -5$	66

FIGURA 32: Evolución de la presión al interior del tumor de frontera inicial dada
por la ecuación 68, $A = 0.8$, $G = -5$ 66

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo encontrar una aproximación numérica de la evolución de la frontera de un tumor avascular, para ello se emplea el Método de Elementos Finitos en la solución de problemas elípticos que determinan la presión y la concentración de nutrientes al interior del tumor; la frontera del tumor está representada por una curva de nivel de una función continua ϕ , y su evolución está determinada por el gradiente de la presión. Finalmente se realizan simulaciones para diferentes fronteras iniciales del tumor.

Palabras clave – Crecimiento tumoral, método de conjunto de nivel, método de elementos finitos, frontera libre.

ABSTRACT

The objective of this work is to find a numerical approximation of the evolution of the boundary of an avascular tumor, using the Finite Element Method in the solution of elliptic problems that determine the pressure and the concentration of nutrients inside the tumor; the tumor boundary is represented by a level curve of a continuous function ϕ and its evolution is determined by the pressure gradient. Finally, simulations are performed for different initial tumor boundaries.

Keyword – Tumor growth, level set method, finite element method, free boundary.

INTRODUCCIÓN

La simulación numérica del crecimiento tumoral por medio del Método de Elementos Finitos involucra resolver varios problemas, en primer lugar la frontera Γ evoluciona con una velocidad V_n que depende de las condiciones internas del tumor, como la presión y la concentración de nutrientes; el cálculo de la velocidad involucra la solución de problemas elípticos sobre un dominio que cambia con el tiempo; además la frontera satisface una ecuación de advección no lineal.

El objetivo de la tesis consiste en realizar una aproximación numérica de la evolución de la frontera de un tumor avascular por medio del Método de los Elementos Finitos. Cada uno de los problemas planteados se resuelve sobre un dominio ficticio \mathcal{O} particionado con una malla triangular uniforme $\mathcal{T}_h^{\mathcal{O}}$, donde se define una función continua ϕ que representa la frontera del tumor por medio de una curva de nivel 0. Los problemas elípticos asociados a la presión y la concentración de nutrientes se resuelven al interior del tumor, teniendo en cuenta que la frontera donde se imponen las condiciones de tipo Dirichlet no coincide necesariamente con las aristas de $\mathcal{T}_h^{\mathcal{O}}$. Para resolver la ecuación de advección no lineal que define la evolución de la frontera, se extiende V_n al dominio ficticio \mathcal{O} resolviendo un problema variacional lineal con condiciones de frontera impuestas por penalización, para finalmente aplicar el método de características de Galerkin que permite encontrar Γ en el siguiente paso de tiempo.

CAPÍTULO I

CONCEPTOS GENERALES DEL PROBLEMA ONCOLÓGICO DE CRECIMIENTO TUMORAL DE UN TUMOR AVASCULAR Y FUNDAMENTO MATEMÁTICO PARA EL ESTUDIO DE ESTE PROBLEMA

1.1. Conceptos acerca del tumor avascular

Las células del cuerpo humano normalmente tienen un crecimiento controlado y limitado a tejidos específicos, sin embargo en algunos casos la división celular se vuelve desordenada e invade diferentes tejidos, esta enfermedad es llamada cáncer. En ocasiones el proceso de división celular da lugar a tumores, estos pueden ser malignos o benignos dependiendo si las células de tumor invaden otras partes del cuerpo o no.

En el año 2020, el cáncer en todas sus formas fue responsable de 10 millones de muertes a nivel mundial [2] y es la segunda causa de muerte en el continente americano.

En el Perú anualmente se detectan un aproximado de 70000 casos nuevos de cáncer y casi 35000 personas mueren por causa del cáncer. Se proyecta que para el año 2040 se realicen 123000 diagnósticos mientras que el número de fallecidos ascienda a 65000 [3].

La mayoría de los diagnósticos se dan en una etapa avanzada del cáncer y por eso el alto índice de mortalidad, por lo tanto el diagnóstico y tratamiento temprano son de suma importancia.

El crecimiento tumoral admite dos etapas importantes: la etapa avascular, donde los nutrientes son absorbidos por la frontera del tumor, y la etapa vascular donde el tumor genera su propia red de vasos sanguíneos a través de un proceso conocido como angiogénesis, para finalmente llegar a invadir tejidos sanos en otras partes del cuerpo (metástasis). La transición entre la etapa avascular y la etapa vascular se da principalmente cuando el tumor excede un diámetro crítico del orden de 2 mm, ya que los nutrientes absorbidos del entorno son insuficientes para continuar con el crecimiento del tumor y comienzan a secretar sustancias químicas que por difusión alcanzan tejido vascular para formar una nueva red de alimentación de nutrientes, esta etapa toma aproximadamente de 10 a 21 días [4], por lo que analizar el crecimiento del tumor en la etapa avascular es clave para un tratamiento temprano.

Los tejidos donde se desarrolla un tumor presenta las siguientes etapas de formación:

- Hiperplasia: se caracteriza por el rápido aumento del número de células en el tejido afectado. Las células tienen una apariencia normal y en general esta etapa es benigna.
- Displasia: el crecimiento celular se vuelve descontrolado y la estructura del tejido cambia por la malformación celular. Un ejemplo son los lunares de borde irregular.
- Carcinoma “in situ”: se considera así a un tumor pre canceroso con crecimiento casi autónomo pero que no ha iniciado la etapa invasiva.

Durante la etapa avascular el tumor obtiene nutrientes por difusión a través de la frontera y su crecimiento ocurre por mitosis celular hasta que la densidad de células malignas en un volumen específico llega a ser tan alta que son desplazadas a áreas menos comprimidas donde continúa la división celular.

Entre los modelos existentes podemos mencionar

1. Modelos microscópicos, son modelos discretos basados en autómatas celulares [5].

2. Modelos macroscópicos, son modelos continuos basados en ecuaciones diferenciales parciales [6].

1.2. Fundamento matemático

El modelamiento de procesos biológicos y físicos donde una curva de nivel representa la frontera entre dos medios, ha sido llevado a cabo de diversas maneras:

- En [6] se resuelve el modelo de crecimiento tumoral restringido a una frontera circular por medio del Método de Elementos Finitos (FEM) con penalización y con curvatura calculada por medio del Método de Diferencias Finitas (MDF).
- En [7] se resuelve un modelo de crecimiento de colonias de microorganismos por medio del Método de Elementos Finitos Extendidos (NXFEM) y estabilización de la evolución de la frontera.
- En [8] se resuelve el modelo de crecimiento tumoral por medio del Método de Diferencias Finitas (MDF) con estabilización de la velocidad por medio de un filtro gaussiano.
- En [9] se resuelve el modelo de crecimiento tumoral por medio del Método de Elementos Finitos y multiplicadores de Lagrange con estabilización de la evolución de la frontera con un método WENO de quinto orden y el método de Runge-Kutta de tercer orden. Un método WENO (*Weighted Essentially Non-Oscillatory*) consiste en reducir las oscilaciones cerca a una discontinuidad por medio de una combinación convexa de polinomios de Lagrange [10].
- En [11] se resuelve un modelo de solidificación medio del Método de Elementos Finitos con refinamiento de malla en la frontera, la cual es aproximada por segmentos rectos.

1.3. Representación de la frontera del tumor

La frontera del tumor puede ser representada por un conjunto de aristas de un mallado triangular o por medio de una curva de nivel definida en dominio triangulado de manera uniforme.

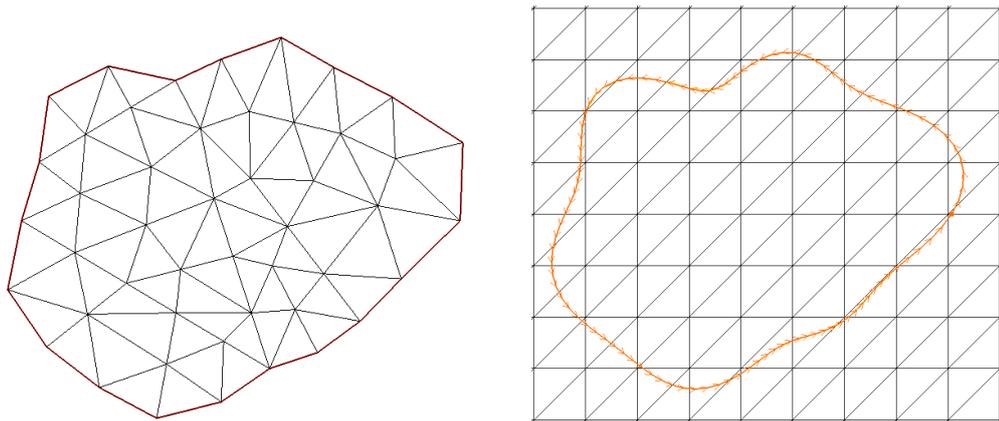


Figura 1. Representación de la frontera. Izquierda: Frontera representada por segmentos rectos. Derecha: Frontera representada por curva de nivel.

La representación de la frontera ajustada al mallado trae dificultades en el cálculo de la curvatura, además exige que la malla cambie en cada paso de tiempo y por lo tanto la solución numérica debe interpolarse a la nueva malla. La representación por curvas de nivel permite el uso de polinomios de grado 2 y 3, además de eliminar la necesidad de cambiar la malla.

Entre los métodos numéricos que utilizan un malla fija y permiten que la frontera o interface cruce los elementos, se encuentran:

- El Método de Elementos Finitos Extendidos (XFEM), basado en enriquecer los elementos interceptados por la interface, con funciones de forma discontinuas y fue utilizado por primera vez para resolver problemas de propagación de fracturas [12]. La estabilización se logra desactivando grados de libertad, por preconditionamiento o mediante el uso de penalidad fantasma.
- El Método de Elementos Finitos Cortados (CutFEM) por otra parte utiliza dominios

ficticios en combinación con penalidad fantasma para estabilizar la solución, ha sido utilizado principalmente en problemas de flujos bifásicos [13].

- El Método de Elementos Finitos basado en Conjuntos de Nivel (ϕ -FEM), presentado en [14]-[15] utiliza funciones forma que se anulan en la curva de nivel 0, que representa la frontera, ha sido utilizado en problemas de transferencia de calor y el estudio del movimiento de partículas rígidas en un fluido regido por las ecuaciones de Stokes.
- El Método de Elementos Finitos aplicado a inecuaciones variacionales presentado en [1] considera analizar el comportamiento del flujo laminar de un líquido que se filtra a través de una sección transversal de un medio poroso donde la interface entre la región húmeda y la región seca se representa por medio de q una función característica.

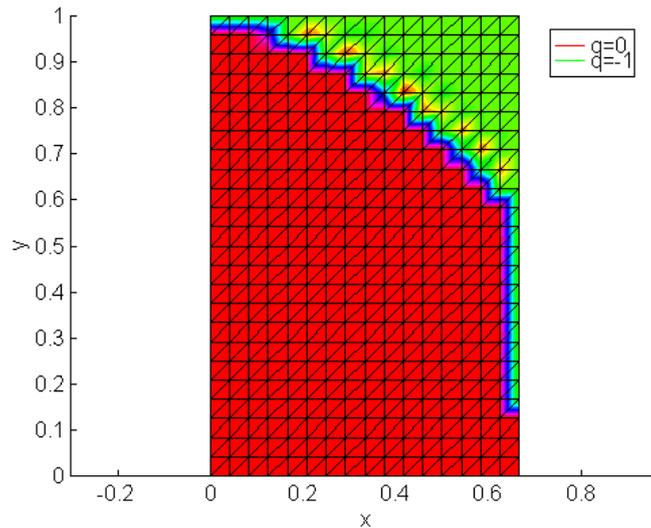


Figura 2. Filtración en un medio poroso, la frontera que separa la región húmeda y la región seca es representada por una función característica [1].

1.4. Notaciones

Introducimos la notación de multi-índice para el cálculo de derivadas parciales. Un multi-índice, α , es una d -dupla de enteros no-negativos, α_i . La “longitud” de α está dada por $|\alpha| := \sum_{i=1}^d \alpha_i$. Con esta notación si $v \in \mathbf{C}^m(\Omega)$ entonces para cualquier α con $|\alpha| \leq m$,

$$D^\alpha v(x) = \frac{\partial^{|\alpha|} v(x)}{\partial x_1^{\alpha_1} \cdots \partial x_d^{\alpha_d}}$$

es la derivada parcial de α^{th} orden. Por ejemplo

$$\frac{\partial v}{\partial x_1} = D^\alpha v \text{ para } \alpha = (1, 0, \dots, 0)$$

$$\frac{\partial^d v}{\partial x_1 \cdots \partial x_d} = D^\alpha v \text{ para } \alpha = (1, 1, \dots, 1)$$

En lo que sigue Ω designa un conjunto abierto en \mathbb{R}^d con frontera Γ y se consideran los espacios $\mathbf{L}^p(\Omega)$, $1 \leq p \leq \infty$, dotados de la medida de Lebesgue d -dimensional. $\mathbf{C}_c(\Omega)$ es el espacio de funciones continuas en Ω con soporte compacto en Ω , es decir se anulan fuera de algún compacto $K \subset \Omega$.

Para un entero $k > 0$ definimos los siguientes conjuntos de funciones: $\mathbf{C}_c^k(\Omega) = \mathbf{C}^k(\Omega) \cap \mathbf{C}_c(\Omega)$. $\mathbf{C}_c^\infty(\Omega) = \mathbf{C}^\infty(\Omega) \cap \mathbf{C}_c(\Omega)$.

Definición 1. Definimos el conjunto $\mathbf{L}_{loc}^p(\Omega)$ para $1 \leq p \leq \infty$ y $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ como el conjunto de funciones f tales que:

$$f \in \mathbf{L}^p(K) \quad \forall \text{ compacto } K \subset \Omega$$

Un ejemplo de función localmente p -integrable es

$$f(x) = \exp\left(d(x, \Gamma)^{-1}\right) \operatorname{sen}\left(d(x, \Gamma)^{-1}\right)$$

Así tomando $K \subset \Omega$, K compacto tenemos que existe $\delta > 0$ tal que $d(x, \Gamma) \geq \delta$ para todo $x \in K$ por tanto $f(x)$ es continua en K y en consecuencia p -integrable en K . Pero claro $f(x) \rightarrow +\infty$ cuando $d(x, \Gamma) \rightarrow 0$.

Teorema 1.4.1 ([16, p. 109]). *El espacio $\mathbf{C}_c^\infty(\Omega)$ es denso en $\mathbf{L}^p(\Omega)$, $1 \leq p < +\infty$*

Definición 2 (Derivada débil). *Decimos que una función $f \in \mathbf{L}_{loc}^1(\Omega)$ tiene derivada débil, $D^\alpha f$, cuando exista una función $g \in \mathbf{L}_{loc}^1(\Omega)$ tal que*

$$\int_{\Omega} g(x) \phi(x) \, \mathbf{d}x = (-1)^{|\alpha|} \int_{\Omega} f(x) D^\alpha \phi(x) \, \mathbf{d}x \quad \forall \phi \in \mathbf{C}_c^\infty(\Omega)$$

y la denotamos por $D^\alpha f = g$

Notemos que si $v \in C^m(\Omega)$, entonces para cada α con $|\alpha| \leq m$, la derivada parcial “clásica” coincide con $D^\alpha v$. Además la derivada débil está definida de manera única salvo en un conjunto de medida nula. Usando la noción de derivada débil, podemos generalizar las normas y espacios de Lebesgue para que incluyan derivadas.

Una función v es Hölder continua con exponente $\beta \in \langle 0, 1 \rangle$ si existe $c \in \mathbb{R}$ tal que

$$|v(x) - v(y)| \leq c \|x - y\|^\beta, \quad \forall x, y \in \Omega$$

El espacio de Hölder $C^{0,\beta}(\overline{\Omega})$ se define como el espacio de funciones continuas en $\overline{\Omega}$ que son Hölder continuas con exponente β . Para $m \geq 0$ definimos el espacio de Hölder $C^{m,\beta}(\overline{\Omega})$,

$$C^{m,\beta}(\overline{\Omega}) = \left\{ v \in C^m(\overline{\Omega}) \mid \partial^\alpha v \in C^{0,\beta}(\overline{\Omega}), \forall \alpha : |\alpha| = m \right\}$$

Definición 3. Dado $x \in \mathbb{R}^d$ escribiremos

$$x = (x', x_d) \text{ con } x' \in \mathbb{R}^{d-1}, \quad x' = (x_1, x_2, \dots, x_{d-1}), \quad x_d \in \mathbb{R}$$

Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ un abierto acotado y \mathbf{F} un espacio de funciones de \mathbb{R}^{d-1} a \mathbb{R} . Se dice que $\partial\Omega$ es de clase \mathbf{F} , o que Ω es un dominio \mathbf{F} , si para todo $x \in \partial\Omega$ existe una vecindad U de x en \mathbb{R}^d y una aplicación $H \in \mathbf{F}$ tal que tal que:

$$U \cap \Omega = \{y \in U : y_d > H(y')\}$$

Si \mathbf{F} consiste de funciones Lipschitz continuas entonces diremos que Ω es un dominio Lipschitz. Cuando \mathbf{F} son funciones C^k diremos que Ω es un dominio C^k . Del mismo modo si \mathbf{F} consiste de funciones $C^{k,\alpha}$ diremos que $\partial\Omega$ es una frontera Hölder de clase $C^{k,\alpha}$.

1.5. Espacios de Sobolev

Definición 4 (Espacios de Sobolev de orden entero). *Sea k un entero no negativo, y sea $v \in \mathbf{L}_{loc}^1(\Omega)$. Supongamos que $D^\alpha v$ exista para todo $|\alpha| \leq k$. Definimos entonces la norma de Sobolev como:*

$$\|v\|_{\mathbf{W}_p^k(\Omega)} = \left(\sum_{|\alpha| \leq k} \|D^\alpha v\|_{\mathbf{L}^p(\Omega)}^p \right)^{1/p}$$

en el caso $1 \leq p < \infty$, y como

$$\|v\|_{\mathbf{W}_\infty^k(\Omega)} = \max_{|\alpha| \leq k} \|D^\alpha v\|_{\mathbf{L}^\infty(\Omega)}$$

en el caso $p = \infty$

En cada caso, definimos los espacios de Sobolev como

$$\mathbf{W}_p^k(\Omega) = \left\{ v \in \mathbf{L}_{loc}^1(\Omega) : \|v\|_{\mathbf{W}_p^k(\Omega)} < \infty \right\}.$$

También definimos una seminorma en $\mathbf{W}_p^k(\Omega)$ como

$$|v|_{\mathbf{W}_p^k(\Omega)} := \begin{cases} \left(\sum_{|\alpha|=k} \|D^\alpha v\|_{\mathbf{L}^p(\Omega)}^p \right)^{1/p} & : 1 \leq p < \infty \\ \max_{|\alpha|=k} \|D^\alpha v\|_{\mathbf{L}^\infty(\Omega)} & : p = \infty \end{cases}$$

En los sucesivos denotaremos $\mathbf{W}^{k,2}(\Omega)$ como $\mathbf{H}^k(\Omega)$, que son los espacios en que comúnmente se analizan los operadores diferenciales.

Teorema 1.5.2 ([17, p. 285]). *Los espacios de Sobolev $\mathbf{W}^{k,p}(\Omega)$ son espacios de Banach y por tanto los espacios $\mathbf{H}^k(\Omega)$ son espacios de Hilbert con el producto interno*

$$(u, v)_{\mathbf{H}^k} = \int_{\Omega} \sum_{|\alpha| \leq k} D^\alpha u(x) D^\alpha v(x) \, dx \quad \forall u, v \in \mathbf{H}^k(\Omega)$$

Observación 1 ([16, p. 271]). Si Ω es suficientemente regular entonces la norma $\mathbf{W}_p^k(\Omega)$ es equivalente a la norma

$$\|u\|_{\mathbf{L}^p(\Omega)} + \sum_{|\alpha|=k} \|D^\alpha u\|_{\mathbf{L}^p(\Omega)}$$

Los siguientes son teoremas de densidad que nos permiten aproximar funciones en espacios de Sobolev por funciones suficientemente suaves bajo algunas condiciones respecto a la región Ω

Teorema 1.5.3 ([17, p. 294]). Si $v \in \mathbf{W}^{k,p}(\Omega)$, con $1 \leq p < +\infty$ entonces existe una sucesión $\{v_n\} \subset \mathbf{C}^\infty(\Omega) \cap \mathbf{W}^{k,p}(\Omega)$ tal que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \|v_n - v\|_{\mathbf{W}^{k,p}} = 0$$

Teorema 1.5.4 ([17, p. 294]). Si $v \in \mathbf{W}^{k,p}(\Omega)$, $1 \leq p < +\infty$ y además Ω es un dominio Lipschitz, entonces existe una sucesión $\{v_n\} \subset \mathbf{C}^\infty(\overline{\Omega})$ tal que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \|v_n - v\|_{\mathbf{W}^{k,p}} = 0$$

Teorema 1.5.5 ([17, p. 294]). Si $k \geq 0$ y $1 \leq p < +\infty$; entonces $\mathbf{C}_c^\infty(\mathbb{R}^d)$ es denso en $\mathbf{W}^{k,p}(\mathbb{R}^d)$.

