

Comparación de estrategias de control predictivo estocástico no lineal aplicadas a la quimioterapia

Andrés Hernández-Rivera^a, Pablo Velarde^{b,*}, Ascensión Zafra-Cabeza^a, José M. Maestre^a

^aDepartamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Sevilla (España).

^bDepartamento de Ingeniería, Universidad Loyola Andalucía (España).

To cite this article: Hernández-Rivera, A., Velarde, P., Zafra-Cabeza, A., Maestre, J. M. 2025. Comparison of Stochastic Non-linear Model Predictive Control Strategies for Chemotherapy. Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial 22, 156-162. <https://doi.org/10.4995/riai.2025.21950>

Resumen

El modelado matemático de sistemas biomédicos puede ayudar a los profesionales oncológicos a diseñar ciclos de administración de fármacos más seguros y eficaces. Para lograr este objetivo, en el proceso de toma de decisiones se utiliza el modelo matemático del crecimiento tumoral y el impacto de la quimioterapia. Sin embargo, los sistemas biomédicos son propensos a un alto grado de incertidumbre, no sólo por los errores de medición, sino también por la dinámica del sistema no modelada y la variabilidad entre pacientes. Para abordar este problema, se han aplicado restricciones probabilísticas al control del proceso de administración de fármacos, haciéndolo más robusto frente a perturbaciones. Este trabajo compara una versión no lineal y otra linealizada de las formulaciones estocásticas del control predictivo basado en modelo. Ambos algoritmos mejoran la eficacia y la seguridad del tratamiento, con diferencias en cuanto a conservadurismo y coste computacional.

Palabras clave: Control predictivo, Control óptimo estocástico, Farmacocinética y administración de fármacos, Control predictivo no lineal

Comparison of Stochastic Non-linear Model Predictive Control Strategies for Chemotherapy.

Abstract

Mathematical models of biomedical systems can help practitioners design safer and more effective drug administration cycles. To achieve this goal, the mathematical model of tumoral growth and the impact of chemotherapy are used in the decision-making process. However, biomedical systems are prone to a high degree of uncertainty, not only from measurement errors but also from unmodeled dynamics of the system and interpatient variability. To address this issue, probabilistic constraints have been applied to the control of the drug administration process, making it more robust against disturbances. This work compares a non-linear and a linearized version of the stochastic formulations of the model predictive control. Both algorithms enhance treatment efficacy and safety, with differences in conservativeness and computational cost.

Keywords: Predictive control, Stochastic optimal control, Pharmacokinetics and drug delivery, Nonlinear predictive control

1. Introducción

El cáncer es una enfermedad con una tasa de incidencia creciente en todo el mundo y con una posible repercusión humana, económica y social cada vez más grave. Este hecho evidencia la necesidad de abordar el tratamiento de la enfermedad desde un punto de vista multidisciplinar, que permita complementar

las estrategias y conocimientos de distintas ramas de la investigación.

Dentro de sus posibles tratamientos, la quimioterapia es una de las principales estrategias para tratarlo (Gustafson and Bailey, 2019), si bien su uso tradicional sigue empleando dosis mayormente constantes a frecuencias fijas (Knezevic and Clarke,

*Autor para correspondencia: pavelarde@uloyola.es

Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

2020). Es por ello que el uso de herramientas de ingeniería de control en la toma de decisiones ha ido incrementando en los últimos años para lograr una mejora en la seguridad y eficiencia de este tratamiento. Por ejemplo, Panjwani et al. (2019) desarrolló un esquema de control PID en cascada con dos grados de libertad para el control de la concentración de fármaco y la regulación del nivel de toxicidad en un ciclo quimioterapéutico. Otro ejemplo interesante es el de Rokhforoz et al. (2017), que implementó un control robusto adaptativo de la quimioterapia. Adicionalmente, existen ejemplos del uso de controladores LQR aplicados al diseño de tratamientos oncológicos. En este contexto, el trabajo de Liliopoulos and Stavrakakis (2021) emplea dicho esquema de control para el cálculo de la dosis de quimioterapia, de forma que se logra reducir el tamaño del tumor mientras se restringen los niveles de toxicidad del medicamento. Otro ejemplo a destacar es el trabajo de Khalili and Vatankhah (2019), donde se emplea un controlador LQR para calcular las dosis de un ciclo conjunto de quimioterapia y antiangiogénicos.

El Control Predictivo Basado en Modelos (MPC, por su siglas en inglés) es una estrategia de control ampliamente utilizada en distintas aplicaciones, incluida la biomédica, debido a su capacidad para manejar restricciones explícitas en las variables manipuladas, estados y salidas de un sistema, además de su flexibilidad y capacidad para manejar no linealidades, retardos, por mencionar algunas características (Maciejowski, 2002). Particularmente, la quimioterapia se trata de un proceso complejo de modelar debido a la cantidad de variables a manejar (Malinzi et al., 2021), muchas de las cuales no pueden ser medidas o presentan un carácter fuertemente estocástico. Las formulaciones clásicas del MPC, aunque hayan sido utilizadas en algunos de los primeros estudios entorno a la automatización de este tratamiento (Florian Jr et al., 2004; Parihar et al., 2022), no suelen tener en cuenta dicho comportamiento no determinista, lo que puede conllevar serios problemas de cara a su uso clínico. El uso de controladores predictivos estocásticos (SMPC) permiten abordar esta problemática, ya que tienen en cuenta las incertidumbres asociadas a este tipo de sistema (Mesbah, 2016; Sharpe and Dobrovolsky, 2021). Algunos ejemplos adicionales del uso de estas técnicas en el tratamiento del cáncer incluyen estudios como los de Paluszczyszyn et al. (2013) y Bumroongsri and Kheawhom (2015), donde se emplean controladores predictivos para optimizar la administración de fármacos. Dentro de los SMPC, destaca el uso de las restricciones probabilísticas (CC-MPC, por sus siglas en inglés). Esta técnica se basa en la transformación de las restricciones probabilísticas del sistema en su equivalente determinista, dada una distribución de probabilidad conocida (Velarde et al., 2017).