Teorema 1.5.6 ([17, p. 295]). Suponemos $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ un dominio Lipschitz, entonces para $k \geq 1$ y $1 \leq p < \infty$:

$$\text{si } \frac{1}{p} - \frac{k}{d} > 0, \text{ tenemos que } \mathbf{W}^{k,p}(\Omega) \subset \mathbf{L}^q(\Omega) \quad \forall q \leq p^*, \frac{1}{p^*} = \frac{1}{p} - \frac{k}{d},$$

$$\text{si } \frac{1}{p} - \frac{k}{d} = 0, \text{ tenemos que } \mathbf{W}^{k,p}(\Omega) \subset \mathbf{L}^q(\Omega) \quad \forall q < +\infty,$$

$$\text{si } \frac{1}{p} - \frac{k}{d} < 0, \text{ tenemos que } \mathbf{W}^{k,p}(\Omega) \subset \mathbf{C}^{k - \lfloor \frac{d}{p} \rfloor - 1, \beta}(\Omega) \quad \text{con } \beta = \begin{cases} \lfloor \frac{d}{p} \rfloor + 1 - \frac{d}{p}, & \text{si } \frac{d}{p} \notin \mathbb{Z}, \\ \in \langle 0, 1 \rangle, & \text{si } \frac{d}{p} \in \mathbb{Z}. \end{cases}$$

Observación 2. El Teorema 1.5.6 implica la existencia de una función continua \tilde{u} , tal que

$u = \tilde{u}$ c.t.p. en $\overline{\Omega}$.

Es decir toda función $u \in \mathbf{W}^{k,p}(\Omega)$, $k > \frac{d}{p}$ admite un representante de clase $\mathbf{C}^{\lfloor k - \frac{d}{p} \rfloor}(\overline{\Omega})$, esto es importante cuando se trata con funciones de $\mathbf{H}^2(\Omega)$ con $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ ya que utilizando el teorema anterior con $k = 2$, $p = 2$ y $d = 2$; se tiene que $k - \frac{d}{p} = 1$ y por tanto obtenemos que $\mathbf{H}^2(\Omega) \subset \mathbf{C}^1(\overline{\Omega})$ lo que permite usar las propiedades conocidas de las funciones continuas.

Definición 5. Se define como la cerradura de $\mathcal{D}(\Omega)$ en $\mathbf{W}^{k,p}(\Omega)$, al espacio funcional $\mathbf{W}_0^{k,p}(\Omega)$, para $1 \leq p < \infty$. En particular para $p = 2$

$$\mathbf{H}_0^k(\Omega) \equiv \mathbf{W}_0^{k,2}(\Omega)$$

Teorema 1.5.7 (Desigualdad de Poincaré[16, p. 290]). Suponemos Ω un abierto acotado en al menos una dirección. Entonces existe una constante C (dependiendo sólo de Ω y p) tal que

$$\|u\|_{\mathbf{L}^p} \leq C \|\nabla u\|_{\mathbf{L}^p} \quad \forall u \in \mathbf{W}_0^{1,p}(\Omega) \quad (1 \leq p < \infty).$$

En particular la expresión $\|\nabla u\|_{\mathbf{L}^p}$ es una norma de $\mathbf{W}_0^{1,p}(\Omega)$ equivalente a la norma $\|u\|_{\mathbf{W}^{1,p}}$ del espacio $\mathbf{H}_0^1(\Omega)$.

La expresión $\int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla v$ es un producto interno que induce a la norma $\|\nabla u\|_{\mathbf{L}^2}$ equivalente a $\|u\|_{\mathbf{H}^1}$

Definición 6 (Espacios de Sobolev de orden real). Sea $s = k + \delta$ con $k \geq 0$ y $\delta \in]0, 1[$. Definimos el espacio de Sobolev de orden real positivo para $p \in [0, \infty[$ como

$$\mathbf{W}_p^s(\Omega) := \left\{ v \in \mathbf{W}_p^k(\Omega) : \frac{|D^\alpha v(x) - D^\alpha v(y)|}{\|x - y\|^{\delta + \frac{N}{p}}} \in \mathbf{L}^p(\Omega \times \Omega) : \forall \alpha : |\alpha| = k \right\}$$

dotado de la norma

$$\|v\|_{\mathbf{W}_p^s(\Omega)} = \left\{ \|v\|_{\mathbf{W}_p^k(\Omega)}^p + \sum_{|\alpha|=m} \int_{\Omega \times \Omega} \frac{|D^\alpha v(x) - D^\alpha v(y)|^p}{\|x - y\|^{\delta p + N}} \mathbf{d}x \mathbf{d}y \right\}^{\frac{1}{p}}.$$

Definición 7 (Espacios de Sobolev de orden negativo). Sean $s \geq 0$ real, $p \in]1, \infty[$ y p' (exponente conjugado de p) tales que $\frac{1}{p} + \frac{1}{p'} = 1$, se define como el dual de $\mathbf{W}^{s,p}(\Omega)$ al espacio funcional de orden negativo $\mathbf{W}^{-s,p'}(\Omega)$.

En particular para $p = 2$, el dual de $\mathbf{W}^{s,2}(\Omega)$ está definido por $\mathbf{W}^{-s,2}(\Omega)$ tal que

$$\mathbf{H}^{-s}(\Omega) \equiv \mathbf{W}^{-s,2}(\Omega).$$

Los siguientes teoremas nos permiten estudiar el comportamiento de las funciones que admiten derivada débil en la frontera de Ω .

Teorema 1.5.8 ([17, p. 297]). Sea Ω un conjunto abierto, acotado y de Lipschitz. Entonces existe un operador lineal continuo $\gamma_0 : \mathbf{W}^{1,p}(\Omega) \rightarrow \mathbf{L}^p(\Gamma)$, $1 \leq p < \infty$, tal que:

1. $\gamma_0 v = v|_{\Gamma}$ si $v \in \mathbf{W}^{1,p}(\Omega) \cap \mathbf{C}(\overline{\Omega})$.
2. Existe $c_1 > 0$, de manera que:

$$\|\gamma_0 v\|_{\mathbf{L}^p(\Gamma)} \leq c_1 \|v\|_{\mathbf{W}^{1,p}(\Omega)} \quad \forall v \in \mathbf{W}^{1,p}(\Omega)$$

3. Existe $c_2 > 0$, de manera que:

$$\|\gamma_0 v\|_{\mathbf{W}^{1-1/p,p}(\Gamma)} \leq c_2 \|v\|_{\mathbf{W}^{1,p}(\Omega)} \quad \forall v \in \mathbf{W}^{1,p}(\Omega)$$

además el operador traza γ_0 es sobreyectivo, es decir $\gamma_0(\mathbf{W}^{1,p}(\Omega)) = \mathbf{W}^{1-1/p,p}(\Gamma)$

4. El núcleo del operador traza es $\mathbf{W}_0^{1,p}(\Omega)$, es decir

$$\mathbf{W}_0^{1,p}(\Omega) = \{v \in \mathbf{W}^{1,p}(\Omega) : \gamma_0 v = 0\}$$

5. La aplicación $\gamma_0 : \mathbf{W}^{1,p}(\Omega) \rightarrow \mathbf{L}^p(\Gamma)$ es compacta, es decir para cualquier sucesión acotada $\{v_n\}$ en $\mathbf{W}^{1,p}(\Omega)$, existe una subsucesión $\{v'_n\} \subset \{v_n\}$ tal que $\{\gamma_0 v'_n\}$ es

convergente $L^p(\Gamma)$

De igual modo asumamos Ω un conjunto abierto y acotado de clase $C^{1,1}$ con frontera Γ . Si $1 \leq p < \infty$ y $m > 1 + \frac{1}{p}$. Entonces existen únicos operadores lineales continuos y sobreyectivos $\gamma_0 : \mathbf{W}^{m,p}(\Omega) \rightarrow \mathbf{W}^{m-\frac{1}{p},p}(\Gamma)$ y $\gamma_1 : \mathbf{W}^{m,p}(\Omega) \rightarrow \mathbf{W}^{m-1-\frac{1}{p},p}(\Gamma)$ tal que $\gamma_0 v = v|_\Gamma$ y $\gamma_1 v = \frac{\partial v}{\partial n}|_\Gamma$ si $v \in \mathbf{W}^{m,p}(\Omega) \cap C^1(\overline{\Omega})$

Teorema 1.5.9 (Fórmulas de Green[17, p. 323]). Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ un dominio Lipschitz abierto y acotado. Entonces

$$\int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial x_i} v \, \mathbf{d}\mathbf{x} = - \int_{\Omega} u \frac{\partial v}{\partial x_i} \, \mathbf{d}\mathbf{x} + \int_{\Gamma} u v n_i \, \mathbf{d}\Gamma \quad \forall u, v \in \mathbf{H}^1(\Omega)$$

donde $n = (n_1, \dots, n_d)$ es el vector normal unitario exterior a Γ . También se tiene

$$- \int_{\Omega} \Delta u v \, \mathbf{d}\mathbf{x} = \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla v \, \mathbf{d}\mathbf{x} - \int_{\Gamma} \frac{\partial u}{\partial n} v \, \mathbf{d}\Gamma \quad \forall u \in \mathbf{H}^2(\Omega), v \in \mathbf{H}^1(\Omega)$$

y

$$\int_{\Omega} (\nabla \cdot \mathbf{u}) v \, \mathbf{d}\mathbf{x} = - \int_{\Omega} \mathbf{u} \cdot \nabla v \, \mathbf{d}\mathbf{x} + \int_{\Gamma} (\mathbf{u} \cdot \mathbf{n}) v \, \mathbf{d}\Gamma \quad \forall \mathbf{u} \in (\mathbf{H}^1(\Omega))^d, v \in \mathbf{H}^1(\Omega)$$

para $\mathbf{u} = (u_1, \dots, u_d)$ y donde la divergencia de \mathbf{u} es

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = \sum_{i=1}^d \frac{\partial u_i}{\partial x_i}$$

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DINÁMICO DEL TUMOR AVASCULAR

2.1. Planteamiento del modelo matemático del crecimiento dinámico tumoral

Consideramos que el tumor ocupa un dominio acotado $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ con frontera Γ que cambia con el tiempo t medido en minutos. Las variables de la dinámica del crecimiento tumoral son la concentración de nutrientes y la presión intracelular.

La concentración de nutrientes al interior del tumor se representa mediante la función $\sigma \equiv \sigma(x, y, t)$ que obedece a la siguiente ecuación de difusión:

$$D_N \Delta \sigma - \gamma(\sigma - \sigma_B) - \delta_N \sigma = 0 \text{ en } \Omega \quad (1)$$

donde D_N es el coeficiente de difusión, $-\gamma(\sigma - \sigma_B)$ modela la velocidad de transferencia de nutrientes desde los vasos sanguíneos, $\delta_N \sigma$ representa el consumo de nutrientes por parte de la células vivas en el tumor.

Adicionalmente el tumor es modelado como un fluido incompresible de velocidad $u \equiv u(x, y, t)$ que se rige por la ecuación de continuidad

$$\nabla \cdot u = \gamma_T \sigma - \delta_T \text{ en } \Omega \quad (2)$$

donde el lado derecho de la ecuación expresa la velocidad de reproducción de las células del

tumor menos la velocidad de muerte celular.

La velocidad está relacionada con el gradiente de presión por medio de la ley de Darcy:

$$u = -w_T \nabla p \text{ en } \Omega \quad (3)$$

donde $p \equiv p(x, y, t)$ es la presión del fluido al interior del tumor y w_T representa la movilidad celular, lo que nos permite escribir la siguiente ecuación para la presión

$$\Delta p = -\frac{\gamma_T}{w_T} \sigma + \frac{\delta_T}{w_T} \text{ en } \Omega \quad (4)$$

2.2. Condiciones de borde en la frontera libre

Asumimos que la concentración de nutrientes σ_{out} en la frontera del tumor es constante e igual a la concentración de nutriente en el exterior del tumor.

$$\sigma|_{\Gamma} = \sigma_{out} \quad (5)$$

La presión satisface la relación de Young-Laplace en la frontera

$$p|_{\Gamma} = \gamma \kappa \quad (6)$$

donde γ representa la tensión superficial y κ es la curvatura de la frontera $\partial\Omega$.

La velocidad normal V_n , con la que se desplaza la frontera del tumor es la componente normal de la velocidad u

$$V_n = u|_{\Gamma} \cdot n = -w_T \nabla p|_{\Gamma} \cdot n \quad (7)$$

donde n es la normal unitaria exterior a Γ .

2.3. Modelo adimensional

Siguiendo [18] introducimos las siguientes constantes

$$L_D = \frac{D_N^{1/2}}{(\gamma_B + \delta_N)^{1/2}} \quad (8)$$

$$\lambda_R = \frac{w_T \gamma}{L_D^3} \quad (9)$$

y variables adimensionales

$$\bar{x} = \frac{x}{L_D} \quad (10)$$

$$\bar{y} = \frac{y}{L_D} \quad (11)$$

$$\bar{t} = \lambda_R t \quad (12)$$

$$\bar{\sigma} = \frac{\sigma}{\sigma_{out}} \quad (13)$$

$$\bar{p} = \frac{L_D}{\gamma} p \quad (14)$$

Así el modelo de crecimiento tumoral queda expresado en las siguientes ecuaciones adimensionales:

$$\Delta \bar{\sigma} - \bar{\sigma} + \frac{\gamma_B \sigma_B}{\sigma_{out} (\gamma_B + \delta_N)} = 0 \text{ en } \bar{\Omega} \quad (15)$$

$$\Delta \bar{p} = -\frac{\gamma_T \sigma_{out}}{\lambda_R} \bar{\sigma} + \frac{\delta_T}{\lambda_R} \text{ en } \bar{\Omega} \quad (16)$$

$$\bar{\sigma}|_{\partial \bar{\Omega}} = 1 \quad (17)$$

$$\bar{p}|_{\partial \bar{\Omega}} = \kappa \quad (18)$$

$$\bar{V}_n = -\nabla \bar{p}|_{\partial \bar{\Omega}} \cdot n \quad (19)$$

donde $\bar{\Omega}$ es el dominio luego del cambio de coordenadas con las variables adimensionales (\bar{x}, \bar{y}) .

2.4. Modelo desacoplado

El modelo acoplado anterior puede simplificarse si hacemos

$$\lambda_M = \gamma_T \sigma_{out} \quad (20)$$

$$B = \frac{\gamma_B \sigma_B}{\sigma_{out}(\gamma_B + \delta_N)} \quad (21)$$

$$G = \frac{\lambda_M}{\lambda_R} (1 - B) \quad (22)$$

$$A = \frac{\frac{\delta_T}{\lambda_M} - B}{1 - B} \quad (23)$$

$$U = \frac{\bar{\sigma} - B}{1 - B} \quad (24)$$

$$P = \bar{p} + (1 - U)G - AG \left(\frac{\bar{x}^2 + \bar{y}^2}{4} \right) \quad (25)$$

de modo que las nuevas variables U , P , V_n satisfacen el siguiente sistema de ecuaciones:

$$-\Delta U + U = 0 \text{ en } \bar{\Omega} \quad (26)$$

$$U = 1 \text{ en } \partial \bar{\Omega} \quad (27)$$

$$\Delta P = 0 \text{ en } \bar{\Omega} \quad (28)$$

$$P = \kappa - AG \left(\frac{\bar{x}^2 + \bar{y}^2}{4} \right) \text{ en } \partial \bar{\Omega} \quad (29)$$

$$V_n = -\nabla P \cdot n + G \nabla U \cdot n - AG \frac{n \cdot (\bar{x}, \bar{y})}{2} \text{ en } \partial \bar{\Omega} \quad (30)$$

Para simplificar la notación se omitirán barras al escribir los dominios y cantidades relacionadas a las variables adimensionales.

2.5. Evolución de la frontera libre

Consideramos que Ω y Γ pueden ser definidas mediante cierta función ϕ llamada también *función conjunto de nivel*:

$$\Omega = \{\phi < 0\} \quad \text{y} \quad \Gamma = \{\phi = 0\}.$$

además suponemos que ϕ en $t = 0$ se comporta como una función distancia dirigida

$$\phi(x) = \begin{cases} -\text{dist}(x, \Gamma), & x \in \Omega \\ \text{dist}(x, \Gamma), & x \notin \Omega \end{cases}$$

en tal caso ϕ es Lipschitz continua, y si es diferenciable en $x \notin \Gamma$ entonces $|\nabla\phi| = 1$ [19].

Como Γ es una curva de nivel 0 para ϕ entonces la normal exterior a Γ es

$$n = \frac{\nabla\phi}{|\nabla\phi|}$$

Por ejemplo, para $\Omega = \{(x, y) : x^2 + y^2 < R^2\}$ podemos elegir $\phi(x, y) = \sqrt{x^2 + y^2} - R$ y en consecuencia $\nabla\phi = (x/\sqrt{x^2 + y^2}, y/\sqrt{x^2 + y^2})$ excepto en el origen, y la normal unitaria es $n = (x/R, y/R)$ en Γ .

En términos de las curvas de nivel, la curvatura está dada por

$$\kappa = \nabla \cdot n = \nabla \cdot \left(\frac{\nabla\phi}{|\nabla\phi|} \right) = \frac{\phi_{xx}\phi_y^2 - 2\phi_x\phi_y\phi_{xy} + \phi_{yy}\phi_x^2}{(\phi_x^2 + \phi_y^2)^{3/2}}$$

de igual manera si Γ se puede representar en forma polar $\{(r, \theta), r \geq 0, r = f(\theta)\}$ entonces la función conjunto de nivel será $\phi(r, \theta) = r - f(\theta)$ y la curvatura está dada por

$$\kappa = \frac{r^2 + 2(f'(\theta))^2 - rf''(\theta)}{[(f'(\theta))^2 + r^2]^{3/2}}$$

y $\nabla\phi = (\cos\theta, \sin\theta) + \frac{f'(\theta)}{r}(\sin\theta, -\cos\theta)$ de modo que $|\nabla\phi| = \sqrt{1 + \frac{f'(\theta)^2}{r^2}}$.

En cualquier instante t la frontera del tumor $\Gamma(t)$ está dada por el conjunto de nivel 0,

$$\Gamma(t) = \{(x, y) : \phi(x, y, t) = 0\}$$

y si una partícula permanece en la posición $(x(t), y(t))$ sobre la frontera, entonces $\phi(x(t), y(t), t) = 0$, por lo tanto

$$\begin{aligned} \frac{d\phi}{dt} = 0 &= \frac{\partial\phi}{\partial t} + \frac{\partial\phi}{\partial x} \frac{dx}{dt} + \frac{\partial\phi}{\partial y} \frac{dy}{dt} \\ &= \frac{\partial\phi}{\partial t} + \nabla\phi \cdot V \end{aligned}$$

donde V es la velocidad de la partícula. Como la normal unitaria en la frontera está dada por $n = \frac{\nabla\phi}{|\nabla\phi|}$ y $V = V_n n$ entonces

$$\frac{\partial\phi}{\partial t} + V_n |\nabla\phi| = 0 \text{ en } \Gamma(t)$$

esta ecuación solo es válida en la frontera, sin embargo al introducir la función conjunto de nivel podemos resolver la ecuación en un dominio fijo $O \subset \mathbb{R}^2$, para ello es necesario encontrar una extensión $S = (S_1, S_2)$ para la velocidad V de tal modo que

$$S_1 = V_n n_1, S_2 = V_n n_2 \text{ en } \Gamma$$

y así plantear la siguiente ecuación de advección para ϕ

$$\frac{\partial\phi}{\partial t} + S \cdot \nabla\phi = 0 \text{ en } O \tag{31}$$

2.6. Extensión de la velocidad de crecimiento

Decimos que u_{ext} es la extensión de u_0 definida en Γ a todo el dominio fijo \mathcal{O} si es la solución del siguiente problema:

$$\begin{cases} \nabla\phi \cdot \nabla u = 0 & \text{en } \mathcal{O} \\ u = u_0 & \text{en } \Gamma \end{cases} \quad (32)$$

Sea $S = (S_1, S_2)$ una extensión de la velocidad $V = (v_1, v_2)$ en la frontera del tumor, de modo que S_1 extiende v_1 y S_2 extiende v_2 , es decir $\nabla S_1 \cdot \nabla\phi = 0$ y $\nabla S_2 \cdot \nabla\phi = 0$ por lo tanto

$$(S_1)_x \phi_x + (S_1)_y \phi_y = 0$$

$$(S_2)_x \phi_x + (S_2)_y \phi_y = 0$$

Derivamos la expresión dada en la ecuación 31 respecto de x

$$\frac{\partial \phi_x}{\partial t} + S_1 \phi_{xx} + S_2 \phi_{xy} + (S_1)_x \phi_x + (S_2)_x \phi_y = 0$$

y también respecto de y

$$\frac{\partial \phi_y}{\partial t} + S_1 \phi_{xy} + S_2 \phi_{yy} + (S_1)_y \phi_x + (S_2)_y \phi_y = 0$$

multiplicamos por ϕ_x, ϕ_y respectivamente y sumamos

$$\frac{\partial |\nabla\phi|^2}{\partial t} + \phi_x (\nabla S_1 \cdot \nabla\phi) + \phi_y (\nabla S_2 \cdot \nabla\phi) + \frac{1}{2} S \cdot \nabla (|\nabla\phi|^2) = 0$$

de modo que si $\|\nabla\phi\|^2 = 1$ entonces $\frac{\partial |\nabla\phi|^2}{\partial t} = 0$, es decir la propiedad de la distancia dirigida es conservada.

Definición 8. Sea F una función de V en \mathbb{R} . Si existe

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{F(u + tv) - F(u)}{t}$$

entonces será llamado derivada direccional de F en la dirección v y denotado por $F'(u; v)$. Si $F'(u; v)$ existe para todo $v \in V$ entonces F se dice Gâteaux diferenciable en u y la aplicación lineal $\partial F[u] : V \rightarrow \mathbb{R}$ tal que $\partial F[u](v) = F'(u; v)$ se llama derivada de Gâteaux de F en u .

Para formular la ecuación 32 como un problema elíptico definimos

$$R(v) = \frac{1}{2} \int_O (\nabla \phi \cdot \nabla v)^2 + \frac{\gamma}{2} \int_{\Gamma} (v - u_0)^2$$

de modo que si u extiende u_0 entonces de acuerdo a [20] se resuelve el siguiente problema de minimización:

$$\min_{v \in H^1(O)} R(v)$$

luego la derivada de Gâteaux es

$$\partial R[u](v) = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{R(u + tv) - R(u)}{t} = \int_O (\nabla \phi \cdot \nabla u)(\nabla \phi \cdot \nabla v) + \gamma \int_{\Gamma} (u - u_0)v$$

formalmente podemos multiplicar por $\nabla \phi \cdot \nabla v$ y luego

$$\int_O (\nabla \phi \cdot \nabla u)(\nabla \phi \cdot \nabla v) = - \int_O (\nabla \cdot (A \nabla u))v + \int_{\partial O} ((A \nabla u) \cdot n)v$$

donde $A = \begin{bmatrix} \phi_x^2 & \phi_x \phi_y \\ \phi_x \phi_y & \phi_y^2 \end{bmatrix}$, lo que nos lleva al siguiente problema elíptico

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (A \nabla u) &= 0 \text{ en } \mathcal{O} \setminus \Gamma \\ (A \nabla u) \cdot n &= 0 \text{ en } \partial \mathcal{O} \\ u &= u_0 \text{ en } \Gamma \end{aligned} \tag{33}$$

que debe resolverse para encontrar S_1 y S_2 .

2.7. Solución circular

Recordemos que la ecuación

$$-\Delta u + \beta u = 0$$

es equivalente en coordenadas polares a

$$u_{rr} + \frac{1}{r^2} u_{\theta\theta} + \frac{1}{r} u_r - \beta u = 0$$

si consideramos el caso de las soluciones con simetría radial, es decir $u_\theta = 0$, y $\partial \Omega = \{(r; \theta) : r = R\}$ entonces $\kappa = 1/R$, por lo tanto la ecuación para la presión se reduce a:

$$\begin{aligned} P''(r) + \frac{1}{r} P'(r) &= 0 \text{ en }]0, R[\\ P(R) &= \frac{1}{R} - AG \frac{R}{4} \end{aligned}$$

cuya solución no singular es constante: $P(r) = \frac{1}{R} - AG \frac{R}{4}$, $r \in [0, R]$.

La ecuación para la concentración de nutrientes se reduce a la ecuación diferencial

de segundo orden del tipo

$$\begin{aligned} r^2 U''(r) + rU'(r) - r^2 U(r) &= 0 \text{ en }]0, R[\\ U(R) &= 1 \end{aligned} \quad (34)$$

que tiene como solución no singular $U(r) = \frac{I_0(r)}{I_0(R)}$, $r \in [0, R]$, donde $I_0(x)$ es una función modificada de Bessel de primer tipo [21] cuya forma explícita es:

$$I_p(x) = \left(\frac{x}{2}\right)^p \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^{2k}}{4^k k! \Gamma(p+k+1)}, x \in \mathbb{R}, p > -1$$

en particular

$$I_0(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(\frac{1}{4}x^2)^k}{(k!)^2}$$

luego la velocidad de crecimiento del radio del tumor R , será

$$\begin{aligned} V = \frac{dR}{dt} &= G \nabla U \cdot n - AG \frac{n \cdot (x, y)}{2} \\ &= GU'(R) - AG \frac{R}{2} \\ &= G \frac{I_1(R)}{I_0(R)} - AG \frac{R}{2} \end{aligned} \quad (35)$$

De [22] vemos que $w_0 :]0, +\infty[\rightarrow \mathbb{R}$ definida por $w_0(x) = \frac{xI_0(x)}{I_1(x)}$ es estrictamente creciente y convexa, además en [23] se muestra que:

$$\lim_{x \rightarrow 0^+} 2 \frac{(p+1) I_{p+1}}{x I_p} = 1, \quad p > -1$$

y por lo tanto para $p = 0$ concluimos que

$$\lim_{x \rightarrow 0^+} w_0(x) = 2$$

La siguiente desigualdad es obtenida en [24]:

$$\sqrt{x^2 + (p-1)^2} + p - 1 < \frac{xI_{p-1}}{I_p} < \sqrt{x^2 + p^2} + p, \quad p \geq 1, x > 0$$

luego

$$x < w_0 < \sqrt{x^2 + 1} + 1$$

y por lo tanto

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} w_0(x) = +\infty$$

Podemos escribir la velocidad de crecimiento del tumor como

$$V = GR \left(\frac{1}{w_0(R)} - \frac{A}{2} \right)$$

y analizar los siguientes casos:

- $G \geq 0, A > 0$.

Si $0 < A < 1$ entonces existe un único $R_\infty > 0$ tal que $w_0(R_\infty) = \frac{2}{A}$, por lo que $V(R_\infty) = 0$ y por tanto $R = R_\infty$ es una solución estacionaria de la ecuación de crecimiento tumoral, además

$$R_\infty < \frac{2}{A} < \sqrt{R_\infty^2 + 1} + 1$$

o

$$\sqrt{\left(\frac{2}{A} - 1\right)^2 - 1} < R_\infty < \frac{2}{A} \quad (36)$$

Si $A \geq 1$ entonces $V < 0$ es decir el tumor decrece y tiende a desaparecer.

- $A \leq 0$ y $G \geq 0$. Entonces

$$V = G \frac{I_1}{I_0} - AG \frac{R}{2} > 0$$

por lo que R es creciente, es decir el tumor crece de manera acelerada.

- $G < 0$. El crecimiento es acelerado o alcanza un punto de equilibrio si $A > 0$ de manera similar al primer caso. El tumor tiende a desaparecer si $A < 0$ pues tendremos que $V < 0$.

De acuerdo a [25] los regímenes de crecimiento tumoral pueden ser caracterizados por los parámetros G y A :

- Régimen de baja vascularización: $G \geq 0, A > 0$. Corresponde a poca presencia de vasos sanguíneos al interior del tumor y por lo tanto los nutrientes no son suficientes para acelerar el crecimiento tumoral. En el caso de un tumor con frontera circular si $0 < A < 1$ se alcanza una solución estacionaria (36), si $A \geq 1$ el tumor tiende a desaparecer.
- Régimen de vascularización moderada: $G \geq 0, A \leq 0$. En esta etapa el aumento de vasos sanguíneos al interior del tumor brinda una mayor cantidad de nutrientes y por lo tanto el crecimiento del tumor se acelera.
- Régimen de alta vascularización: $G < 0$. En esta etapa el tumor ha desarrollado una densa red de vasos sanguíneos esto puede llevar a un crecimiento acelerado del tumor o a su estabilización dependiendo si $A > 0$ o $A < 0$.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DEL DESARROLLO DE RESOLUCIÓN NUMÉRICA DEL PROBLEMA VARIACIONAL ASOCIADO AL CRECIMIENTO TUMORAL

3.1. Conceptos generales de la Teoría de Elementos Finitos

Ahora introduciremos la teoría del Método de Elementos Finitos (FEM), necesarios en la estimación del error y la determinación de la convergencia de las soluciones aproximadas, en su forma variacional. En lo que sigue consideramos $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ un dominio poligonal, y $\mathbf{P}_k(F)$ como el espacio de polinomios en un conjunto F , de grado menor o igual que k .

Definición 9 (Triangulación). *Una triangulación es una partición $\mathcal{T}_h(\Omega)$ del dominio Ω en un número finito de triángulos T , llamados elementos, con la siguientes propiedades*

1. $T \subset \overline{\Omega} \quad \forall T \in \mathcal{T}_h(\Omega)$
2. $\overline{\Omega} = \bigsqcup_{T \in \mathcal{T}_h(\Omega)} T$
3. $T_1^\circ \cap T_2^\circ = \emptyset \quad \forall T_1, T_2 \in \mathcal{T}_h(\Omega) \text{ con } T_1 \neq T_2.$

Además $\forall T_1, T_2 \in \mathcal{T}_h(\Omega)$ con $T_1 \neq T_2$, se satisface sólo una de las siguientes condiciones

1. $T_1 \cap T_2 = \emptyset.$
2. T_1 y T_2 tienen sólo un vértice común.

3. T_1 y T_2 tienen sólo un lado común.

Además h denota la mayor longitud de los lados de los elementos de la triangulación.

$$h = \max_{T \in \mathcal{T}_h(\Omega)} \left\{ \max_{p, q \in T} \{ \|p - q\| \} \right\}$$

Definición 10 (Espacio de elementos finitos). Definimos el espacio de elementos finitos correspondiente a la triangulación $\mathcal{T}_h(\Omega)$ como el conjunto

$$\mathbf{X}_h = \left\{ v_h \in \mathbf{C}(\overline{\Omega}) : v_h|_T \in \mathbf{P}_k(T) \quad \forall T \in \mathcal{T}_h(\Omega) \right\}$$

Y escogemos sobre cada triángulo T un conjunto de puntos (nodos) $\{p_i\}_{i=1}^I$ con $I = \dim(\mathbf{P}_k(T))$ de tal manera que cualquier $v \in \mathbf{P}_k(T)$ este únicamente determinada por sus valores en los nodos.

En las aplicaciones haremos uso de los vértices de los triángulos como nodos y de polinomios grado menor o igual a 1 sobre cada elemento triangular.

Definición 11 (Interpolación). Sea $\{p_i\}_{i=1}^{N_h}$ el conjunto de nodos de $\mathcal{T}_h(\Omega)$, y \mathbf{X}_h un espacio de elementos finitos, definimos el operador Π_h de interpolación para $v \in \mathbf{C}(\overline{\Omega})$ como

$$\left\{ \begin{array}{l} \Pi_h : \mathbf{C}(\overline{\Omega}) \rightarrow \mathbf{X}_h, \\ \forall v \in \mathbf{C}(\overline{\Omega}), \Pi_h v(p_i) = v(p_i), \forall i \in \{1, \dots, N_h\} \end{array} \right.$$

Teorema 3.1.1 ([17, p. 412]). Sea \mathbf{X}_h un espacio de elementos finitos, y $k > 0$, tal que $\mathbf{P}_k(T) \subset \mathbf{X}_h \forall T \in \mathcal{T}_h(\Omega)$. Si los ángulos de $\mathcal{T}_h(\Omega)$ están acotados inferiormente por $\theta_0 > 0$, independiente de h entonces existe una constante c independiente de h tal que $\forall v \in \mathbf{H}^{k+1}(\Omega)$:

$$\|v - \Pi_h v\|_{\mathbf{L}^2(\Omega)} \leq ch^{k+1} |v|_{\mathbf{H}^{k+1}(\Omega)} \quad \text{y} \quad \|v - \Pi_h v\|_{\mathbf{H}^1(\Omega)} \leq ch^k |v|_{\mathbf{H}^{k+1}(\Omega)}$$

3.2. Método de Elementos Finitos no ajustados a la frontera

Considere el problema de Poisson

$$-\Delta u = f \text{ en } \Omega, u = g \text{ en } \Gamma$$

donde $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ es un dominio con frontera suave Γ , con f y g son funciones definidas sobre Ω y Γ respectivamente. Es usual que al aplicar el método de elementos finitos se escoja una malla que se ajuste a la frontera Γ y que las condiciones de tipo Dirichlet se impongan en los nodos que pertenecen a Γ . Así por ejemplo en [26, Teorema 33.2 en p. 127] se hace el estudio del error en la solución aproximada:

$$|u - u_h|_{H^1(\Omega)} \leq Ch^k |u|_{H^{1+k}(\Omega)}$$

$$\|u - u_h\|_{L^2(\Omega)} \leq C_1 h^{k+1} |u|_{H^{1+k}(\Omega)} + C_2 \|g - g_h\|_{L^2(\partial\Omega)}$$

Sin embargo si la frontera cambia con el tiempo es necesario construir una malla adecuada en cada iteración, mas fina donde la frontera sea mas irregular y mas gruesa donde la frontera sea mas regular, lo que aumenta el costo computacional.

3.2.1. Discretización de las ecuaciones adimensionales

Consideramos aproximar la solución de la siguiente ecuación diferencial parcial elíptica con condiciones de frontera tipo Dirichlet

$$-\Delta u + \beta u = f \text{ en } \Omega, \quad u = g \text{ en } \Gamma \tag{37}$$

que coincide con el problema del cálculo de la presión si $\beta = 0$, $f = 0$ y $g = \kappa - AG \left(\frac{x^2+y^2}{4} \right)$, y con el problema del cálculo de la concentración de nutrientes si $\beta = 1$, $f = 0$, $g = 1$.

El método de elementos finitos utilizado para aproximar la solución de la ecuación 37 está basado en el trabajo presentado por [14], para ello consideramos que el dominio

Ω puede ser inscrito en un dominio rectangular O particionado por una malla \mathcal{T}_h^O , que no está ajustada a la frontera libre Γ por lo que los elementos triangulares cortan la frontera de manera arbitraria. Sea ϕ_h la interpolación de ϕ con elementos finitos de grado l sobre \mathcal{T}_h^O , es decir pertenece al siguiente espacio vectorial de dimensión finita:

$$\Phi_h = \left\{ v \in H^1(O) : v|_T \in \mathbb{P}_l(T), \forall T \in \mathcal{T}_h^O \right\} \quad (38)$$

de manera que el dominio físico $\Omega := \{\phi < 0\}$ es aproximado por $\{\phi_h < 0\}$ con frontera $\Gamma_h := \{\phi_h = 0\}$, adicionalmente consideramos \mathcal{T}_h como la submalla formada por los elementos que tienen intersección no vacía con el dominio aproximado $\{\phi_h < 0\}$:

$$\mathcal{T}_h = \left\{ T \in \mathcal{T}_h^O : T \cap \{\phi_h < 0\} \neq \emptyset \right\}$$

Denotamos por Ω_h el dominio ocupado por \mathcal{T}_h , y será llamado dominio ficticio:

$$\Omega_h = \left(\bigcup_{T \in \mathcal{T}_h} T \right)^\circ$$

De igual manera llamamos dominio frontera Ω_h^Γ , al dominio cubierto por \mathcal{T}_h^Γ una submalla de \mathcal{T}_h compuesta por elementos que interceptan Γ_h , la frontera del dominio aproximado, como se muestra en la Figura 3 :

$$\mathcal{T}_h^\Gamma = \{ T \in \mathcal{T}_h : T \cap \{\phi_h = 0\} \neq \emptyset \}$$

$$\Omega_h^\Gamma = \left(\bigcup_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} T \right)^\circ$$

también denotamos por $\Omega_h^i = \Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma$ y $\Gamma_h^i = \partial\Omega_h^i$.

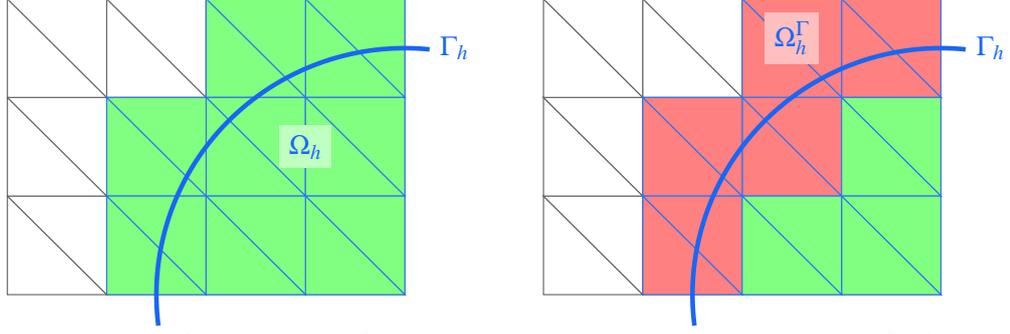


Figura 3. Izquierda: Dominio ficticio Ω_h compuesto por los triángulos que interceptan Ω . Derecha: Dominio frontera Ω_h^Γ compuesto por los triángulos que interceptan Γ_h

A continuación planteamos extender la solución de la ecuación 37 a una función u definida sobre Ω_h , y que es solución del siguiente problema:

$$-\Delta u + \beta u = f \text{ en } \Omega_h \quad (39)$$

$$u = g \text{ en } \Gamma_h \quad (40)$$

donde $\beta \geq 0$, y suponemos que g está definida en Ω_h^Γ , de manera que las condiciones de borde toman la forma

$$u = g + \phi_h p, \text{ en } \Omega_h^\Gamma \quad (41)$$

Definimos los espacios de elementos finitos sobre Ω_h y Ω_h^Γ respectivamente

$$V_h^{(k)} = \{v \in H^1(\Omega_h) : v|_T \in \mathbb{P}_k(T), \forall T \in \mathcal{T}_h\} \quad (42)$$

$$Q_h^{(k)} = \{q \in H^1(\Omega_h^\Gamma) : q|_T \in \mathbb{P}_k(T), \forall T \in \mathcal{T}_h^\Gamma\} \quad (43)$$

$$W_h^{(k)} = V_h^{(k)} \times Q_h^{(k)} \quad (44)$$

La discretización de la solución de la ecuación 37 en el dominio ficticio, u_h y la aproximación de la frontera libre, ϕ_h pueden utilizar polinomios de diferente grado (k y l respectivamente).

3.2.2. Problema variacional discreto

Definimos los siguientes términos de estabilización

$$G_h(u, v) = \sigma h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \int_E \left[\frac{\partial u}{\partial n} \right] \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \quad (45)$$

$$J_h^{lhs}(u, v) = \sigma h^2 \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \int_T (\Delta u - \beta u)(\Delta v - \beta v), \quad J_h^{rhs}(v) = -\sigma h^2 \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \int_T f(\Delta v - \beta v), \quad (46)$$

Donde \mathcal{F}_h^Γ es el conjunto de aristas interiores de la malla \mathcal{T}_h que pertenecen a elementos que interceptan a Γ_h

$$\mathcal{F}_h^\Gamma = \{e : e \cap \partial\Omega_h^\Gamma = \emptyset, \exists T \in \mathcal{T}_h : T \cap \Gamma_h \neq \emptyset \wedge e \in \partial T\}$$

G_h es el término de penalidad fantasma, *ghost penalty* [27], y tiene por objetivo penalizar los saltos del gradiente en las aristas de la malla frontera. J_h^{lhs} ayuda a estabilizar las oscilaciones de la solución aproximada en los elementos que cortan Γ_h y es consistente: si u es la solución exacta entonces $J_h^{lhs}(u, v) = J_h^{rhs}(v)$.