Otro aspecto importante a ser considerado en la aplicación de técnicas de ingeniería de control en el tratamiento del cáncer y la quimioterapia es el fuerte carácter no lineal de este tipo de sistemas (Ghaffari Laleh et al., 2022). Para hacer frente a este hecho es conveniente la formulación de algoritmos que combinen el tratamiento estocástico de las variables del sistema con su no linealidad, lo cual resulta en el uso del NMPC con restricciones probabilísticas (CC-NMPC). Este trabajo desarrolla el uso de dicha técnica para diseñar un ciclo de administración de quimioterapia que sea efectivo y seguro. Adicionalmente, se ha desarrollado otra estrategia en la que el modelo matemático

del sistema es linealizado en cada punto de operación, lo cual permite emplear una estrategia de control utilizando una formulación lineal del SMPC (*Sequential Quadratic Programming* CC-MPC o SQP CC-MPC).

Por un lado, el SQP CC-MPC antes mencionado facilita la implementación de un control predictivo lineal debido a la linealización del modelo en cada punto de operación. Esta técnica asegura propiedades ampliamente estudiadas de estabilidad y convergencia, esenciales para aplicaciones en tiempo real donde la eficiencia computacional es crítica (Mesbah, 2016). Por otro lado, el CC-NMPC es especialmente adecuado para sistemas con no linealidades significativas, como es el caso del crecimiento tumoral y la administración de fármacos. La capacidad de este algoritmo para manejar estas no linealidades permite una mejor representación del comportamiento real del sistema. Además, al incorporar restricciones probabilísticas, el CC-NMPC mejora la robustez del tratamiento frente a las incertidumbres inherentes al sistema, tales como variaciones interindividuales y errores de medición (Mayne et al., 2000). La selección de estos dos algoritmos y su comparativa se ha llevado a cabo por sus características complementarias y su relevancia en el control predictivo de tratamientos de quimioterapia. Esta comparación permite, además, evaluar integralmente la eficacia y la seguridad de los tratamientos propuestos bajo diferentes perspectivas de formulación de ambos controladores.

Este artículo constituye, por tanto, una continuación al trabajo desarrollado previamente por los autores en (Hernández-Rivera et al., 2023a) y (Hernández-Rivera et al., 2023b), utilizando el modelo matemático desarrollado por Chen et al. (2012). Una de las principales diferencias es la aplicación tanto del SQP CC-MPC como del CC-NMPC, lo cual permite una adecuada comparación entre el comportamiento, eficacia y seguridad de los ciclos de quimioterapia desarrollados por ambas técnicas. El principal objetivo que se busca es comprobar las bondades de estas formulaciones de cara a su uso como *aid – tools* para el desarrollo de la práctica oncológica, resultando en un tratamiento más efectivo y seguro.

El resto del documento está organizado de la siguiente manera. La Sección 2 presenta el modelo matemático del crecimiento tumoral, la farmacocinética del medicamento y los efectos secundarios (Chen et al., 2012); la Sección 3 formula los controladores que se aplicarán al sistema (CC-NMPC y SQP CC-MPC). La Sección 4 muestra los resultados obtenidos y, por último, en la Sección 5 se establecen una serie de conclusiones y líneas futuras de investigación.

2. Modelo matemático

El modelo matemático que ha sido empleado en este documento está basado en el trabajo de Chen et al. (2012) y cuyos parámetros se muestran en la Tabla 1. Este modelo refleja la evolución del crecimiento tumoral en ratones comunes y la farmacocinética del medicamento utilizado, Tamoxifeno (TM). Cabe recalcar que la administración de un tratamiento de quimioterapia tiene una serie de efectos secundarios no deseados, destacando el deterioro del sistema inmunitario.

En primer lugar, el crecimiento tumoral se ha dividido en tres estados en este modelo: X_g representa el volumen de células tumorales en estado de quiescencia (Bumroongsri and

Kheawhom, 2015) y de crecimiento; X_s es el volumen de células tumorales que realizan la síntesis del ADN y X_m representa el volumen de células que se encuentran realizando o preparando la mitosis.

$$\dot{X}_g(t) = -k_g X_g(t) \ln\left(\frac{\Theta}{N(t)}\right) + 2k_m X_m(t) \ln\left(\frac{\Theta}{N(t)}\right) - k_d X_g(t) \left(\frac{X_2}{V} + c \frac{X_3}{V}\right), \quad (1)$$

$$\dot{X}_s(t) = -k_s X_s(t) + k_g X_g(t) \ln\left(\frac{\Theta}{N(t)}\right), \quad (2)$$

$$\dot{X}_m(t) = -k_m X_m(t) \ln\left(\frac{\Theta}{N(t)}\right) + k_s X_s(t). \quad (3)$$

Donde el volumen total del tumor se calcula como

$$N(t) = X_g(t) + X_s(t) + X_m(t). \quad (4)$$

Los valores de los distintos parámetros del modelo fueron obtenidos de Chen et al. (2012) y, como fue mencionado anteriormente, se muestran en la Tabla 1. En particular, k_g , k_m y k_s representan las tasas de transferencia entre los tres estados de la división celular, Θ representa la población *plateau* del tumor, c refleja la mayor eficacia de la última etapa de metabolización del fármaco, k_d es la tasa de muerte celular inducida por el tratamiento y V es la volemia (volumen total de sangre en el cuerpo) del paciente. Además, X_2 y X_3 representan los últimos metabolitos del TM.