El problema discreto queda definido como sigue:

Encontrar $(u_h, p_h) \in W_h^{(k)}$ tal que

$$a_h(u_h, p_h; v_h, q_h) = l_h(v_h, q_h) \text{ para todo } (v_h, q_h) \in W_h^{(k)} \quad (47)$$

donde

$$\begin{aligned} a_h(w, p; v, q) &:= \int_{\Omega_h} \nabla w \cdot \nabla v + \int_{\Omega_h} \beta w v - \int_{\partial\Omega_h} \frac{\partial w}{\partial n} v + \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} (w - \frac{1}{h} \phi_h p)(v - \frac{1}{h} \phi_h q) \\ &\quad + G_h(w, v) + J_h^{lhs}(w, v) \\ l_h(v, q) &:= \int_{\Omega_h} f v + \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} g_h(v - \frac{1}{h} \phi_h q) + J_h^{rhs}(v) \end{aligned} \quad (48)$$

donde $\gamma > 0$ y $\sigma > 0$ se escogen de manera independiente de h .

Si consideramos las formas bilineales

$$a_{11}(w, v) = \int_{\Omega_h} \nabla w \cdot \nabla v + \int_{\Omega_h} \beta w v - \int_{\partial\Omega_h} \frac{\partial w}{\partial n} v + \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} w v + G_h(w, v) + J_h^{lhs}(w, v) \quad (49)$$

$$a_{12}(p, v) = -\frac{\gamma}{h^3} \int_{\Omega_h^\Gamma} p \phi_h v \quad (50)$$

$$a_{21}(w, q) = -\frac{\gamma}{h^3} \int_{\Omega_h^\Gamma} w \phi_h q \quad (51)$$

$$a_{22}(p, q) = \frac{\gamma}{h^4} \int_{\Omega_h^\Gamma} \phi_h^2 p q \quad (52)$$

y las formas lineales

$$l_1(v) = \int_{\Omega_h} f v + \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} g_h v + J_h^{rhs}(v) \quad (53)$$

$$l_2(q) = -\frac{\gamma}{h^3} \int_{\Omega_h^\Gamma} g_h \phi_h q \quad (54)$$

entonces

$$a_h(w, p; v, q) = a_{11}(w, v) + a_{12}(p, v) + a_{21}(w, q) + a_{22}(p, q)$$

$$l(v, q) = l_1(v) + l_2(q)$$

de modo que el problema discreto se puede escribir como la siguiente ecuación

$$\begin{aligned} & a_{11}(u, v) + a_{12}(p, v) \\ & + a_{21}(u, q) + a_{22}(p, q) = l_1(v) + l_2(q), \forall (v_h, q_h) \in W_h \end{aligned}$$

lo que nos lleva a un sistema matricial por bloques

$$\begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} \\ A_{21} & A_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{p} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{l}_1 \\ \mathbf{l}_2 \end{bmatrix}$$

donde observamos que $(A_{12})^T = A_{21}$, pues

$$[A_{12}]_{ij} = a_{12}(w_j, v_i) = -\frac{\gamma}{h^3} \int_{\Omega_h^\Gamma} \phi_h w_j v_i = a_{21}(v_i, w_j) = [A_{21}]_{ji}$$

Así los problemas variacionales para aproximar la presión intracelular, p_h y la concentración de nutrientes c_h pueden escribirse partir de la ecuación 47:

Para $\beta = 1$, $g = 0$, encontrar $(c_h, w_h) \in W_h^{(k)}$ tal que

$$a_h(c_h, w_h; v_h, w_h) = l_h(v_h, q_h) \text{ para todo } (v_h, q_h) \in W_h^{(k)} \quad (55)$$

Para $\beta = 0$, $g = \kappa_h$, encontrar $(p_h, w_h) \in W_h^{(k)}$ tal que

$$a_h(p_h, w_h; v_h, w_h) = l_h(v_h, q_h) \text{ para todo } (v_h, q_h) \in W_h^{(k)} \quad (56)$$

donde $\kappa_h : \Omega^\Gamma \rightarrow \mathbb{R}$ es una aproximación de la curvatura de Γ .

3.2.3. Existencia y unicidad de solución para el problema discreto

En los resultados expuestos a continuación $\|\cdot\|_{k,D}$ denota la norma de $H^k(D)$ y $|\cdot|_{k,D}$ la respectiva seminorma. Además según [28, 14, 29] se establecen las siguientes premisas para el análisis teórico del método propuesto para resolver la ecuación 47.

Premisa 1. *Existe un dominio Ω^Γ , vecindad de Γ que puede ser cubierto por conjuntos abiertos O_i , $i = 1, \dots, I$ y se puede introducir en cada O_i coordenadas locales ξ_1, \dots, ξ_d con $\xi_d = \phi$ tales que $\frac{\partial \xi}{\partial x^\alpha}$ y $\frac{\partial x}{\partial \xi^\alpha}$ hasta el orden $k + 1$ están acotadas por algún $C_0 > 0$. Además*

$|\nabla\phi| \geq m$ en Ω_h^Γ para algún $m > 0$

Premisa 2. $\Omega_h^\Gamma \subset \Omega^\Gamma$ y $|\nabla\phi_h| \geq \frac{m}{2}$ en Ω_h^Γ .

Premisa 3. La frontera aproximada Γ_h puede ser cubierta por subregiones $\{\Pi_k\}_{k=1, \dots, N_\Pi}$ con las siguientes propiedades:

- Cada Π_k esta compuesta de un elemento T_k contenido en Ω y algunos elementos interceptados por Γ , es decir $\Pi_k = T_k \cup \Pi_k^\Gamma$ donde $T_k \in \mathcal{T}_h \subset \bar{\Omega}$, $\Pi_k^\Gamma \subset \mathcal{T}_h^\Gamma$ y Π_k^Γ contiene a lo mas M elementos.
- Cada elemento en una subregión Π_k comparte al menos un lado con otro elemento de la misma subregión. En particular, T_k comparte un lado F_k con un elemento en Π_k^Γ
- $\mathcal{T}_h^\Gamma = \cup_{k=1}^{N_\Pi} \Pi_k^\Gamma$ y $\Gamma_h^i = \cup_{k=1}^{N_\Pi} F_k$
- Π_k y Π_l son disjuntos si $k \neq l$.

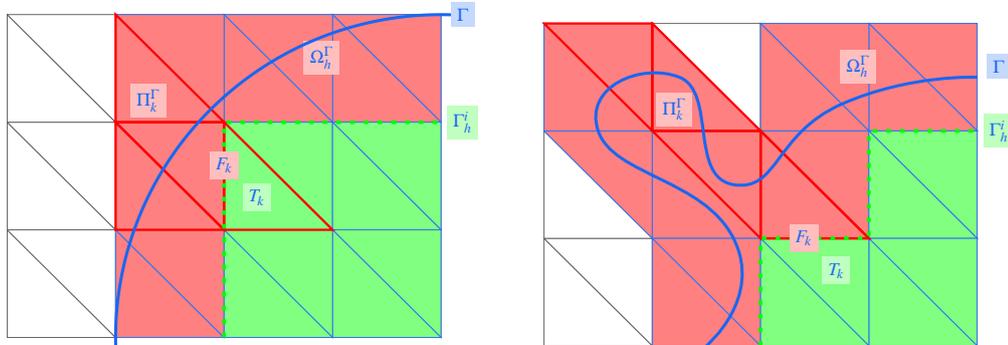


Figura 4. Izquierda: Subregión Π_k , en borde rojo, compuesta de un elemento T_k en $\bar{\Omega}$ y elementos Π_k^Γ que interceptan Γ , la arista F_k forma parte de Γ_h^i la frontera de $\Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma$ que se muestra con líneas verdes segmentadas. Derecha: Se muestran elementos frontera que no satisfacen la Premisa 2, esto indica que la malla no está suficientemente refinada.

La última premisa asegura que un elemento del dominio frontera este siempre contiguo a un elemento contenido en el dominio físico y descarta el caso mostrado en la Figura 4 donde la frontera esta ondulada y por lo tanto el ancho de subregión Π_k es mayor que h .

Recordemos el lema visto en [14, Lema 3.2 en p. 1013]:

Lema 1. Sea T un triángulo, E uno de sus lados y p un polinomio en T de grado s , tal que $p = \frac{\partial p}{\partial n} = 0$ en E y $\Delta p = 0$ en T . Entonces $p = 0$ en T .

A continuación adaptamos un resultado de [28, Lema 3.5 en p. 82]

Lema 2. Sea B_h la región entre Γ_h y $\partial\Omega_h$. Para todo $\beta, \lambda > 0$, existe $\alpha < 1$ tal que para todo $v \in V_h^{(k)}$

$$\int_{B_h} |\nabla v|^2 \leq \alpha |v|_{1, \Omega_h}^2 + \lambda h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 + \lambda h^2 \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \|\Delta v - \beta v\|_{0, T}^2 + \lambda \beta^2 h^2 \|v\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2$$

Prueba. Dado $\lambda > 0$, consideramos una descomposición de Ω_h^Γ en elementos $\{\Pi_k\}$ y definimos

$$F(\Pi_k, v) = \frac{|v|_{1, \Pi_k^\Gamma}^2 - \lambda h \sum_{E \in \mathcal{F}_k} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 - \lambda h^2 \sum_{T \subset \Pi_k} \|\Delta v\|_{0, T}^2}{|v|_{1, \Pi_k}^2}$$

y

$$\alpha = \max_{\Pi_k, v \neq 0} F(\Pi_k, v)$$

donde el subconjunto $\mathcal{F}_k \subset \mathcal{F}_h^\Gamma$ esta compuesto por los lados internos en Π_k .

Como $|v|_{1, \Pi_k^\Gamma} \leq |v|_{1, \Pi_k}$ entonces $\alpha \leq 1$. Supongamos que $\alpha = 1$ entonces existen Π_k , v tales que

$$|v|_{1, \Pi_k}^2 = |v|_{1, \Pi_k^\Gamma}^2 - \lambda h \sum_{E \in \mathcal{F}_k} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 - \lambda h^2 \sum_{T \subset \Pi_k} \|\Delta v\|_{0, T}^2$$

y por lo tanto

$$|v|_{1, T_k}^2 + \lambda h \sum_{E \in \mathcal{F}_k} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 + \lambda h^2 \sum_{T \subset \Pi_k} \|\Delta v\|_{0, T}^2 = 0$$

Como $|v|_{1, T_k}^2 = 0$ entonces existe $c \in \mathbb{R}$, tal que $v_h = c$ en T_k . Aplicamos el Lema 1 a $v - c$ de donde $v_h = c$ en Π_k y por lo tanto $|v|_{1, \Pi_k}^2 = 0$. Asi $\alpha < 1$ y

$$|v|_{1, \Pi_k^\Gamma}^2 \leq \alpha |v|_{1, \Pi_k}^2 + \beta h \sum_{E \in \mathcal{F}_k} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 + \beta h^2 \sum_{T \subset \Pi_k} \|\Delta v\|_{0, T}^2$$

sumando respecto de las subregiones Π_k y como $B_h \subset \Omega_h^\Gamma$ entonces

$$\int_{B_h} |\nabla v|^2 \leq \alpha |v|_{1,\Omega_h}^2 + \beta h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0,E}^2 + \beta h^2 \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \|\Delta v\|_{0,T}^2$$

por ultimo aplicamos la desigualdad triangular en cada elemento T , $\|\Delta v\|_{0,T}^2 \leq \|\Delta v - \beta v\|_{0,T}^2 + \|\beta v\|_{0,T}^2$. \square

Consideremos las siguientes desigualdades adaptadas de [28, Lema 3.1 y Lema 3.4]

Lema 3. Para toda función $v \in H^1(\Omega_h^\Gamma)$

$$\|v\|_{0,\Omega_h^\Gamma}^2 \leq C \left(h \|v\|_{0,\Gamma_h}^2 + h^2 |v|_{1,\Omega_h^\Gamma}^2 \right)$$

Lema 4. Para toda función $v \in H^1(\Omega_h^\Gamma)$

$$\sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \|v\|_{0,E}^2 \leq C \left(\frac{1}{h} \|v\|_{0,\Omega_h^\Gamma}^2 + h |v|_{1,\Omega_h^\Gamma}^2 \right)$$

y

$$\|v\|_{0,\partial\Omega_h}^2 \leq C \left(\|v\|_{0,\Gamma_h}^2 + h \|v\|_{1,\Omega_h^\Gamma}^2 \right)$$

Según el siguiente lema visto en [29, Lema 3.5], [30, Lema 1.46].

Lema 5 (Desigualdad de la traza discreta). Para toda función v_h polinomial a trozos en \mathcal{T}_h^Γ ,

$$\|v_h\|_{0,\Gamma_h} \leq \frac{C}{\sqrt{h}} \|v_h\|_{0,\Omega_h^\Gamma}$$

con constante $C > 0$ dependiendo del máximo grado de los polinomios en v_h y de las constantes dadas en las Premisas 1-2.

Proposición 1. Si γ y σ son suficientemente grandes, existe $M > 0$ tal que

$$a_h(v, q; v, q) \geq M \left(|v|_{1,\Omega_h}^2 + \frac{1}{h^2} \|v - \frac{1}{h} \phi_h q\|_{0,\Omega_h^\Gamma}^2 + h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0,E}^2 + h^2 \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \|\Delta v\|_{0,T}^2 \right)$$

Prueba. Sea $v_h \in V_h^{(k)}$ y $B_h = \{\phi_h > 0\} \cap \Omega_h$ con $\partial B_h = \partial \Omega_h \cup \Gamma_h$. Entonces procedemos a expresar la integral de línea sobre la frontera del dominio ficticio como una integral sobre B_h y los saltos del gradiente en las aristas de los elementos del dominio frontera, como se ilustra a continuación:

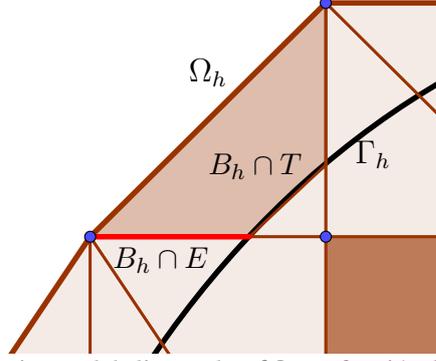


Figura 5. Descomposición de la integral de línea sobre $\partial \Omega_h$ en función de las aristas de los elementos del dominio frontera.

$$\begin{aligned}
\int_{\partial \Omega_h} \frac{\partial u}{\partial n} v &= \int_{\partial B_h} \frac{\partial u}{\partial n} v + \int_{\Gamma_h} \frac{\partial u}{\partial n} v \\
&= \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \int_{\partial(B_h \cap T)} \frac{\partial u}{\partial n} v - \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \int_{B_h \cap E} \left[\frac{\partial u}{\partial n} \right] v + \int_{\Gamma_h} \frac{\partial u}{\partial n} v \\
&= \int_{B_h} (v \Delta u + \nabla u \cdot \nabla v) - \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \int_{B_h \cap E} \left[\frac{\partial u}{\partial n} \right] v + \int_{\Gamma_h} \frac{\partial u}{\partial n} v
\end{aligned}$$

luego

$$\begin{aligned}
a_h(u, p; v, q) &= \int_{\Omega_h} \nabla u \cdot \nabla v + \int_{\Omega_h} \beta uv - \int_{B_h} (v \Delta u + \nabla u \cdot \nabla v) - \int_{\Gamma_h} \frac{\partial u}{\partial n} v \\
&\quad + \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \int_{B_h \cap E} \left[\frac{\partial u}{\partial n} \right] v + \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} (u - \frac{1}{h} \phi p)(v - \frac{1}{h} \phi q) + G_h(u, v) + J_h^{lhs}(u, v)
\end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
a_h(v, q; v, q) &= \int_{\Omega_h} |\nabla v|^2 + \int_{\Omega_h} \beta |v|^2 - \int_{B_h} v \Delta v - \int_{B_h} |\nabla v|^2 - \int_{\Gamma_h} v \frac{\partial v}{\partial n} \\
&\quad + \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \int_{B_h \cap E} \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] v + \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} (v - \frac{1}{h} \phi q)^2 + G_h(v, v) + J_h^{lhs}(v, v)
\end{aligned}$$

por el Lema 5

$$\begin{aligned} - \int_{\Gamma_h} v \frac{\partial v}{\partial n} &\geq -\|v\|_{0,\Gamma_h} \|\nabla v \cdot n\|_{0,\Gamma_h} \geq -\frac{C^2}{h} \|v - \frac{1}{h} \phi q\|_{0,\Omega_h^\Gamma} \|\nabla v\|_{0,\Omega_h^\Gamma} \\ &\geq -\frac{1}{2} \left(\frac{C^3}{\epsilon h^2} \|v - \frac{1}{h} \phi q\|_{0,\Omega_h^\Gamma}^2 + \epsilon C |v|_{1,\Omega_h^\Gamma}^2 \right) \end{aligned}$$

$$\sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \int_{B_h \cap E} \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] v \geq -\frac{1}{2} \left(\frac{\epsilon}{h} \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \|v\|_{0,E}^2 + \frac{h}{\epsilon} \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0,E}^2 \right) \quad (\text{Desigualdad de Young})$$

del Lema 4:

$$-\frac{\epsilon}{h} \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \|v\|_{0,E}^2 \geq -\frac{\epsilon C}{h} \left(\frac{1}{h} \|v\|_{0,\Omega_h^\Gamma}^2 + h |v|_{1,\Omega_h^\Gamma}^2 \right)$$

Como $B_h \subset \Omega_h^\Gamma$

$$\left| \int_{B_h} \beta v^2 - \int_{B_h} v \Delta v \right| \leq \|v\|_{0,\Omega_h^\Gamma} \|\Delta v - \beta v\|_{0,\Omega_h^\Gamma} \leq \frac{1}{2} \left(\frac{\epsilon C}{h^2} \|v\|_{0,\Omega_h^\Gamma}^2 + \frac{h^2}{\epsilon C} \|\Delta v - \beta v\|_{0,\Omega_h^\Gamma}^2 \right) \quad (\text{Desigualdad de Young})$$

del Lema 2

$$\int_{B_h} |\nabla v|^2 \leq \alpha |v|_{1,\Omega_h}^2 + \lambda h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0,E}^2 + \lambda h^2 \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \|\Delta v - \beta v\|_{0,T}^2 + \lambda \beta^2 h^2 \|v\|_{0,\Omega_h^\Gamma}^2$$

por el Lema 5 y como $v = v - \frac{1}{h} \phi q$ en Γ_h

$$-\|v_h\|_{0,\Gamma_h}^2 \geq -\frac{C^2}{h} \|v_h - \frac{1}{h} \phi q\|_{0,\Omega_h^\Gamma}$$

luego

$$\begin{aligned}
a_h(v, q; v, q) &\geq \int_{\Omega_h} |\nabla v|^2 + \int_{\Omega_h^i} \beta |v|^2 - \frac{1}{2} \left(\frac{\epsilon C}{h^2} \|v\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2 + \frac{h^2}{\epsilon C} \|\Delta v - \beta v\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2 \right) \\
&\quad - \alpha |v|_{1, \Omega_h}^2 - \lambda h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 - \lambda h^2 \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \|\Delta v - \beta v\|_{0, T}^2 - \lambda \beta^2 h^2 \|v\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2 \\
&\quad - \frac{1}{2} \left(\frac{\epsilon}{h} \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \|v\|_{0, E}^2 + \frac{h}{\epsilon} \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 \right) + \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} \left(v - \frac{1}{h} \phi q \right)^2 \\
&\quad + \sigma h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 + \sigma h^2 \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \|\Delta v - \beta v\|_{0, T}^2 - \frac{1}{2} \left(\frac{C^3}{\epsilon h^2} \|v - \frac{1}{h} \phi q\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2 + \epsilon C |v|_{1, \Omega_h^\Gamma}^2 \right) \\
&\geq (1 - \alpha - \epsilon C) |v|_{1, \Omega_h}^2 - \frac{\epsilon C}{h^2} \|v\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2 + \frac{\gamma - \frac{C^3}{2\epsilon}}{h^2} \|v - \frac{1}{h} \phi q\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2 \\
&\quad + \left(\sigma - \lambda - \frac{1}{2\epsilon} \right) h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 + h^2 \left(\sigma - \lambda - \frac{1}{2\epsilon C} \right) \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \|\Delta v - \beta v\|_{0, T}^2 \\
&\geq (1 - \alpha - 2\epsilon C) |v|_{1, \Omega_h}^2 + \frac{\gamma - C^3 \left(\epsilon + \frac{1}{2\epsilon} \right)}{h^2} \|v - \frac{1}{h} \phi q\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2 \\
&\quad + \left(\sigma - \lambda - \frac{1}{2\epsilon} \right) h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 + h^2 \left(\sigma - \lambda - \frac{1}{2\epsilon C} \right) \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \|\Delta v - \beta v\|_{0, T}^2
\end{aligned}$$

donde $0 < h \leq h_0 := \text{diam}(\Omega)$

Si elegimos $0 < \epsilon < \frac{1-\alpha}{2C}$, $\gamma > C^3 \left(\epsilon + \frac{1}{2\epsilon} \right)$, $\sigma_D > \max \left\{ \lambda + \frac{1}{2\epsilon}, \lambda + \frac{1}{2\epsilon C} \right\}$ entonces encontramos $M > 0$ como

$$M = \min \left\{ 1 - \alpha - 2\epsilon C, \gamma - C^3 \left(\epsilon + \frac{1}{2\epsilon} \right), \sigma_D - \beta - \frac{1}{2\epsilon}, \sigma_D - \beta - \frac{1}{2\epsilon C} \right\}$$