El modelo matemático estudia también la evolución de la farmacocinética del medicamento, dividiendo el proceso en cuatro etapas: X_0 , X_1 , X_2 y X_3 .

$$\dot{X}_0(t) = -k_{01} X_0(t) + u_c(t), \quad (5)$$

$$\dot{X}_1(t) = -k_{12} X_1(t) + k_{01} X_0(t), \quad (6)$$

$$\dot{X}_2(t) = -k_{r2} X_2(t) - k_{23} X_2(t) + k_{12} X_1(t), \quad (7)$$

$$\dot{X}_3(t) = -k_{r3} X_3(t) + k_{23} X_2(t). \quad (8)$$

Donde u_c representa la dosis de TM diaria administrada al paciente y $[k_{01}, k_{12}, k_{23}]$ son las tasas de transferencia desde un estado al siguiente. Por otro lado, k_{r2} y k_{r3} representan las tasas de consumo del fármaco en dicha etapa de la metabolización.

La quimioterapia no se trata de un tratamiento selectivo, es decir, el fármaco afecta negativamente también a células y tejidos sanos. Una de las afectaciones más significativas de estos efectos secundarios serían sobre el sistema inmunológico del paciente. Para ello y, también para evitar alcanzar concentraciones tóxicas de fármaco, se limita la dosis diaria de TM a 800 μg . Por otro lado, se ha modelado la evolución de los linfocitos, para reflejar el grado de deterioro del sistema inmunológico

$$\dot{C}(t) = \alpha_C - \beta_C C(t) - k_C C(t) \left(\frac{X_2(t)}{V} + b \frac{X_3(t)}{V} \right). \quad (9)$$

Donde α_C es la tasa de generación natural de estas células, β_C es la tasa de muerte natural, k_C , la tasa de muerte inducida por la quimioterapia y b representa la mayor efectividad de X_3 frente a X_2 . Además, existe un límite de seguridad que se ha establecido en el 40 % del valor inicial de este tipo de célula del sistema inmunitario (Chen et al., 2012).

3. Formulación de los controladores

En este trabajo se implementan dos estrategias de SMPC con el objetivo de estudiar el comportamiento, seguridad y eficacia de los ciclos de quimioterapia que se administran. El CC-NMPC se trata de una estrategia de control no lineal y estocástica que utiliza el modelo no lineal del sistema para predecir el comportamiento futuro a lo largo de un horizonte de predicción. Por otro lado, el SQP CC-MPC comparte el uso de las restricciones probabilísticas con el anterior, pero difiere en que realiza un proceso de linealización del modelo del sistema alrededor de un punto de operación correspondiente a cada instante de muestreo. El modelo no lineal ha sido discretizado mediante el uso del método de Euler hacia atrás con un tiempo de muestreo de 1 hora y se expresa como

$$x[k+1] = f(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t), \quad (10a)$$

$$y[k] = g(x[k], u_c[k], t) + \tilde{y}[k], \quad (10b)$$

donde $u_c[k]$ es la dosis diaria de TM (que constituye la acción del control), f y g representan las funciones no lineales que definen el sistema, $y[k]$ es el vector de salidas del sistema, $\tilde{y}[k]$ representa los errores de medición de las variable de salida, $x[k]$ es el vector de estados y $\tilde{x}[k]$ representa la divergencia entre el modelo y el paciente (modelado como una distribución normal del 1 %, según Chen et al. (2012)). Esta divergencia está dada tanto por la presencia de dinámicas no modeladas, así como por la posible intervencibilidad entre pacientes. En concreto, algunas de las posibles causas de estas variaciones entre pacientes incluyen diferencias en las masas corporales, volemia, edad o sexo. Por lo tanto, se hace evidente la necesidad de desarrollar algoritmos que permitan el cálculo de ciclos de administración de quimioterapia seguros ante la presencia de dicho tipo de incertidumbre y variabilidad.

Las variables de estado,

$$x = [X_g \ X_s \ X_m \ C \ X_0 \ X_1 \ X_2 \ X_3]^T, \quad (11)$$

y el vector de salidas, respectivamente son

$$y = [N \ C \ X_2 \ X_3]^T. \quad (12)$$

Tabla 1: Valores de los parámetros.

Parámetro	Valor	Unidad	Parámetro	Valor	Unidad	Parámetro	Valor	Unidad
k_g	0.0013	hora ⁻¹	c	25	-	k_{r2}	1.1450	hora ⁻¹
k_s	0.0390	hora ⁻¹	θ	10 ⁴	mm ³	k_{r3}	39.5250	hora ⁻¹
k_m	0.0169	hora ⁻¹	k_{01}	0.0480	hora ⁻¹	α_C	1,21×10 ⁵	hora ⁻¹
V	8.592	ml	k_{12}	0.9930	hora ⁻¹	β_C	1,2×10 ⁻²	hora ⁻¹
k_d	0.0062	hora ⁻¹	k_{23}	35.9230	hora ⁻¹	k_C	0.010	ml×μg×hora ⁻¹
			b	25	-			

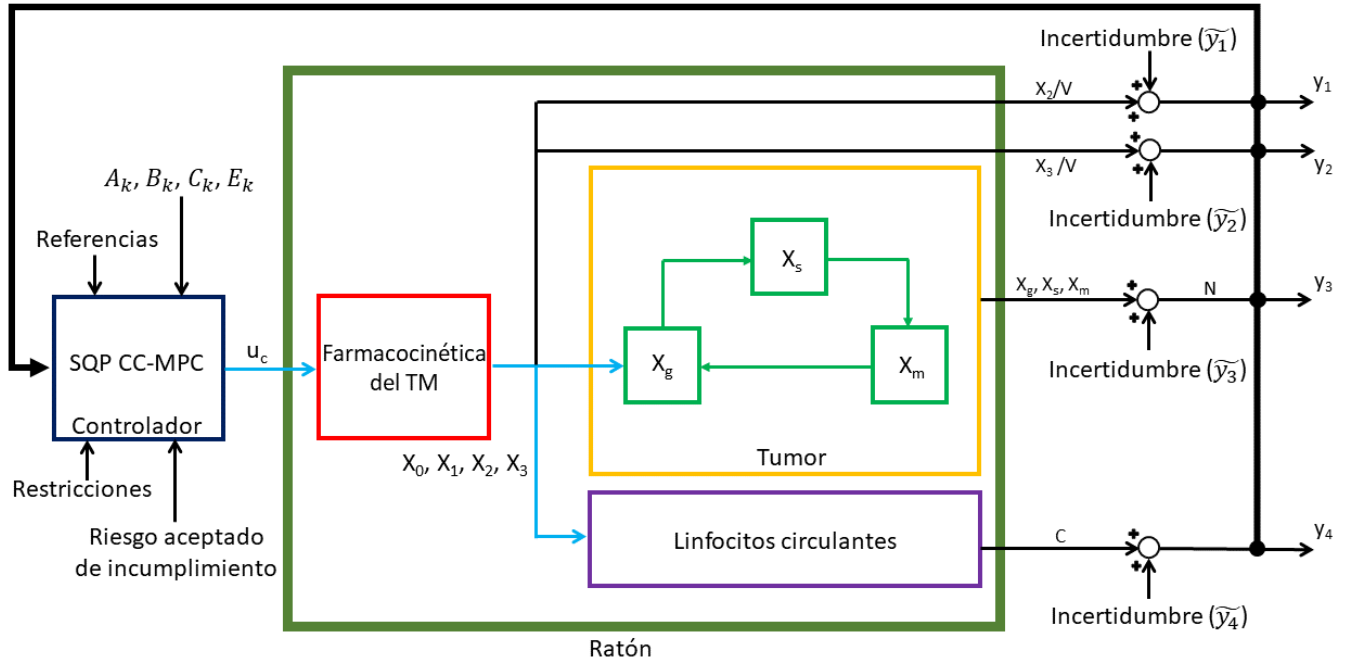


Figura 1: Esquema del sistema en bucle cerrado para el SQP CC-MPC.

Donde los valores de las desviaciones típicas de los errores de medición de las salidas del sistema son $\sigma_1 = 20 \text{ mm}^3$, $\sigma_2 = 10^5$, $\sigma_3 = 0,001 \text{ } \mu\text{g/ml}$ y $\sigma_4 = 0,001 \text{ } \mu\text{g/ml}$, respectivamente. Aquí solo se han tomado como salidas las últimas dos etapas de la metabolización del TM, X_2 y X_3 , ya que estas etapas son las que realmente influyen en la reducción del volumen del tumor, como se describe en la Ecuación (1).

Adicionalmente el sistema está sujeto a una serie de restricciones (Chen et al., 2012). En concreto y para la acción de control:

$$0 \leq u_c[k] \leq 800 \text{ } \mu\text{g}. \quad (13)$$

Mientras que las restricciones para las variables de estado son

$$[X_g[k], X_s[k], X_m[k]] \geq 0 \text{ mm}^3, \quad (14a)$$

$$C[k] \geq 4 \times 10^6, \quad (14b)$$

$$[X_0[k], X_1[k], X_2[k], X_3[k]] \geq 0 \text{ } \mu\text{g/ml}. \quad (14c)$$

El objetivo de ambas formulaciones de NMPCs es conseguir la mayor reducción posible del volumen del tumor que, a su vez, limite los efectos secundarios a una zona segura para el paciente, dado que un deterioro excesivo del sistema inmunitario del ratón podría ser casi tan grave como la enfermedad que se quiere tratar.

3.1. Formulación del CC-NMPC

El CC-NMPC combina los beneficios de un controlador predictivo, es decir, el uso de un modelo matemático para predecir el comportamiento futuro del sistema en cuestión, con el uso de restricciones probabilísticas que doten al sistema de mayor seguridad frente a las incertidumbres que afectan a las variables de estado. Estas restricciones se expresan como

$$\mathbb{P}(x_i[k+1] \geq x_{\min_i}) \geq 1 - \delta_x, \quad (15)$$

donde $\mathbb{P}(\cdot)$ es el operador de probabilidad, $x_{\min_i}$ representa la restricción expresada en la Ecuación (14) y δ_x se trata del riesgo aceptado de incumplimiento de la propia restricción (en este caso del 5%). Para poder implementar esta restricción probabilística para cada variable de estado i , es necesario la obtención de su equivalente determinista, es decir,

$$\begin{aligned} \mathbb{P}[x_i[k+1] \geq x_{\min_i}] &\geq 1 - \delta_x \Leftrightarrow \\ \mathbb{P}[f_i(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t) \geq x_{\min_i}] &\geq 1 - \delta_x \Leftrightarrow \\ \mathbb{P}[0 \geq x_{\min_i} - f_i(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t)] &\geq 1 - \delta_x \Leftrightarrow \\ \mathbb{P}[0 < x_{\min_i} - f_i(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t)] < \delta_x &\Leftrightarrow \\ \phi_i(x_{\min_i} - f_i(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t)) < \delta_x &\Leftrightarrow \\ x_{\min_i} - f_i(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t) < \phi_i^{-1}(\delta_x) &\Leftrightarrow \\ f_i(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t) \geq y_{\min_i} + \phi_i^{-1}(1 - \delta_x). \end{aligned} \quad (16)$$

Donde ϕ_i es la función de probabilidad acumulada (*cdf*, por sus siglas en inglés) para cada variable de estado $i \in [1, 8]$. Por tanto, ϕ_i^{-1} denota la *cdf* inversa para la incertidumbre, $\tilde{x}[k]$, de cada variable de estado.