□

Teorema 3.2.2. *Las ecuaciones 55, para la concentración de nutrientes c_h , y 56 para la presión intracelular p_h tienen solución única.*

Prueba. Si definimos

$$\|v, q\|_h = \left(|v|_{1, \Omega_h}^2 + \frac{1}{h^2} \|v - \frac{1}{h} \phi_h q\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2 + h \sum_{E \in \mathcal{F}_h^\Gamma} \left\| \left[\frac{\partial v}{\partial n} \right] \right\|_{0, E}^2 + h^2 \sum_{T \in \mathcal{T}_h^\Gamma} \|\Delta v\|_{0, T}^2 \right)$$

entonces $\|\cdot\|_h$ es una norma para $W_h^{(k)}$, pues si $\|v, q\|_h = 0$ entonces $v_x = v_y = 0$ en Ω_h es decir v es constante en todo Ω_h y como $v = \frac{1}{h} \phi_h q$ entonces $v = 0$ en Γ_h , y por lo tanto $v = 0$ en Ω_h . De igual modo $\|v - \frac{1}{h} \phi_h q\|_{0, \Omega_h^\Gamma}^2 = 0$ implica que $\phi_h q = 0$ y al ser q continua entonces $q = 0$ en Ω_h^Γ . Por lo tanto la única solución del problema homogéneo $a_h(v, q; v, q) = 0$ es la trivial, y al ser $W_h^{(k)}$ de dimensión finita el problema $a_h(v, q; v, q) = l_h(v_h, q_h)$ tendrá solución única. \square

3.3. Extensión de la velocidad

Para poder resolver la ecuación 31 de evolución de la frontera libre es preciso encontrar una función $S = (S_1, S_2)$ que extienda la velocidad $V = (v_1, v_2)$ definida solo en la frontera del tumor Γ_h . El método 47 aplicado a la presión y a la concentración de nutrientes permite obtener una aproximación de la velocidad de crecimiento del tumor en la región Ω_h^Γ y no solamente en la frontera Γ_h .

$$\text{Si } A = \begin{bmatrix} \phi_x^2 & \phi_x \phi_y \\ \phi_x \phi_y & \phi_y^2 \end{bmatrix}, \text{ entonces } S_i \text{ es solución del problema elíptico:}$$

$$\nabla \cdot (A \nabla u) = 0 \text{ en } \mathcal{O} \setminus \Gamma$$

$$(A \nabla u) \cdot n = 0 \text{ en } \partial \mathcal{O} \tag{57}$$

$$u = v_i \text{ en } \Gamma$$

Sin embargo a menos que A sea definida positiva no podemos asegurar unicidad de la solución y ya que deseamos obtener una extensión de la velocidad suficientemente suave en todo \mathcal{O} ,

por lo que es necesario incluir un término de viscosidad artificial para ϵ pequeño:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot ((A + \epsilon I)\nabla u) &= 0 \text{ en } \mathcal{O} \setminus \Gamma \\ ((A + \epsilon I)\nabla u) \cdot n &= 0 \text{ en } \partial\mathcal{O} \\ u &= v_i \text{ en } \Gamma \end{aligned} \tag{58}$$

Para encontrar $S_h = (S_{h,1}, S_{h,2})$, una aproximación numérica de la extensión de la velocidad se define el siguiente espacio de elementos finitos sobre \mathcal{O} :

$$M_h = \left\{ v \in H^1(\mathcal{O}) : v|_T \in \mathbb{P}_k(T), \forall T \in \mathcal{T}_h^{\mathcal{O}} \right\}$$

de modo que el problema a resolver es el siguiente:

Encontrar $S_{h,i} \in M_h, p_h \in Q_h^k$:

$$\begin{aligned} \int_{\mathcal{O}} ((A + \epsilon I)\nabla S_{h,i}) \cdot \nabla v_h + \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} (S_{h,i} - \frac{1}{h}\phi_h p_h)(v_h - \frac{1}{h}\phi_h q_h) &= \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} v_i(v_h - \frac{1}{h}\phi_h q_h) \\ \forall v_h \in M_h, q_h \in Q_h^k \end{aligned} \tag{59}$$

Proposición 2. *El problema de extensión de la velocidad dado por la ecuación 59 tiene solución única.*

Prueba. Como

$$(x, y)^T (A + \epsilon I)(x, y) = (x\phi_x + y\phi_y)^2 + \epsilon(x^2 + y^2) \geq \epsilon(x^2 + y^2)$$

entonces para $v_i = 0$ tenemos que

$$0 \leq \epsilon |v_h|_{1,\mathcal{O}}^2 + \frac{\gamma}{h^2} \|v_h - \frac{1}{h}\phi_h p_h\|_{0,\Omega_h^\Gamma}^2 \leq \int_{\mathcal{O}} ((A + \epsilon I)\nabla v_h) \cdot \nabla v_h + \frac{\gamma}{h^2} \int_{\Omega_h^\Gamma} (v_h - \frac{1}{h}\phi_h p_h)^2 = 0$$

por lo tanto $\partial_x v_h = 0$ y $\partial_y v_h = 0$, esto implica que $v_h = c$ es constante en \mathcal{O} y como además $v_h = 0$ en Γ_h obtenemos que $v_h = 0$ y $p_h = 0$. Como la única solución del problema

homogéneo asociado a la ecuación 59 es la trivial y tanto M_h como Q_h^k son de dimensión finita podemos concluir la existencia y unicidad del problema de extensión de la velocidad. \square

3.4. Aproximación de la curvatura

La normal a la frontera del tumor, n_Γ está definida por medio de:

$$n_\Gamma = \frac{\nabla\phi}{\|\nabla\phi\|}$$

y puede ser aproximada en el espacio $X_h = \{v \in [C^0(\mathcal{O})]^2 : v|_K \in [\mathbb{P}_1(K)]^2, \forall K \in \mathcal{T}_h\}$ resolviendo el siguiente problema:

Encuentre $N_h \in X_h$ tal que

$$(N_h, v)_O = \left(\frac{\nabla\phi}{\|\nabla\phi\|}, v \right)_O, \forall v \in X_h \quad (60)$$

Es necesario además encontrar κ_h una aproximación de la curvatura definida sobre Ω_h^Γ de modo que sirva para el cálculo de la presión intracelular p_h (56). La aproximación κ_h esta compuesta por polinomios de grado 1 en cada triángulo T : $\kappa_h = \sum_{i \in I} k_i N_i$ donde I representa los vértices de los triángulos que interceptan Γ_h o son vecinos de estos, como se muestra en la Figura 6.

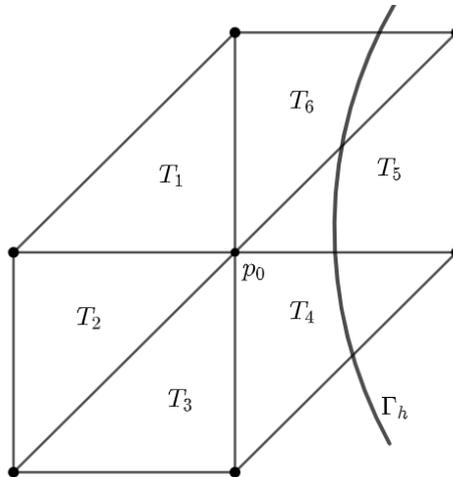


Figura 6. Región cercana a Ω_h^Γ donde buscamos una aproximación κ_h para la curvatura de Γ_h

Si $D = \bigcup_{j=1}^6 T_j$ y $N_0 \in \{v \in C(D) : v|_T \in \mathbb{P}_1(T), \forall T \in D\}$ tal que $N_0(p_0) = 1$ y $N_0|_{\partial D} = 0$ entonces

$$\int_D \kappa_h N_0 = \int_D N_0 \nabla \cdot \left(\frac{\nabla \phi}{\|\nabla \phi\|} \right) = - \int_D \left(\frac{\nabla N_0 \cdot \nabla \phi}{\|\nabla \phi\|} \right)$$

de modo que el valor promedio de la curvatura es

$$\kappa_h(p_0) = - \frac{\int_D \left(\frac{\nabla N_0 \cdot \nabla \phi}{\|\nabla \phi\|} \right)}{\int_D N_0} \quad (61)$$

Proposición 3 ([11, p. 36]). *Sea $\phi : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ y $p_0 = (x_0, y_0) \in \mathbb{R}^2$, $D = [x_0 - h, x_0 + h] \times [y_0 - h, y_0 + h]$ una región rectangular sobre la que se define una triangulación uniforme, es decir los vértices de los elementos están dados por $(x_0 + ih, y_0 + jh)$ para $i = -1, 0, 1$, $j = -1, 0, 1$. Si $N_0 \in \{v \in C(D) : v|_T \in \mathbb{P}_1(T), \forall T \in D\}$ tal que $N_0(p_0) = 1$ y $N_0|_{\partial D} = 0$ y*

$$\kappa_0 = - \int_D \left(\frac{\nabla N_0 \cdot \nabla \phi}{\|\nabla \phi\|} \right) \Bigg/ \int_D N_0$$

entonces κ_0 aproxima la curvatura de $\Gamma = \{(x, y) : \phi(x, y) = \phi(x_0, y_0)\}$ en el punto p_0 en el sentido de que

$$\kappa_0 = \nabla \cdot \left(\frac{\nabla \phi}{\|\nabla \phi\|} \right) + O(h^2) \quad \text{y} \quad |\kappa_0| \leq \frac{3\sqrt{2}}{h}$$

Es posible construir una aproximación κ_h con polinomios cuadráticos al aplicar la ecuación 61 para encontrar $k_h(p)$ en cada vértice p de un refinamiento de la triangulación de D , como se muestra en la Figura 7.

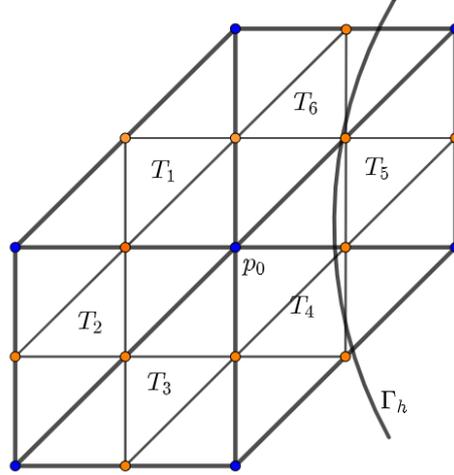


Figura 7. Construcción de κ_h : Los vértices en color azul se utilizan en una aproximación por elementos de tipo \mathbb{P}_1 y los vértices de color naranja se utilizan en una aproximación de tipo \mathbb{P}_2 .

3.5. Método de Características de Galerkin

Una vez encontrada una extensión de la velocidad a todo el dominio fijo \mathcal{O} podemos resolver la ecuación 31

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial t} + S(x, t) \cdot \nabla \phi &= 0, \quad (x, t) \in \mathcal{O} \times (0, T] \\ \phi(x, 0) &= \phi_0(x), \quad x \in \mathcal{O} \end{aligned}$$

El método empleado es el de Características de Galerkin, para ello se divide el intervalo $[0, T]$ en N subintervalos $[t_n, t_{n+1}]$ con $\Delta t = t_{n+1} - t_n$, luego las curvas características asociadas a la ecuación de advección son la solución del problema de valor inicial

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} X(t; x, t_{n+1}) &= S(X(t; x, t_{n+1}), t), \quad t \in [t_n, t_{n+1}] \\ X(t_{n+1}; x, t_{n+1}) &= x \end{aligned}$$

donde $X(t; x, t_{n+1})$ es el punto de partida de una partícula en el tiempo t que llega a x en el tiempo t_{n+1} , y por lo tanto a lo largo de las curvas características $\frac{d}{dt} \phi(X(t; x, t_{n+1}), t) = 0$ entonces

$$\phi(x, t_{n+1}) = \phi(X(t_n; x, t_{n+1}), t_n) \tag{62}$$

Para conocer el valor de $\phi(x, t_{n+1})$ es preciso tener una aproximación de $X(t_n; x, t_{n+1})$, por ello definimos $g(t) = \phi(X(t; x, t_{n+1}), t_n)$ con x, t_n, t_{n+1} fijos, luego

$$g(t - k) = g(t) + (-k)g'(t) + o(k^2)$$

como $g'(t) = \nabla\phi(X(t; x, t_{n+1}), t_n) \cdot X'(t; x, t_{n+1})$ entonces para $t = t_{n+1}$ y $k = t_{n+1} - t_n$:

$$g(t_n) = g(t_{n+1}) - \Delta t \nabla\phi(X(t_{n+1}; x, t_{n+1}), t_n) \cdot X'(t_{n+1}; x, t_{n+1}) + o((\Delta t)^2)$$

vemos que $g(t_n) = \phi(X(t_n; x, t_{n+1}), t_n)$, $g(t_{n+1}) = \phi(X(t_{n+1}; x, t_{n+1}), t_n) = \phi(x, t_n)$, luego

$$\begin{aligned} \phi(X(t_n; x, t_{n+1}), t_n) &= \phi(x, t_n) - \Delta t \nabla\phi(X(t_{n+1}; x, t_{n+1}), t_n) \cdot X'(t_{n+1}; x, t_{n+1}) + o((\Delta t)^2) \\ &= \phi(x, t_n) - \Delta t \nabla\phi(x, t_n) \cdot X'(t_{n+1}; x, t_{n+1}) + o((\Delta t)^2) \\ &= \phi(x, t_n) - \Delta t \nabla\phi(x, t_n) \cdot S(x, t_{n+1}) + o((\Delta t)^2) \end{aligned}$$

Reemplazando en la ecuación 62:

$$\phi(x, t_{n+1}) = \phi(x, t_n) - \Delta t \nabla\phi(x, t_n) \cdot S(x, t_{n+1}) + o((\Delta t)^2)$$

también

$$\phi(x - \Delta t S(x, t_{n+1}), t_n) = \phi(x, t_n) - \Delta t \nabla\phi(x, t_n) \cdot S(x, t_{n+1}) + o((\Delta t)^2)$$

por lo que

$$\phi(x, t_{n+1}) \approx \phi(x - \Delta t S(x, t_{n+1}), t_n) \tag{63}$$

viene a ser una buena aproximación de $\phi(x, t_{n+1})$.

3.6. Algoritmo para la evolución del crecimiento tumoral

El algoritmo mostrado en la Figura 8 contiene los pasos necesarios para aproximar la frontera del tumor en un tiempo $t = t_{max}$ cuando el crecimiento tumoral es aproximado por

medio de una discretización uniforme del dominio O en elementos triangulares y la función conjunto de nivel ϕ_h describe la frontera inicial del tumor.

Entrada: $\phi_h, \Delta t, t_{max}$

Salida : p_h, c_h, ϕ_h en tiempo t_{max}

```

1  $t \leftarrow 0.$ 
2 Mientras  $t \leq t_{max}$  hacer
3   Calcular  $\kappa_h$  una aproximación de la curvatura en  $\Omega_h^\Gamma$  por medio de la ecuación 61.
4   Calcular la concentración de nutrientes  $c_h$  por medio de la ecuación 55.
5   Calcular la presión intracelular  $p_h$  por medio de la ecuación 56.
6   Calcular  $V = (v_1, v_2)$  una aproximación de la velocidad de crecimiento tumoral en  $\Omega_h^\Gamma$  por medio
   de la ecuación 30.
7   Calcular  $S_h = (S_{h,1}, S_{h,2})$  la extensión de la velocidad  $V$  en el dominio fijo  $O$  por medio de la
   ecuación 59.
8   Calcular  $\phi_h$  en tiempo  $t + \Delta t$  por medio de la ecuación 63.
9    $t \leftarrow t + \Delta t$ 

```

Figura 8. Algoritmo para la simulación numérica de la evolución del crecimiento tumoral

CAPÍTULO IV

RESULTADOS NUMÉRICOS

El algoritmo mostrado en la Figura 8 es implementado con el software FreeFEM++ [31] que permite escribir la formulación variacional de los problemas que definen la concentración de nutrientes, la presión intracelular, la extensión de la velocidad y evolución de la función conjunto de nivel.

4.1. Aproximación de un problema elíptico en un dominio circular

En primer lugar analizamos la convergencia numérica de la solución del problema test

$$-\Delta u + u = f \text{ en } \Omega \quad u = \kappa \text{ en } \partial\Omega \quad (64)$$

que tiene solución exacta $u_{ex} = \frac{1}{R^3}(x^2 + y^2)$ cuando $\Omega = \{(x, y) : x^2 + y^2 < R^2\}$. $\kappa(x, y) = \frac{1}{R}$ y $f = \frac{1}{R^3}(x^2 + y^2 - 4)$.

Definimos $\phi = \sqrt{x^2 + y^2} - R$ y elegimos como dominio fijo $O =] - 8, 8[\times] - 8, 8[$, el cual es discretizado de manera uniforme con $n = 8(2^i)$ triángulos en la dirección horizontal y vertical para $i = 2, 3, 4, 5$

Las medidas del error son las siguientes:

$$\epsilon_{L^2} = \frac{\|u_h - u_{ex}\|_{0, \Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma}}{\|u_{ex}\|_{0, \Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma}}$$

$$\epsilon_{H^1} = \frac{|u_h - u_{ex}|_{1, \Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma}}{|u_{ex}|_{1, \Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma}}$$

Si asumimos que $\|u_h - u_{ex}\| \approx C\|u_{ex}\|h^\alpha$ para algún $C > 0$, entonces una gráfica log-log puede ayudar a visualizar un valor aproximado para α mediante la pendiente de la recta ajustada a los datos obtenidos, la cual será indicada en cada gráfica.

En las Figuras 9, 10, 11 se muestra la variación de ϵ_{L^2} y ϵ_{H^1} respecto a h cuando $k = 1, k = 2$ y $k = 3$ respectivamente y haciendo variar $l = k, k + 1, k + 2$. En todos los casos el orden de convergencia α estimado es $k + 1$ en la norma de L^2 y k para la seminorma de H^1 , es decir:

$$\|u_h - u_{ex}\|_{0, \Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma} \approx C\|u_{ex}\|_{0, \Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma}^{k+1}$$

$$|u_h - u_{ex}|_{1, \Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma} \approx C|u_{ex}|_{1, \Omega_h \setminus \Omega_h^\Gamma}^k$$

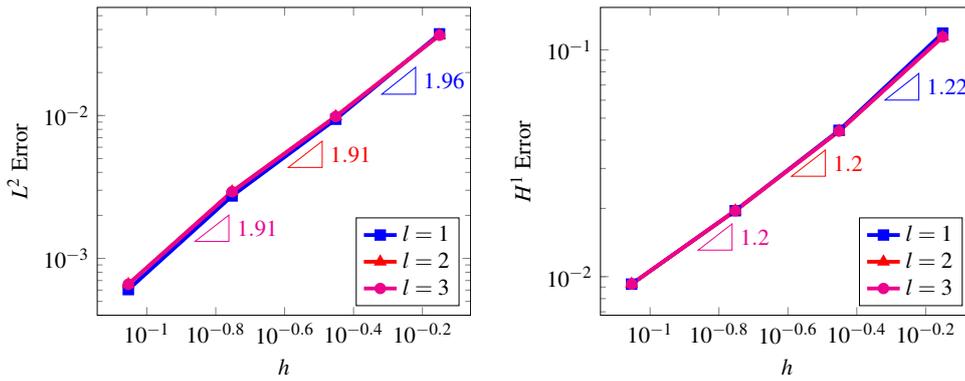


Figura 9. Estimación del orden de convergencia para la solución del problema mostrado en la ecuación 64 considerando $u_h \in V_h^{(1)}$, y ϕ_h de tipo \mathbb{P}_l .