Adicionalmente, la función de coste de esta estrategia de control se define como

$$J(y[k], u_c[k]) = (y_{\text{ref}} - y[k])^T R_y (y_{\text{ref}} - y[k]) + u_c[k]^T Q_u u_c[k]. \quad (17)$$

La cual corresponde a una función cuadrática para poder así penalizar las desviaciones de la referencia y asegurar la existencia de un mínimo local. Además, y_{ref} se trata del vector de referencias para las salidas del sistema expresadas en la Ecuación (12), cuyos valores son $[0 \text{ mm}^3, 10^7, 0 \text{ } \mu\text{g/ml}, 0 \text{ } \mu\text{g/ml}]^T$. Los valores de las matrices de pesos R_y y Q_u son $[100, 2,5, 10^{-4}, 10^{-4}]$ y $0,2$, respectivamente. Dentro del vector R_y , las ponderaciones asociadas a N y C son varios órdenes de magnitud superiores a los de X_2 y X_3 . Ello se debe a la prioridad que debe tener

la reducción del volumen tumor y la limitación de la inmunodeficiencia inducida por el TM frente al no incremento de los metabolitos finales del medicamento. Por otro lado, es importante destacar que la función de coste presentada en la Ecuación (17) emplea el valor de la dosis, es decir de la señal de control, en lugar de sus incrementos ya que se busca penalizar el uso de fármaco y no sus variaciones respecto a dosis pasadas (Jurado et al., 2016).

Finalmente, el problema de optimización de este controlador se formula como

$$\min_{u_c[k:k+N_p-1]} \sum_{l=k}^{k+N_p-1} \mathbb{E}[J(y[l], u_c[l])], \quad (18)$$

sujeto a (10), (13) y (16), $\forall l \in [k, k+N_p-1]$. Adicionalmente, $\mathbb{E}[\cdot]$ representa el valor esperado de la función objetivo dada la Ecuación (17), además el horizonte de predicción N_p es de 7 días, lo cual es coherente con la vida media del medicamento a largo plazo (Fabian et al., 1981).

3.2. Formulación del SQP CC-MPC

Esta estrategia de control se basa en la linealización en cada punto de operación del modelo no lineal del sistema (Berberich et al., 2022), para poder así implementar un SMPC lineal. Las ventajas de este enfoque radican en el uso de un controlador predictivo lineal lo que permite asegurar las propiedades de un controlador lineal en cuanto a su estabilidad y convergencia hacia una solución.

4. Resultados y discusión

El proceso de linealización se realiza a través del cálculo de las siguientes matrices en espacio de estados:

$$A_k = \left. \frac{\partial f(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t)}{\partial x} \right|_{\text{op}}, \quad B_k = \left. \frac{\partial f(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t)}{\partial u} \right|_{\text{op}},$$

$$C_k = \left. \frac{\partial g(x[k], u_c[k], t)}{\partial x} \right|_{\text{op}}, \quad E_k = \left. \frac{\partial f(x[k], u_c[k], \tilde{x}[k], t)}{\partial \tilde{x}} \right|_{\text{op}}. \quad (19)$$

Donde “op” hace referencia al punto de operación en torno al cual se realiza la linealización. Esto resulta en un modelo de control lineal de la forma

$$x[k+1] = A_k x[k] + B_k u_c[k] + E_k \tilde{x}[k], \quad (20a)$$

$$y[k] = C_k x[k] + \tilde{y}[k]. \quad (20b)$$

Las variables $x[k+1]$ e $y[k]$ corresponden a variables estocásticas que cuantifican la desviación de estas a partir de dichos puntos de operación en $\tilde{x}[k]$ e $\tilde{y}[k]$, respectivamente.

De manera similar al caso del CC-NMPC, este algoritmo de control también implementa una estrategia de control basada en restricciones probabilísticas. El cálculo del equivalente

determinista de estas restricciones se expresa como

$$\begin{aligned} \mathbb{P}[x_i[l+1] \geq x_{\min_i}] &\geq 1 - \delta_x \Leftrightarrow \\ \mathbb{P}[A_k x[l] + B_k u_c[l] + E_k \tilde{x}[l] \geq x_{\min_i}] &\geq 1 - \delta_x \Leftrightarrow \\ \mathbb{P}[E_k \tilde{x}[l] \geq x_{\min_i} - (A_k x[l] + B_k u_c[l])] &\geq 1 - \delta_x \Leftrightarrow \\ \mathbb{P}[E_k \tilde{x}[l] < x_{\min_i} - (A_k x[l] + B_k u_c[l])] &< \delta_x \Leftrightarrow \\ \phi_i[l]_{E_k \tilde{x}}(x_{\min_i} - (A_k x[l] + B_k u_c[l])) &< \delta_x \Leftrightarrow \\ x_{\min_i} - (A_k x[l] + B_k u_c[l]) &< \phi_i[l]_{E_k \tilde{x}}^{-1}(\delta_x) \Leftrightarrow \\ A_k x[l] + B_k u_c[l] &\geq x_{\min} + \phi_i[l]_{E_k \tilde{x}}^{-1}(1 - \delta_x), \\ \forall l \in [k, k+N_p-1], \end{aligned} \quad (21)$$

donde $\phi_i[l]_{E_k \tilde{x}}^{-1}$ es la cdf inversa de la variable estocástica $E_k \tilde{x}[l]$. Así, el problema de optimización implementado en esta estrategia de control se expresa como (18) sujeto a (13), (20) y (21).

La Figura 1 muestra el esquema del sistema en bucle cerrado para el uso de este algoritmo de control. Como puede apreciarse en el esquema, el modelo linealizado (A_k , B_k , C_k y E_k) es calculado en cada instante de muestreo, a fin de poder realizar las predicciones sobre el comportamiento del sistema.

Para analizar el rendimiento de cada controlador, se han simulado 500 tratamientos de un año cada uno. Los valores iniciales para las variables de estado son $X_g = 900 \text{ mm}^3$, $X_s = 50 \text{ mm}^3$, $X_m = 50 \text{ mm}^3$, $C = 10^7$, $X_0 = 0 \text{ } \mu\text{g}$, $X_1 = 0 \text{ } \mu\text{g}$, $X_2 = 0 \text{ } \mu\text{g}$ y $X_3 = 0 \text{ } \mu\text{g}$. Las simulaciones se realizan sobre el mismo paciente inicial, cuyo modelo tendrá los mismos valores nominales en sus parámetros. Sin embargo, las divergencias que surgen entre las distintas evoluciones del tratamiento vienen dadas por las incertidumbres de dicho modelo (el 1 % antes mencionado) y la incertidumbre en la medida de las salidas.

Adicionalmente, con objeto de realizar una comparación más representativa, se ha considerado el paquete de 500 simulaciones usando un controlador clásico todo-nada. Este algoritmo dará la dosis máxima de TM mientras los linfocitos se encuentren por encima del límite de seguridad y 0 en caso contrario.

Los datos resultantes de estas simulaciones se han analizado mediante la definición de los siguientes indicadores de rendimiento (IR): IR₁: tiempo computacional, IR₂: volumen tumoral restante, IR₃: linfocitos restantes, IR₄: consumo total de TM, IR₅: magnitud de la violación de la restricción de linfocitos, IR₆: Porcentaje de violaciones de restricciones.

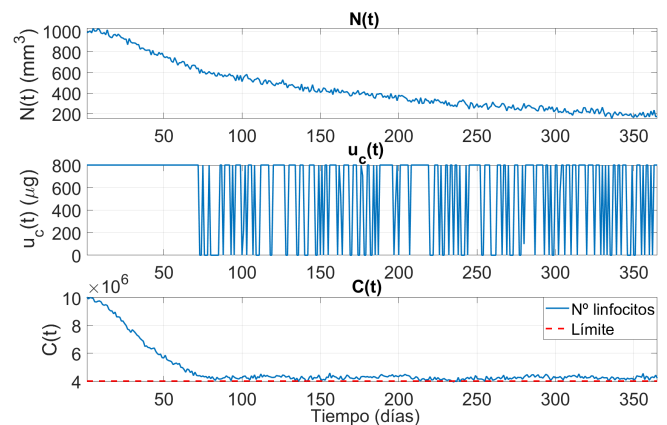


Figura 2: Evolución del tratamiento bajo el CC-NMPC.

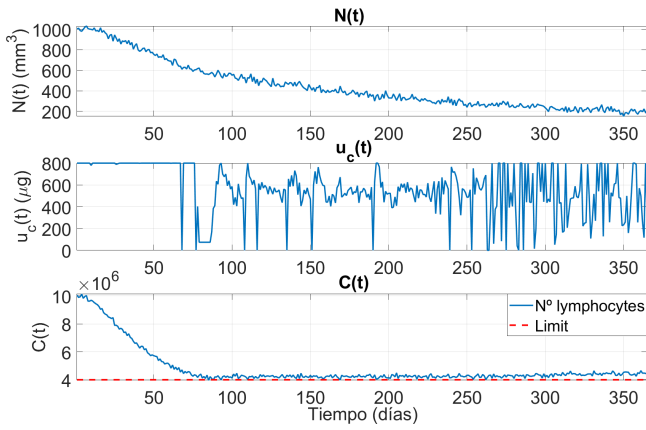


Figura 3: Evolución del tratamiento bajo el SQP CC-MPC.

La Tabla 2 contiene el valor medio y la desviación estándar para cada IR, que se obtuvieron utilizando MATLAB 2023b (Natick, MA, EE. UU.). IR₁ muestra que el CC-NMPC simula un año de tratamiento en, aproximadamente, una décima parte del tiempo que le toma al SQP CC-MPC. Por otro lado, ambos controladores logran reducciones tumorales similares, como se evidencia en IR₂, incluso si el enfoque no lineal logra una mayor eliminación de células cancerosas. Sin embargo, esta mayor eliminación tumoral implica un mayor consumo de TM tal y como se indica en IR₄. Además, el CC-NMPC presenta una estrategia más agresiva que da lugar a una mayor violación de restricciones (IR₃, IR₅ y IR₆). Por otro lado, los resultados obtenidos del uso de un control “todo-nada” evidencian cómo esta estrategia da lugar a un ciclo más agresivo de quimioterapia, tanto por el menor volumen final del tumor (IR₂), como por su mayor magnitud media de violación de restricciones (IR₅) y el porcentaje de las mismas (IR₆).

El controlador SQP CC-MPC demuestra que un ajuste en la matriz de pesos de la función de coste podría llevar a un resultado menos conservador. Sin embargo, estos valores se diseñaron para comparar ambos controladores, conduciendo a esquemas de administración de quimioterapia adecuados en ambos algoritmos. Además, la violación de restricciones reflejada en IR₆, se considera aceptable en ambos casos, ya que el valor de δ_x se estableció en 5 %. Adicionalmente, se puede mencionar que ambos algoritmos difieren notablemente en su esfuerzo computacional (IR₁). Este parámetro evidencia la mayor carga computacional en el SQP CC-MPC derivada de la linealización del sistema en cada punto de operación. Este proceso, sin embargo, garantiza el cumplimiento de las cualidades, ampliamente discutidas, del MPC lineal (Camacho and Bordons, 2007).