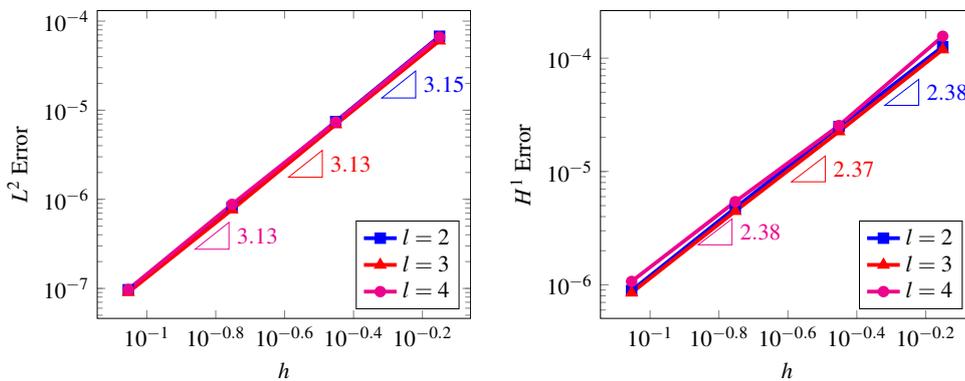


Figura 10. Estimación del orden de convergencia para la solución de la ecuación 64 considerando $u_h \in V_h^{(2)}$, y ϕ_h de tipo \mathbb{P}_l .

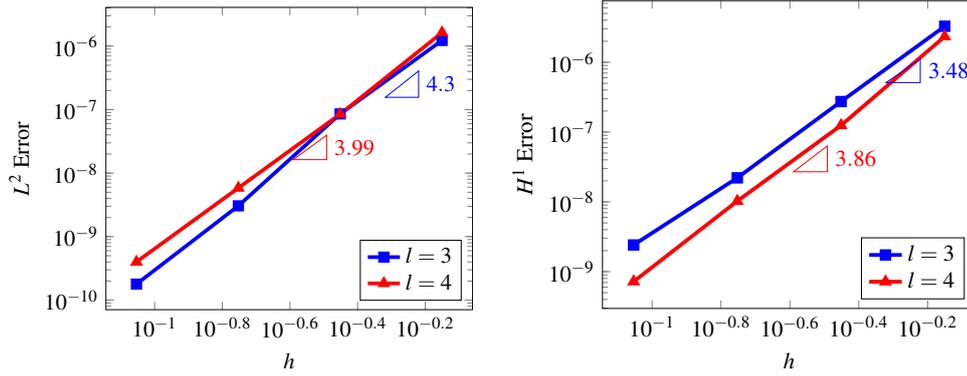


Figura 11. Estimación del orden de convergencia para la solución de la ecuación 64 considerando $u_h \in V_h^{(3)}$, y ϕ_h de tipo \mathbb{P}_l .

4.2. Aproximación de la curvatura para el caso de un tumor con frontera circular

Si consideramos que la curvatura de Γ_h puede aproximarse por la ecuación 61 entonces el orden de convergencia estimado es $k + 1$ en la norma de L^2 y k para la seminorma de H^1 , tal como se aprecia en la Figura 12.

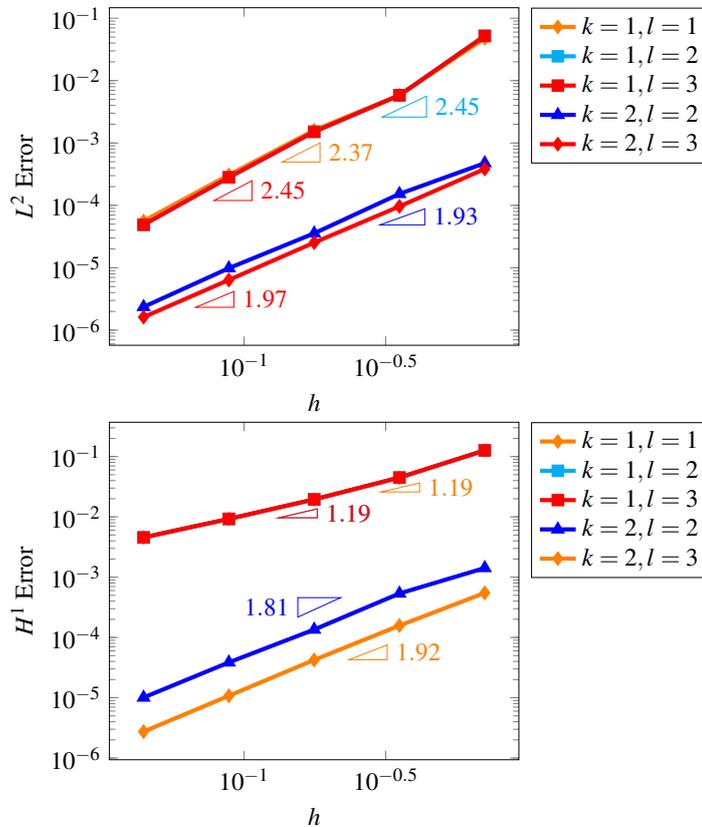


Figura 12. Estimación del orden de convergencia para la solución del problema 61 considerando $u_h \in V_h^{(k)}$, y ϕ_h consta de elementos de tipo \mathbb{P}_l .

4.3. Extensión de la velocidad definida sobre una interfase circular

Consideremos el problema de interfase circular propuesto en [20]: el dominio fijo es $\mathcal{O} = \langle -2, 2 \rangle^2 \setminus [-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}]^2$ y la función conjunto de nivel es $\phi(x, y) = \sqrt{x^2 + y^2} - 1$ de manera que la interfase Γ esta definida por $\{(x, y) : \phi(x, y) = 0\}$. Consideramos $u_0 : \Gamma \rightarrow \mathbb{R}$ tal que

$$u_0(x, y) = 1 - x^2 + y$$

Como la rectas que contienen al origen, con ángulo de inclinación θ son normales a la interfase entonces la extensión $u : \mathcal{O} \rightarrow \mathbb{R}$ debe satisfacer que

$$\begin{aligned} u(x, y) &= u_0(\cos \theta, \sen \theta) = 1 - \cos^2 \theta + \sen \theta \\ &= 1 - \frac{x^2}{x^2 + y^2} + \frac{y}{\sqrt{x^2 + y^2}} \\ &= y \left(\frac{y + \sqrt{x^2 + y^2}}{\sqrt{x^2 + y^2}} \right) \end{aligned}$$

Para estimar el orden de convergencia de la solución del problema 57 se utilizan $2n^2$ elementos tipo \mathbb{P}_k , con $n = 8 \cdot 2^i$ para $i = 2, 3, 4, 5$ y $h = 4\sqrt{2}/n$, los resultados se muestran en la Figura 13 considerando $k = 1, k = 2, k = 3$. Así el orden de convergencia estimado en la norma L^2 es $k + 1$ y en la norma H^1 es k .

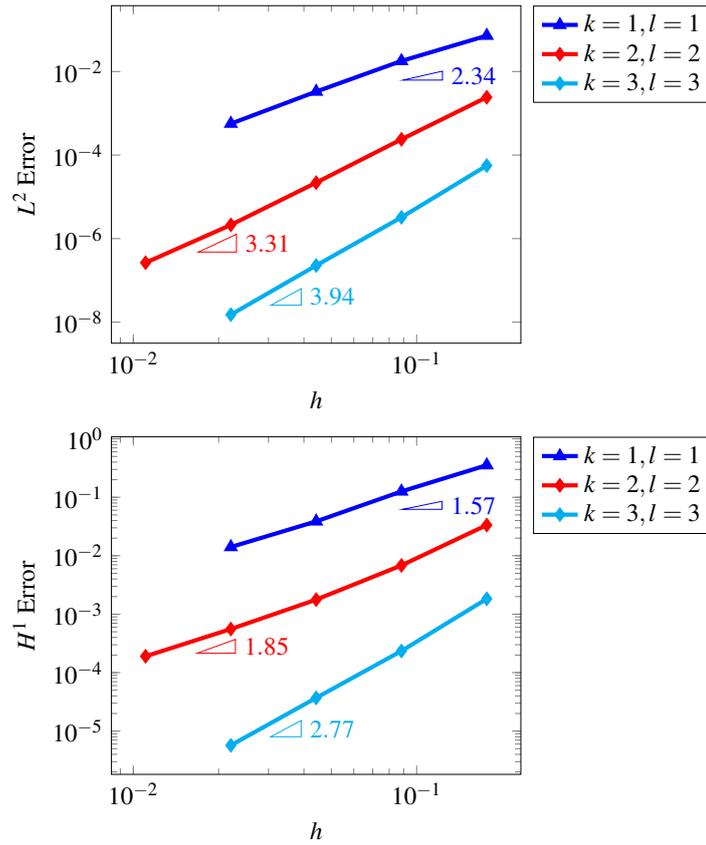


Figura 13. Estimación del orden de convergencia para la solución del problema 64 considerando $u_h \in V_h^{(k)}$, y ϕ_h de tipo \mathbb{P}_l .

A continuación se calcula la extensión de la velocidad considerando elementos \mathbb{P}_2 triangulares $h = 0.176777$ y $n = 32$, sobre un mallado uniforme del dominio fijo \mathcal{O} . Como se observa en la Figura 14 las curvas de nivel de la extensión de la velocidad son ortogonales a la interfase circular, de igual modo en la Figura 15 se muestra como el error $u - u_h$ se propaga a través de las curvas de nivel de la extensión de la velocidad.

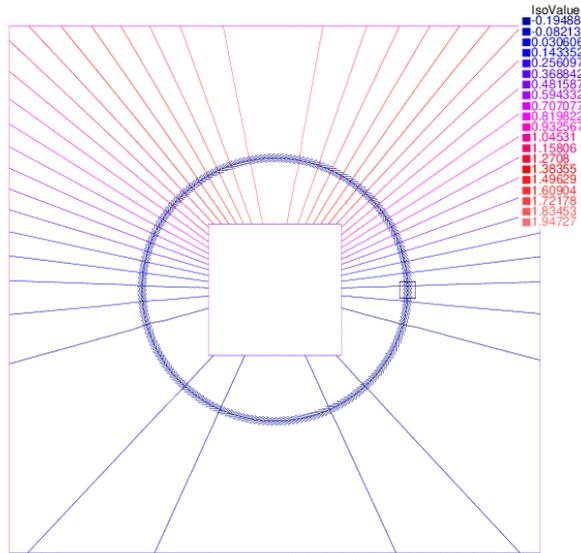


Figura 14. Curvas de nivel para la extensión de la velocidad en el caso de un interfase circular.

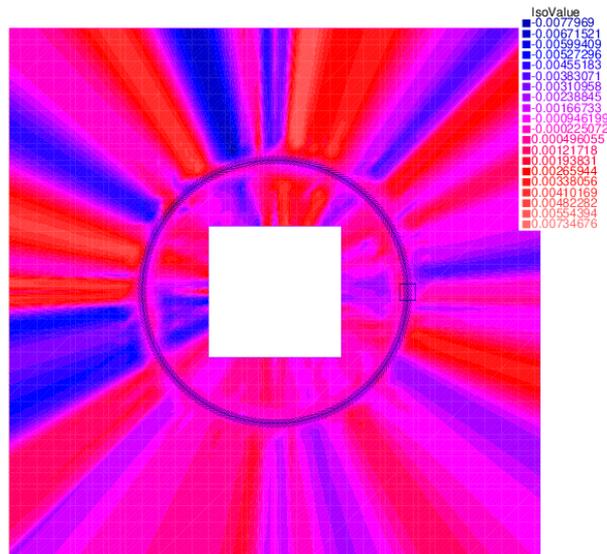


Figura 15. Error de la aproximación de la extensión: $u - u_h$ para $k = l = 2$ (elementos \mathbb{P}_2)

4.4. Extensión de la velocidad definida sobre una interfase no circular

Consideremos la función conjunto de nivel $\phi(x, y) = x + x|y|$ de modo que la interfase Γ corresponde con la recta vertical $x = 0$, y tenemos $u_0 : \Gamma \rightarrow \mathbb{R}$ una función que deseamos extender a una función $u : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ tal que $\Gamma \subset \Omega$ y $\Gamma \subset \Omega$. Para ello aplicamos el método de curvas características:

$$\partial_x \phi(x, y) = 1 + |y|, \text{ si } x, y \in \mathbb{R}$$

$$\partial_y \phi(x, y) = \begin{cases} x, & \text{si } x \in \mathbb{R}, y > 0 \\ -x, & \text{si } x \in \mathbb{R}, y < 0 \\ 0, & \text{si } x = 0, y = 0 \end{cases}$$

luego una curva característica α está definida por la ecuaciones

$$x'(t) = 1 + |y(t)|, \quad y'(t) = x$$

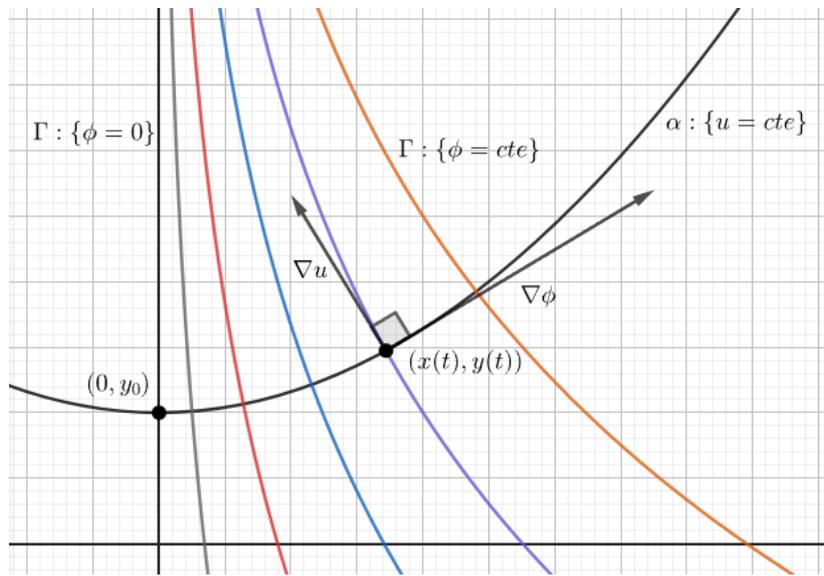


Figura 16. Curvas características para la extensión de la velocidad cuando la interfase coincide con el eje y .

Si $y_0 > 0$ entonces $y(t) > 0$, luego

$$\frac{dy}{dt} = \frac{dy}{dx} \frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dx} (1 + y) = x$$

integrando tenemos que

$$2y + y^2 = x^2 + C$$

y por la condición inicial $y(0) = y_0, x(0) = 0$

$$2y + y^2 = x^2 + 2y_0 + y_0^2$$

de donde

$$y_0 = \sqrt{(1+y)^2 - x^2} - 1$$

de igual manera para $y_0 < 0$

$$y_0 = 1 - \sqrt{(1-y)^2 - x^2}$$

y como en la curva característica el valor de u es constante, $u(x, y) = u(0, y_0) = u_0(y_0)$:

$$u(x, y) = \begin{cases} u_0(\sqrt{(1+y)^2 - x^2} - 1), & y > \sqrt{1+x^2} - 1 \\ u_0(1 - \sqrt{(1-y)^2 - x^2}), & y < 1 - \sqrt{1+x^2} \end{cases}$$

Lo cual quiere decir que en la región donde $1 + |y| < \sqrt{1+x^2}$ el problema está mal puesto y se tendrán resultados espurios al resolver la ecuación 59 con $\epsilon = 0$, dicha pérdida de regularidad se observa la Figura 18; sin embargo considerando la Proposición 2 con $\epsilon = 10^{-2}$ garantizamos la existencia de solución única para el problema de extensión, aunque ya no se tendrá la propagación de los valores de la interfase a través de las curvas de nivel tal como se observa en la Figura 17.

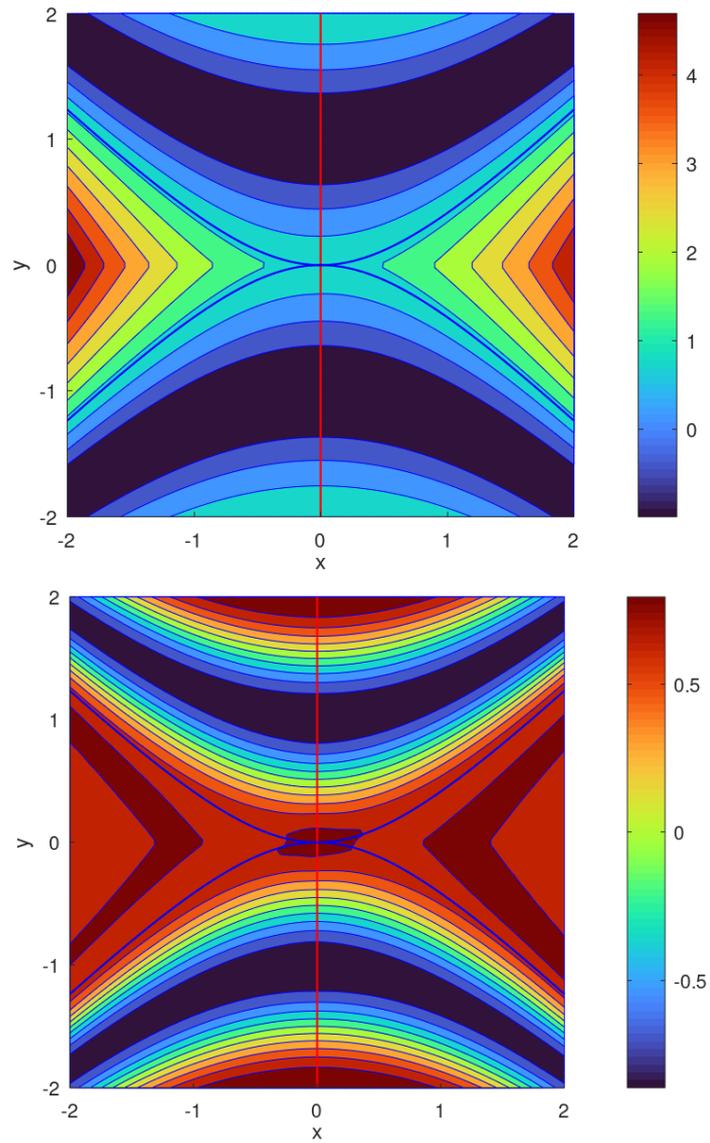


Figura 17. Curvas de nivel para la extensión de la velocidad. Arriba: solución con $\epsilon = 0$. Abajo: solución con $\epsilon = 10^{-2}$

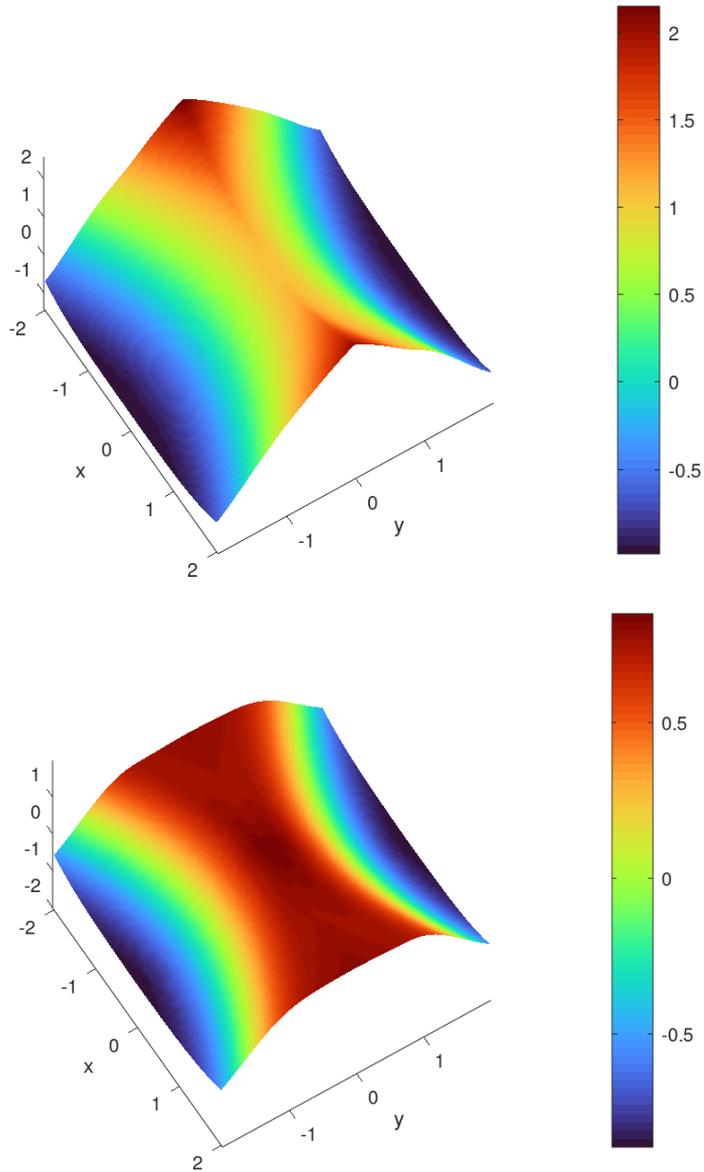


Figura 18. Vista tridimensional de la extensión de la velocidad. Arriba: solución con $\epsilon = 0$. Abajo: solución con $\epsilon = 10^{-2}$

4.5. Rotación de un dominio circular definido por una curva de nivel

Consideremos $\phi_0(x, y) = \sqrt{(x-1)^2 + y^2} - 1$ y el campo de velocidades $(v_1, v_2) = (y, -x)$, con dominio fijo $O =]-4, 4[^2$. La interfase $\Gamma(t)$ esta definida por $\{(x, y) : \phi(x, y, t) = 0\}$ de modo que la ecuación de evolución de la función conjunto de nivel es

$$\partial_t \phi + y\phi_x - x\phi_y = 0$$

Siguiendo el método de características, si $x(t), y(t)$ es tal que $\phi(x(t), y(t), t) = 0$ entonces

$$x'(t) = y(t) \quad y'(t) = -x(t)$$

por lo tanto se se satisface el siguiente sistema desacoplado de EDO's

$$\begin{aligned} x''(t) + x(t) &= 0 \\ y''(t) + y(t) &= 0 \end{aligned} \tag{65}$$

además

$$\frac{d}{dt}(x(t)^2 + y(t)^2) = 2(x'(t)x(t) + y'(t)y(t)) = 0$$

lo cual indica que las curvas características son circunferencias centradas en el origen de radio $r = \sqrt{x_0^2 + y_0^2}$.