Adicionalmente, las Figuras 2 y 3 muestran una simulación de un ciclo de administración de TM para los controladores CC-NMPC y SQP CC-MPC, respectivamente. Aquí se evidencia cómo el SQP CC-MPC establece un tratamiento de quimioterapia con un menor grado de variabilidad en la dosis diaria inyec-

tada. La diferencia entre ambos controladores radica en el uso, en el primero de ellos, de días de descanso de forma que no todos los días se administre el fármaco. El uso de esta estrategia, frente a un tratamiento oncológico tradicional, radica en que el controlador determina el número días de descanso y que estos no tengan una frecuencia de administración fija. Por otro lado, el SQP CC-MPC diseña un ciclo de tratamiento de concepción más reciente en el que se prefiere una administración diaria aunque sea a dosis bajas. Ambas estrategias buscan, por tanto, que la concentración de metabolitos efectivos del TM se mantengan a magnitudes eficaces y seguras. Es importante señalar que la diferencia en las estrategias utilizadas, como los días de descanso en el controlador CC-NMPC y la administración continua de fármacos en el controlador SQP CC-MPC, no responde a una decisión intencionada, sino que es una consecuencia inherente a las características de cada tipo de controlador.

Es importante destacar que, enpara las 500 simulaciones realizadas parade ambos controladores, se utilizóha partido de un mismo punto inicial ycon los mismos valores de los parámetros del ratón, con el objetivo de analiz para así poder contemplar la influencia de la estocasticidad del sistema. Futuros estudios se centrifocarán en investigarel estudio de tratamientos aplicados para distintos pacientes y condiciones iniciales, a fin de evalupara así ar la adaptabilidad de las estrategias de control.

Finalmente, ambos controladores realizan un balance entre el diseño de ciclos de tratamientos que consiguen la mayor reducción del tumor posible, con la limitación de los posibles efectos secundarios de la quimioterapia. Los algoritmos logran, de forma similar, diseñar tratamientos seguros y eficaces, si bien el CC-NMPC presenta un menor grado de conservadurismo para las mismas matrices de pesos en la función de coste.

5. Conclusiones

En este trabajo, el modelo matemático del crecimiento tumoral, la farmacocinética del fármaco y los efectos secundarios se han introducido en dos estrategias de control, los cuales permiten, una reducción significativa del volumen tumoral mientras se mantienen unos estándares mínimos de seguridad. Este estudio pretende ser un primer paso en el desarrollo de herramientas que ayuden a los profesionales en la toma de decisiones y el diseño de tratamientos oncológicos. Además, es importante destacar que el desarrollo del control automático en los sistemas biomédicos está sujeto a dificultades intrínsecas, especialmente las dinámicas no modeladas y las variaciones interpersonales en los parámetros del sistema. Respecto a este último punto, uno de los mayores retos del uso clínico de estas técnicas radica en el avance en la personalización de los parámetros de los modelos, de forma que estos predigan de forma más fiable la posible evolución de cada paciente.

Tabla 2: IRs para los 3 controladores distintos.

Controlador	IR ₁ (IR ₁) s	IR ₂ (IR ₂) mm ³	IR ₃ (IR ₃)	IR ₄ (IR ₄) mg	IR ₅ (IR ₅) h ⁻¹	IR ₆ (IR ₆) %
Todo-nada	0,18 (0,01)	160,49 (9,87)	$3,97 \cdot 10^6 (7 \cdot 10^4)$	223,53(1,21)	$7,25 \cdot 10^4 (5,92 \cdot 10^4)$	22,59 (1,85)
CC-NMPC	6,56 (0,92)	187,01 (10,40)	$4,26 \cdot 10^6 (7 \cdot 10^4)$	208,47 (1,51)	$5,13 \cdot 10^4 (4,76 \cdot 10^4)$	1,52 (1,29)
SQP CC-MPC	62,49 (8,75)	194,46 (9,23)	$4,47 \cdot 10^6 (4 \cdot 10^4)$	204,74 (0,62)	$3,64 \cdot 10^4 (3,36 \cdot 10^4)$	0,78 (0,24)

Ambas estrategias muestran potencial para poder incrementar las posibilidades de supervivencia de los pacientes, al mismo tiempo que podrían llegar a mejorar su calidad de vida al limitar los efectos secundarios del tratamiento. Comparando ambos algoritmos, destaca el menor grado de conservadurismo del CC-NMPC, a pesar de que la implementación de un controlador predictivo lineal por parte del SQP CC-MPC consigue realizar un balance entre la reducción del tumor y garantizar las propiedades de viabilidad propia de este tipo de controladores.

Los trabajos futuros se enfocarán en el diseño de nuevas técnicas de control que reduzcan el comportamiento conservador en el ciclo de administración de fármacos y el uso de nuevos modelos matemáticos que consideren aspectos adicionales de la enfermedad y el tratamiento. Adicionalmente se buscará realizar colaboraciones con especialistas médicos de cara a la discusión de la viabilidad de esta propuesta.

Agradecimientos

Este proyecto ha recibido financiación del proyecto C3PO-R2D2 (PID2020119476RB-I00) financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033, y del proyecto PID2022-142069OB-I00 financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033/FEDER, UE.