Entonces la solución del sistema de EDO's (65) es

$$x(t) = x_0 \cos t - y_0 \sin t, \quad y(t) = x_0 \sin t + y_0 \cos t$$

Al aplicar el método de aproximación por características de Galerkin (63), considerando 2048 elementos triangulares \mathbb{P}_2 y $h = 0.353553$ obtenemos la evolución de la interfase para $t = 0, \frac{\pi}{2}, \pi, \frac{3\pi}{2}, 2\pi$, como se muestra en la Figura 19.

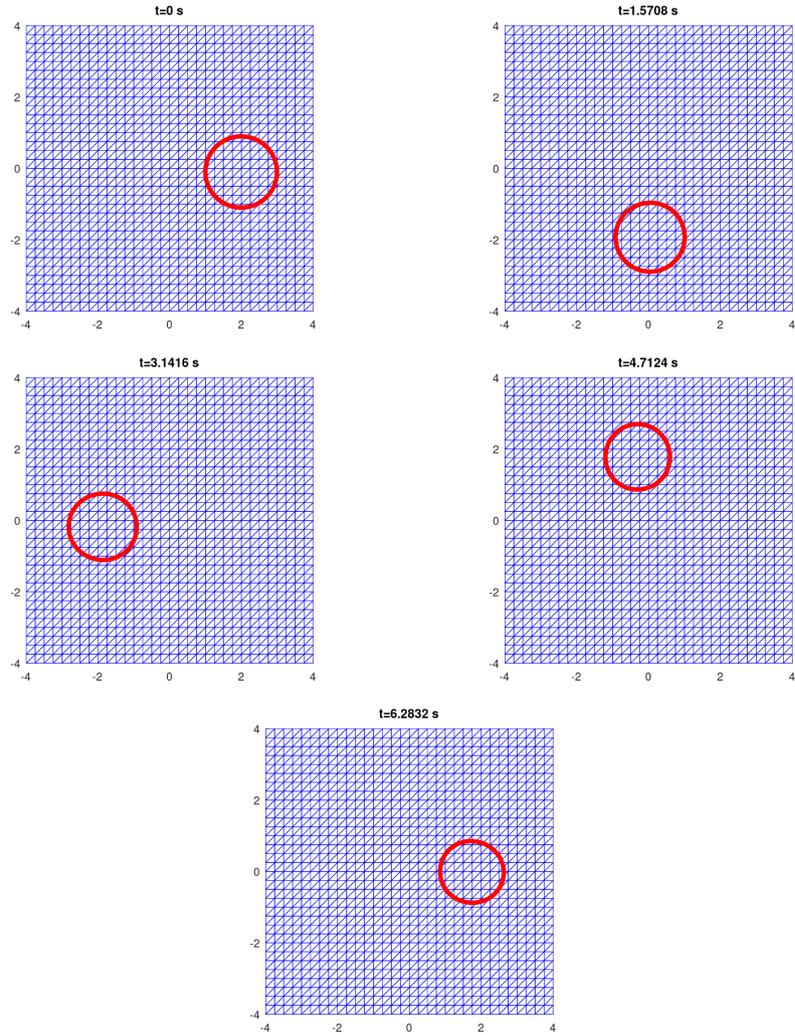


Figura 19. Evolución de la interfase circular $\Gamma(t)$ si $\Gamma(0) := \{(x, y) : \phi_0(x, y) = 0\}$

4.6. Solución exacta del crecimiento tumoral con simetría radial

En este caso simulamos la evolución del crecimiento de un tumor con frontera inicial circular en etapa de baja vascularización y que por lo tanto se acerca a la solución estacionaria con radio R_∞ dado por la ecuación 36. Escogemos los parámetros $R(t = 0) = 4$, $A = 1/2$, $G = 20$, de modo que

$$2.8284 \approx \sqrt{8} < R_\infty < 4$$

Los valores mostrados en el cuadro 1 son calculados al resolver numéricamente la ecuación 35 por medio del método de Adams predictor-corrector implementado por la librería LSODE

parte de ODEPACK ¹ [32].

Tabla 1

Velocidad de crecimiento en la frontera de un tumor con simetría circular de radio R .

t	$V(t)$	$R(t)$
0	-2.7295	4.0000
0.1000	-1.7979	3.7771
0.2000	-1.1957	3.6295
0.3000	-0.8010	3.5310
0.4000	-0.5395	3.4649
0.5000	-0.3648	3.4203
0.6000	-0.2473	3.3900
0.7000	-0.1680	3.3695
0.8000	-0.1142	3.3556
0.9000	-0.0778	3.3461
1.0000	-0.0530	3.3397

En las Figuras 20-21 se muestra el comportamiento del radio del tumor así como la velocidad en la frontera, y se observa que se estabilizan alrededor de la solución estacionaria asociada a R_∞ .

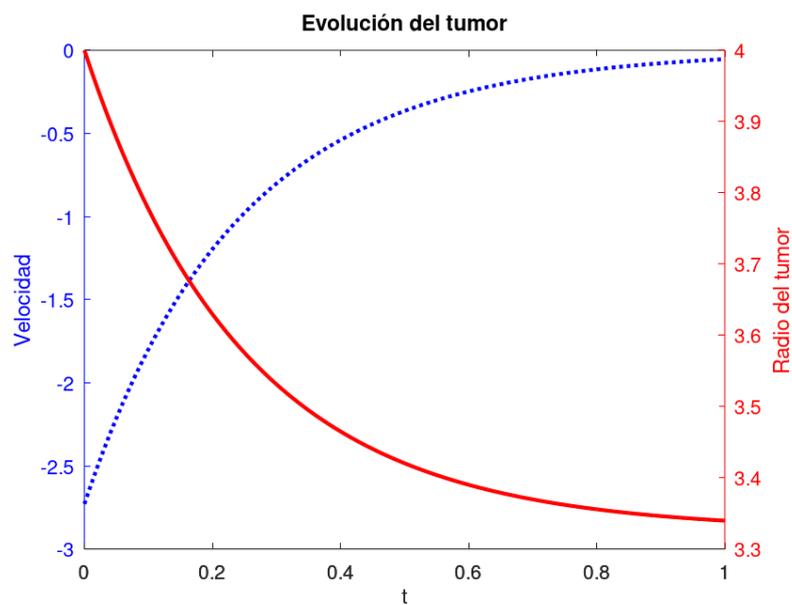


Figura 20. Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $R_0 = 4$, $A = 0.5$, $G = 20$.

¹<https://computing.llnl.gov/projects/odepack>

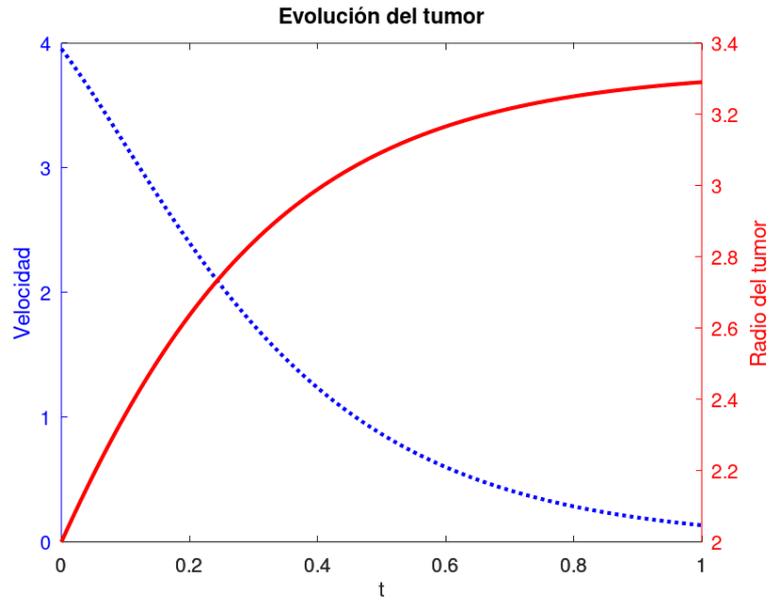


Figura 21. Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $R_0 = 2$, $A = 0.5$, $G = 20$

En el caso que $A \geq 1$ y $G > 0$ tenemos que

$$-\frac{A}{2} < \frac{1}{w_0} - \frac{A}{2} < \frac{1-A}{2} \leq 0 \implies V < 0$$

por lo que R es decreciente, y el tumor tiende a extinguirse como se aprecia en la Figura 22.

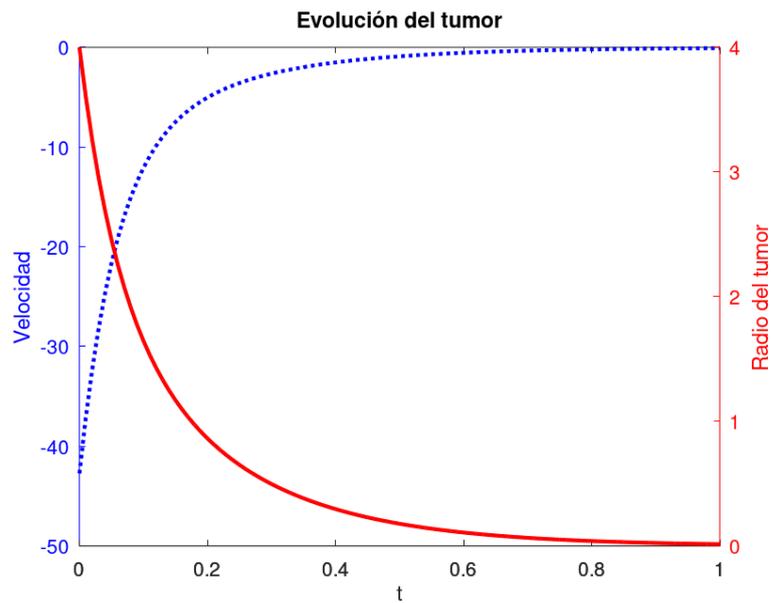


Figura 22. Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $A = 1.5$, $G = 20$

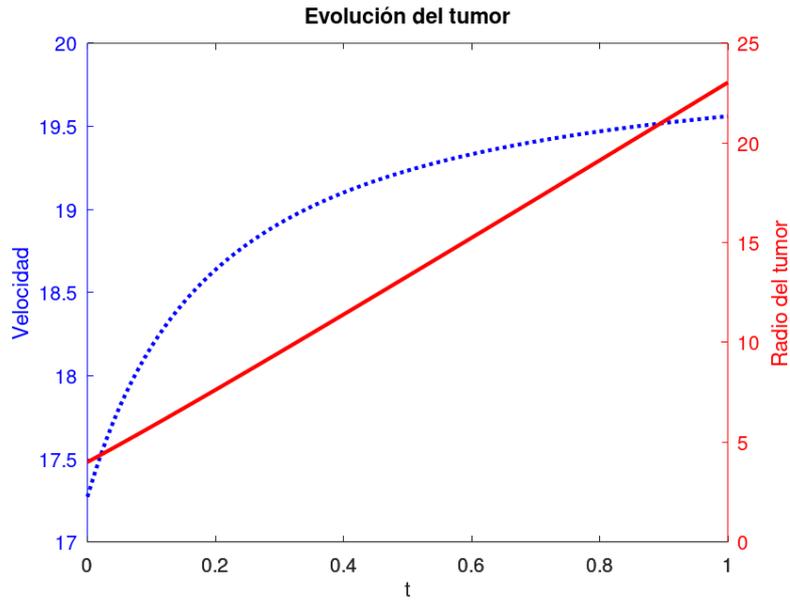


Figura 23. Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $R_0 = 4$, $A = 0.0$, $G = 20$

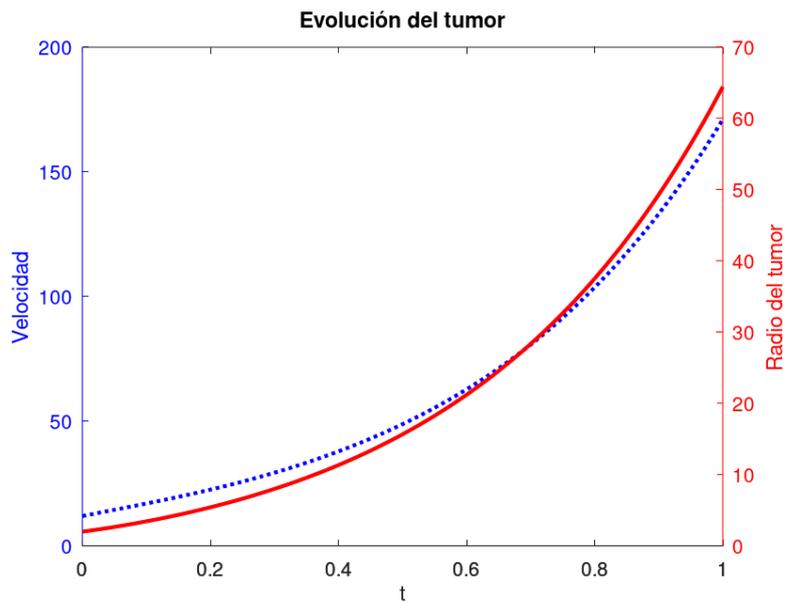


Figura 24. Solución numérica de la ecuación 35 con los parámetros $R_0 = 2$, $A = -0.5$, $G = 10$

4.7. Experimentos numéricos para el crecimiento de un tumor no circular

En las Figuras 25-26 los valores que identifican el régimen de baja vascularidad son $G = 20$, $A = 0.5$ y la frontera inicial del tumor está dada por la curva polar

$$r = 2.1 + 0.5 \cos(2\theta) \quad (66)$$

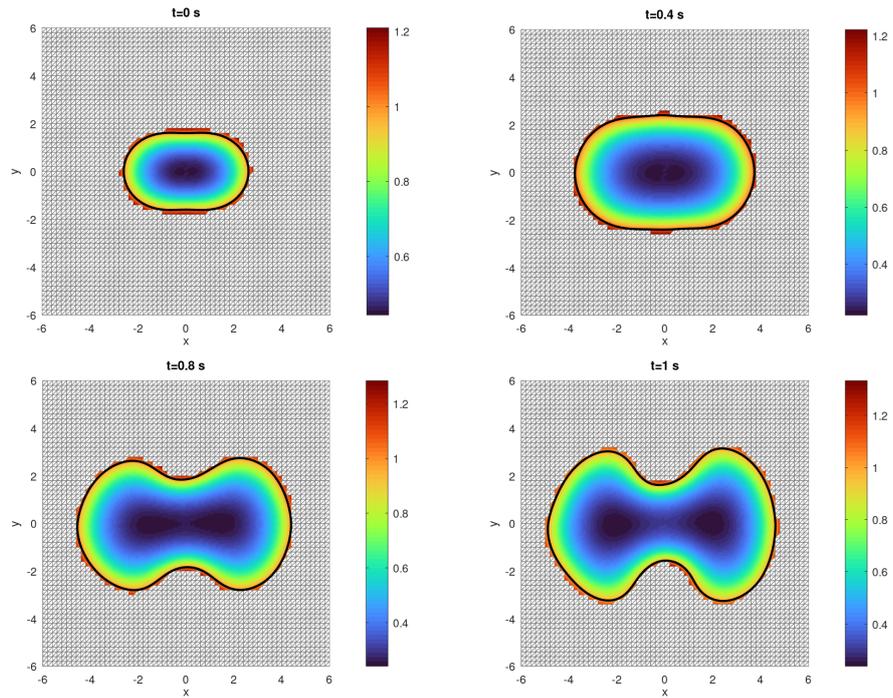


Figura 25. Evolución de la concentración de nutrientes al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 66, $A = 0.5$, $G = 20$

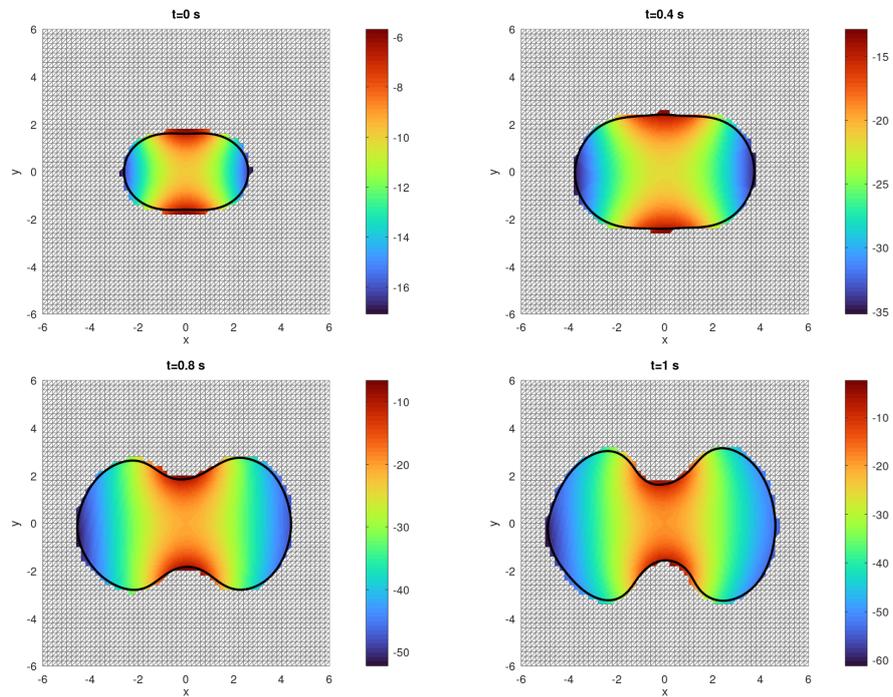


Figura 26. Evolución de la presión al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 66, $A = 0.5$, $G = 20$

En las Figuras 27-28 los valores que identifican el régimen de alta vascularización

son $G = -5$, $A = 0.8$ y la frontera inicial del tumor está dada por la curva polar

$$r = 2 + 0.24 \cos(2\theta) + 0.2 \sin(2\theta) + 0.12 \cos(3\theta) + 0.1 \sin(3\theta) + 0.08 \cos(5\theta) + 0.14 \sin(6\theta) \quad (67)$$