Referencias

- Barberich, J., Köhler, J., Müller, M. A., Allgöwer, F., 2022. Linear tracking MPC for nonlinear systems — Part I: The model-based case. *IEEE Transactions on Automatic Control* 67 (9), 4390–4405.
DOI: 10.1109/TAC.2022.3166872
- Bumroongsri, P., Kheawhom, S., 2015. Optimal dosing of breast cancer chemotherapy using robust MPC based on linear matrix inequalities. *Engineering Journal* 19 (1), 97–106.
DOI: 10.4186/ej.2015.19.1.97
- Camacho, E. F., Bordons, C., 2007. *Constrained model predictive control*. Springer, pp. 177–216.
DOI: 10.1007/978-0-85729-398-5_7
- Chen, T., Kirkby, N. F., Jena, R., 2012. Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 108 (3), 973–983.
DOI: 10.1016/j.cmpb.2012.05.011
- Fabian, C., Sternson, L., El-serafi, M., Cain, L., Hearne, E., 1981. Clinical Pharmacology of Tamoxifen in Patients with Breast Cancer: correlation with clinical data. *Cancer* 48 (4), 876–882.
- Florian Jr, J. A., Eiseman, J. L., Parker, R. S., 2004. A nonlinear model predictive control algorithm for breast cancer treatment. *IFAC Proceedings Volumes* 37 (9), 929–940.
DOI: 10.1016/S1474-6670(17)31928-6
- Ghaffari Laleh, N., Loeffler, C. M. L., Grajek, J., Staňková, K., Pearson, A. T., Muti, H. S., Trautwein, C., Enderling, H., Poleszczuk, J., Kather, J. N., 2022. Classical mathematical models for prediction of response to chemotherapy and immunotherapy. *PLOS Computational Biology* 18 (2), e1009822.
DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009822
- Gustafson, D. L., Bailey, D. B., 2019. 12 - cancer chemotherapy. In: Vail, D. M., Thamm, D. H., Liptak, J. M. (Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (Sixth Edition). W.B. Saunders, St. Louis (MO), pp. 182–208.
DOI: 10.1016/B978-0-323-59496-7.00012-8
- Hernández-Rivera, A., Velarde, P., Zafra-Cabeza, A., Maestre, J., 2023a. A stochastic model predictive control approach to deal with cancerous tumor growth. In: *Proceedings of the 9th International Conference on Control, Decision and Information Technologies (CoDIT)*. IEEE, Rome, Italy, pp. 2037–2042.
DOI: 10.1109/CoDIT58514.2023.10284136
- Hernández-Rivera, A., Velarde, P., Zafra-Cabeza, A., Maestre, J. M., 2023b. Modelado y control estocástico del crecimiento de células tumorales con quimioterapia usando MPC. In: *Memorias de las XLIV Jornadas de Automática*. Universidade da Coruña. Servicio de Publicacións, pp. 41–46.
DOI: 10.17979/spudc.9788497498609.041
- Jurado, I., Maestre, J. M., Velarde, P., Ocampo-Martínez, C., Fernández, I., Tejera, B. I., del Prado, J. R., 2016. Stock management in hospital pharmacy using chance-constrained model predictive control. *Computers in Biology and Medicine* 72, 248–255.
DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.11.011
- Khalili, P., Vatankeh, R., 2019. Derivation of an optimal trajectory and nonlinear adaptive controller design for drug delivery in cancerous tumor chemotherapy. *Computers in Biology and Medicine* 109, 195–206.
DOI: 10.1016/j.combiomed.2019.04.011
- Knezevic, C. E., Clarke, W., 2020. Cancer chemotherapy: The case for therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring* 42 (1), 6–19.
DOI: 10.1097/FTD.0000000000000701
- Liliopoulos, S. G., Stavrakakis, G. S., 2021. Discrete ARMA Model Applied for Tumor Growth Inhibition modeling and LQR-based Chemotherapy Optimization. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine* 18, 141–145.
DOI: 10.37394/23208.2021.18.17
- Maciejowski, J., 2002. *Predictive control with constraints*. Prentice Hall, Essex, England.
- Malinzi, J., Basita, K. B., Padidar, S., Adeola, H. A., 2021. Prospect for application of mathematical models in combination cancer treatments. *Informatics in Medicine Unlocked* 23, 100534.
DOI: 10.1016/j.imu.2021.100534
- Mayne, D. Q., Rawlings, J. B., Rao, C. V., Sokaert, P. O., 2000. Constrained model predictive control: Stability and optimality. *Automatica* 36 (6), 789–814.
DOI: 10.1016/S0005-1098(99)00214-9
- Mesbah, A., 2016. Stochastic model predictive control: An overview and perspectives for future research. *IEEE Control Systems Magazine* 36 (6), 30–44.
DOI: 10.1109/MCS.2016.2602087
- Paluszczyszyn, D., Skworec, P., Haas, O., Burnham, K. J., Mills, J. A., 2013. Model predictive control for real-time tumor motion compensation in adaptive radiotherapy. *IEEE Transactions on Control Systems Technology* 22 (2), 635–651.
DOI: 10.1109/TCST.2013.2257774
- Panjwani, B., Mohan, V., Rani, A., Singh, V., 2019. Optimal drug scheduling for cancer chemotherapy using two degree of freedom fractional order pid scheme. *Journal of Intelligent & Fuzzy Systems* 36 (3), 2273–2284.
DOI: 10.3233/JIFS-169938
- Parihar, S., Shah, P., Sekhar, R., Lagoo, J., 2022. Model predictive control and its role in biomedical therapeutic automation: A brief review. *Applied System Innovation* 5 (6), 118.
DOI: 10.3390/asi5060118
- Rokhforoz, P., Jamshidi, A. A., Sarvestani, N. N., 2017. Adaptive robust control of cancer chemotherapy with extended kalman filter observer. *Informatics in Medicine Unlocked* 8, 1–7.
DOI: 10.1016/j.imu.2017.03.002
- Sharpe, S., Dobrovolsky, H. M., 2021. Predicting the effectiveness of chemotherapy using stochastic ODE models of tumor growth. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* 101, 105883.
DOI: 10.1016/j.cnsns.2021.105883
- Velarde, P., Valverde, L., Maestre, J. M., Ocampo-Martínez, C., Bordons, C., 2017. On the comparison of stochastic model predictive control strategies applied to a hydrogen-based microgrid. *Journal of Power Sources* 343, 161–173.
DOI: 10.1016/j.jpowsour.2017.01.015