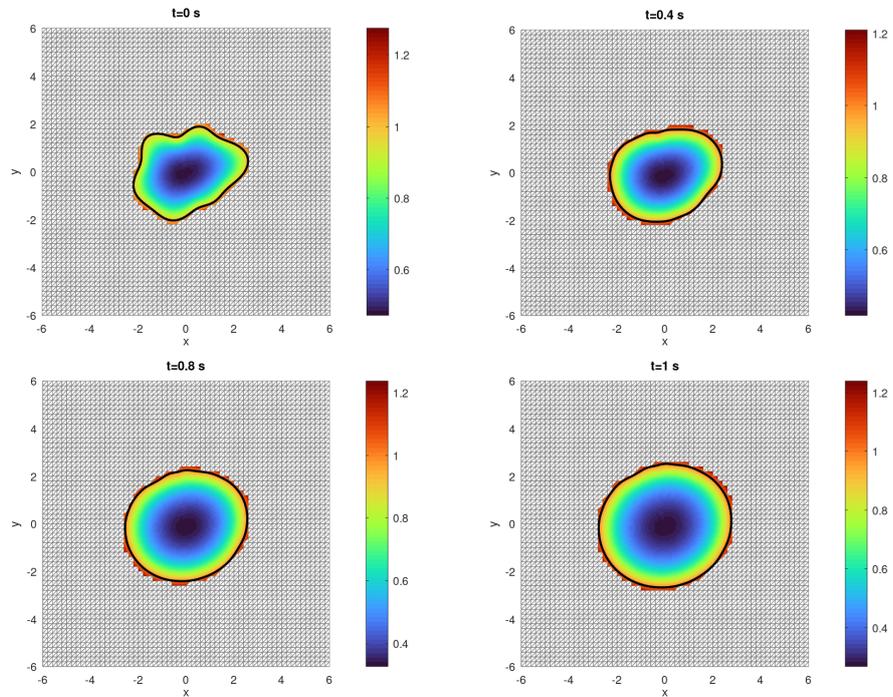


Figura 27. Evolución de la concentración de nutrientes al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 67, $A = 0.8$, $G = -5$

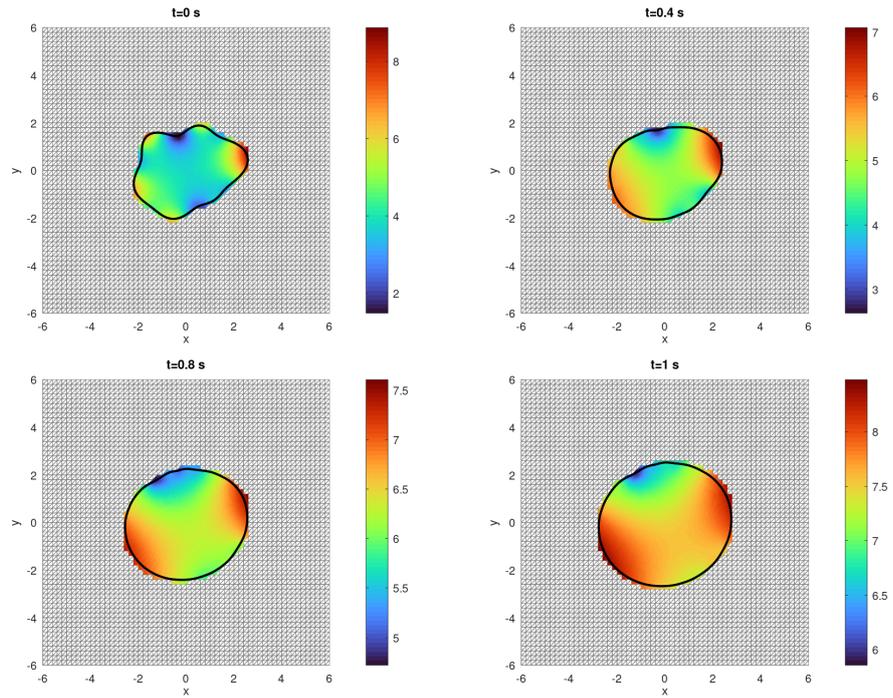


Figura 28. Evolución de la presión al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 67, $A = 0.8$, $G = -5$

En las Figuras 29-30 se observa el decrecimiento de un tumor con régimen de alta vascularización identificado por $G = -5$, $A = 0.2$. y la frontera inicial del tumor está dada por la curva polar

$$r = 2 + 0.24 \cos(2\theta) + 0.2 \sin(2\theta) + 0.12 \cos(3\theta) + 0.1 \sin(3\theta) \quad (68)$$

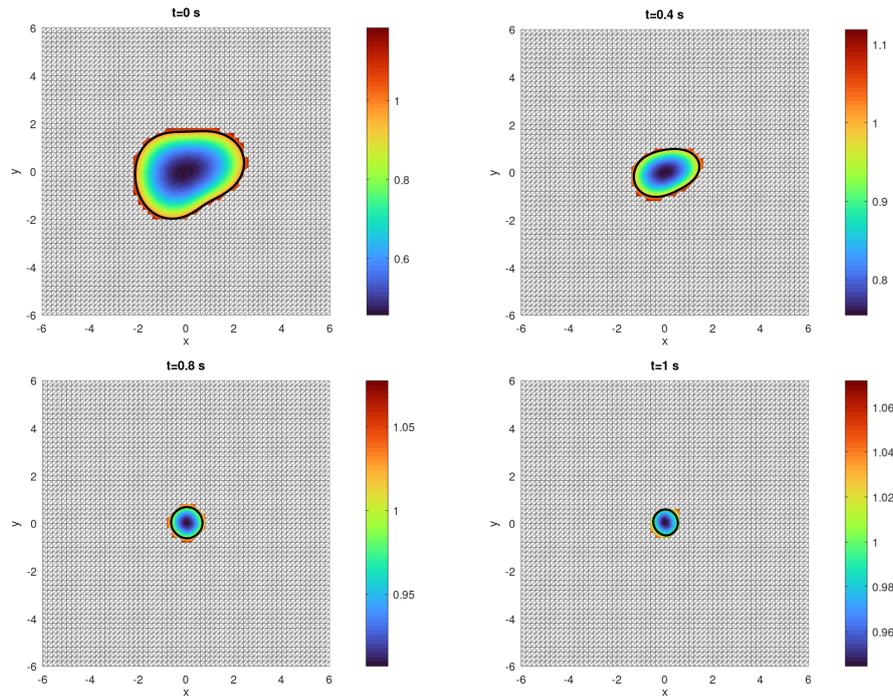


Figura 29. Evolución de la concentración de nutrientes al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 68, $A = 0.2$, $G = -5$

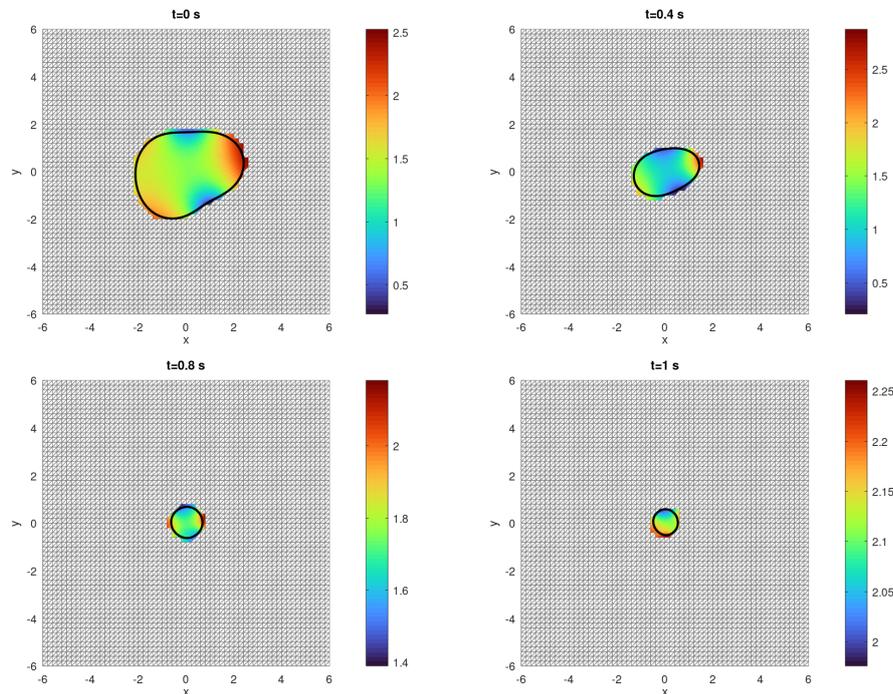


Figura 30. Evolución de la presión al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 68, $A = 0.2$, $G = -5$

En las Figuras 31-32 se observa el crecimiento de un tumor con régimen de alta vascularización identificado por $G = -5$, $A = 0.8$. y la frontera inicial del tumor está dada

por la curva polar mostrada en la ecuación 68.

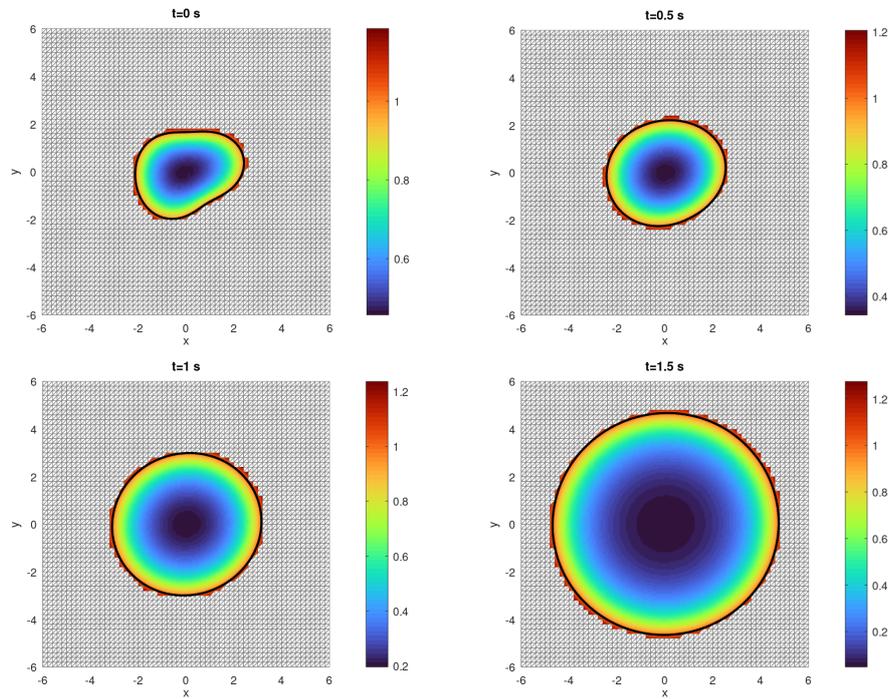


Figura 31. Evolución de la concentración de nutrientes al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 68, $A = 0.8$, $G = -5$

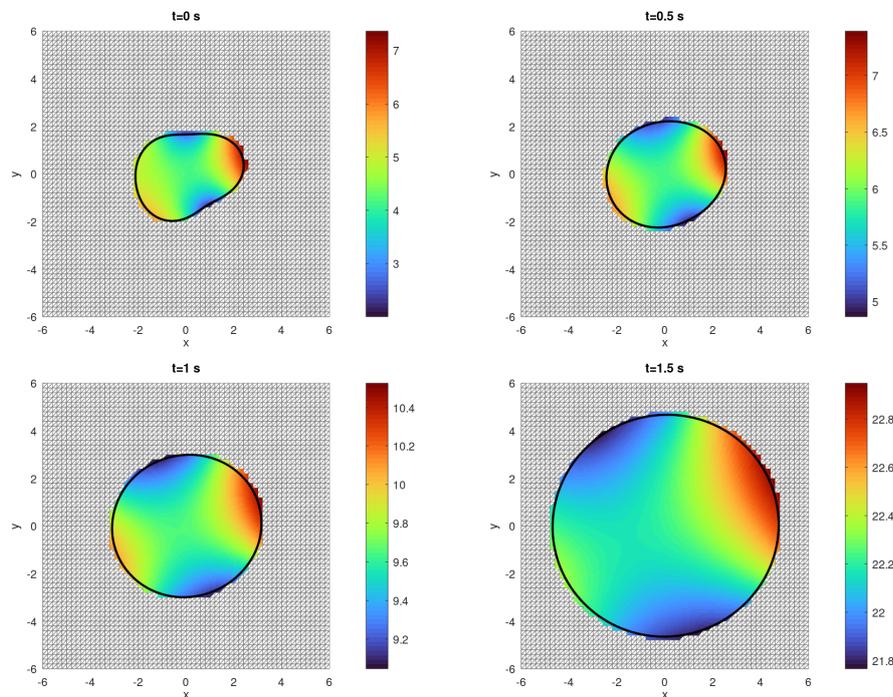


Figura 32. Evolución de la presión al interior del tumor de frontera inicial dada por la ecuación 68, $A = 0.8$, $G = -5$

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

5.1. Conclusiones

- Se ha demostrado la existencia y unicidad de la solución numérica del problema de la concentración de nutrientes al interior de un tumor con frontera determinada por una función conjunto de nivel.
- Se ha demostrado la existencia y unicidad de la solución numérica del problema de la presión intracelular en un tumor con frontera determinada por una función conjunto de nivel.
- Se ha encontrado una extensión desde una curva de nivel a un dominio rectangular de la velocidad de crecimiento tumoral mediante una aproximación por elementos finitos.
- Se ha implementado un algoritmo para la evolución del crecimiento tumoral por medio del método de elementos finitos definidos sobre un dominio rectangular.
- Se ha realizado la simulación numérica del crecimiento tumoral para diferentes fronteras y niveles de vascularización, y los resultados obtenidos concuerdan con los comportamientos registrados en la literatura: crecimiento acelerado del tumor, estabilización alrededor de una solución estacionario o la extinción del tumor.

5.2. Recomendaciones

- Es preciso desarrollar el análisis teórico del error que valide las experiencias numéricas presentadas en este trabajo.

- Es posible resolver la ecuación de evolución en una región muy próxima a la frontera libre pues solo interesa el comportamiento de una curva de nivel y no es necesario resolver sobre todo el dominio rectangular, este enfoque se conoce en la literatura como *narrow band level set method*.
- Es importante que la función conjunto de nivel ϕ conserve la propiedad de distancia dirigida en una región próxima a la frontera libre Γ mediante algún proceso de reinicialización que controle el valor de $\|\nabla\phi\|$.
- Es necesario considerar el proceso de necrosis, es decir si la concentración de nutrientes cae por debajo de un umbral dado entonces las células de tumor mueren, esto da lugar a problemas de Poisson con término fuente.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] I. Mantilla Nuñez and L. Roca Galindo, “Estudio numérico de la solución para el problema del dique,” *TECNIA*, vol. 13, no. 1, pp. 63–70, 6 2003. [Online]. Available: <http://revistas.uni.edu.pe/index.php/tecnica/article/view/485>
- [2] L. Revilla Tafur, “Situación del cáncer en el Perú, 2021,” Teleconferencia, 6 2021. [Online]. Available: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE252021/03.pdf>
- [3] “Cancer tomorrow,” https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?types=1&sexes=0&mode=population&group_populations=0&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=39&populations=604&bar_mode=grouped, visitado: 2023-08-25.
- [4] P. Macklin, S. McDougall, A. R. Anderson, M. A. Chaplain, V. Cristini, and J. Lowengrub, “Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth,” *Journal of mathematical biology*, vol. 58, no. 4, pp. 765–798, 2009.
- [5] R. Interian, R. Rodríguez-Ramos, F. Valdés-Ravelo, A. Ramírez-Torres, C. Ribeiro, and A. Conci, “Tumor growth modelling by cellular automata,” *Mathematics and Mechanics of Complex Systems*, vol. 5, no. 3, pp. 239–259, 2017.
- [6] I. Mantilla, L. Roca, and L. Paredes, “Simulación numérica de la evolución de la frontera de un tumor mediante curvas de nivel y elementos finitos,” *REVCUNI*, vol. 13, no. 1, pp. 28–32, 2010. [Online]. Available: <http://www.revistas.uni.edu.pe/index.php/revciuni/article/view/905>
- [7] A. T. Dinh, “Finite element methods for nonlinear interface problems. application to a biofilm growth model,” Ph.D. dissertation, Université Sorbonne Paris Cité, 2018.

- [8] P. Macklin and J. Lowengrub, “Evolving interfaces via gradients of geometry-dependent interior poisson problems: application to tumor growth,” *Journal of Computational Physics*, vol. 203, no. 1, pp. 191–220, 2005.
- [9] M. C. Calzada, G. Camacho, E. Fernández-Cara, and M. Marín, “Fictitious domains and level sets for moving boundary problems. applications to the numerical simulation of tumor growth,” *Journal of Computational Physics*, vol. 230, no. 4, pp. 1335–1358, 2011.
- [10] T. Hang, Y. Zhai, Z. Zhou, and W. Zhao, “Conservative characteristic finite difference method based on eno and weno interpolation for 2d convection–diffusion equations,” *Computational and Applied Mathematics*, vol. 40, pp. 1–21, 2021.
- [11] J. P. Shopples, “An interface-fitted finite element based level set method: algorithm, implementation, analysis and applications,” Ph.D. dissertation, UC San Diego, 2009.
- [12] E. Olsson and G. Kreiss, “A conservative level set method for two phase flow,” *Journal of computational physics*, vol. 210, no. 1, pp. 225–246, 2005.
- [13] S. Claus and P. Kerfriden, “A cutfem method for two-phase flow problems,” *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 348, pp. 185–206, 2019.
- [14] M. Duprez and A. Lozinski, “ ϕ -fem: A finite element method on domains defined by level-sets,” *SIAM Journal on Numerical Analysis*, vol. 58, no. 2, pp. 1008–1028, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1137/19M1248947>
- [15] S. Cotin, M. Duprez, V. Lleras, A. Lozinski, and K. Vuillemot, “phi-fem: an efficient simulation tool using simple meshes for problems in structure mechanics and heat transfer,” 2021.
- [16] H. Brezis and H. Brézis, *Functional analysis, Sobolev spaces and partial differential equations*. Springer, 2011, vol. 2.
- [17] W. Han and K. E. Atkinson, *Theoretical numerical analysis: A functional analysis framework*. Springer, 2009.

- [18] V. Cristini, H. B. Frieboes, X. Li, J. S. Lowengrub, P. Macklin, S. Sanga, S. M. Wise, and X. Zheng, “Nonlinear modeling and simulation of tumor growth,” in *Selected topics in cancer modeling*. Springer, 2008, pp. 1–69.
- [19] M. C. Delfour and J.-P. Zolésio, “Shape analysis via oriented distance functions,” *Journal of functional analysis*, vol. 123, no. 1, pp. 129–201, 1994.
- [20] T. Utz and F. Kummer, “A high-order discontinuous galerkin method for extension problems,” *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, vol. 86, no. 8, pp. 509–518, 2018.
- [21] I. S. Gradshteyn and I. M. Ryzhik, *Table of integrals, series, and products*. Academic press, 2014.
- [22] H. C. Simpson and S. J. Spector, “Some monotonicity results for ratios of modified bessel functions,” *Quarterly of Applied Mathematics*, vol. 42, no. 1, pp. 95–98, 1984.
- [23] N. Garofalo, “Two classical properties of the bessel quotient $iv + 1/iv$ and their implications in pde’s, advances in harmonic analysis and partial differential equations,” *Contemp. Math*, vol. 748, pp. 57–98, 2020.
- [24] Z.-H. Yang and S.-Z. Zheng, “Sharp bounds for the ratio of modified bessel functions,” *Mediterranean Journal of Mathematics*, vol. 14, no. 4, pp. 1–22, 2017.
- [25] C. S. Hoguea, B. T. Murray, and J. A. Sethian, “Computational modeling of solid tumor evolution via a general cartesian mesh/level set method,” *Fluid Dyn. Mater. Processing*, vol. 1, pp. 1–37, 2005.
- [26] A. Ern and J.-L. Guermond, *Finite Elements II*. Springer, 2021.
- [27] E. Burman, “Ghost penalty,” *Comptes Rendus Mathématique*, vol. 348, no. 21-22, pp. 1217–1220, 2010.
- [28] A. Lozinski, “Cutfem without cutting the mesh cells: A new way to impose dirichlet and neumann boundary conditions on unfitted meshes,” *Computer Methods in*

Applied Mechanics and Engineering, vol. 356, pp. 75–100, 2019. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045782519304049>

- [29] M. Duprez, V. Lleras, and A. Lozinski, “A new ϕ -fem approach for problems with natural boundary conditions,” *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, vol. n/a, no. n/a, 2022. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/num.22878>
- [30] D. A. Di Pietro and A. Ern, *Mathematical aspects of discontinuous Galerkin methods*. Springer Science & Business Media, 2011, vol. 69.
- [31] F. Hecht, “New development in freefem++,” *J. Numer. Math.*, vol. 20, no. 3-4, pp. 251–265, 2012. [Online]. Available: <https://freefem.org/>
- [32] K. Radhakrishnan and A. C. Hindmarsh, “Description and use of lsode, the livermore solver for ordinary differential equations,” National Aeronautics and Space Administration, Tech. Rep., 1993.