

Modelado y control estocástico del crecimiento de células tumorales con quimioterapia usando MPC

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

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

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

To cite this article: Hernández-Rivera, A., Velarde, P., Zafra-Cabeza, A., Maestre, J. M. 2023. Modeling and stochastic control of tumor cell growth with chemotherapy using MPC. XLIV Jornadas de Automática, 41-46. <https://doi.org/10.17979/spudc.9788497498609.041>

Resumen

El estudio del crecimiento tumoral y su control representa uno de los desafíos sociales más relevantes en la actualidad. Se han invertido numerosos esfuerzos en la modelización de este proceso y en la predicción del comportamiento de las células tumorales frente a diferentes fármacos. En este trabajo, se presenta un esquema de control predictivo estocástico, basado en un modelo matemático no lineal, que integra el tratamiento de quimioterapia y el crecimiento tumoral. Además, se consideran los efectos secundarios que afectan al paciente al calcular una dosificación óptima de fármacos, teniendo en cuenta la evolución de parámetros específicos relacionados con el estado de salud del paciente, a pesar de la presencia de incertidumbre inherentes al proceso. Este enfoque busca mejorar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos adversos asociados, proporcionando una estrategia más precisa y personalizada para combatir el cáncer. Los resultados obtenidos mediante la simulación del tratamiento a lo largo de un año demuestran las ventajas de este esquema de control en la optimización del tratamiento de quimioterapia.

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

Modeling and stochastic control of tumor cell growth with chemotherapy using MPC

Abstract

The study of tumor growth and its control represents one of the most relevant social challenges today. Numerous efforts have been dedicated to modeling this process and predicting the behavior of tumor cells in response to different drugs. This work presents a stochastic predictive control scheme based on a nonlinear mathematical model, integrating chemotherapy treatment and tumor growth. Furthermore, the secondary effects that impact the patient are considered when calculating an optimal drug dosage, considering the evolution of specific parameters related to the patient's health status, despite inherent uncertainties in the process. This approach aims to improve treatment efficacy and minimize associated adverse effects, providing a more precise and personalized strategy to combat cancer. The results obtained through one-year treatment simulations demonstrate the advantages of this control scheme in optimizing chemotherapy treatment.

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

1. Introducción

El cáncer es una de las enfermedades más comunes y su incidencia puede aumentar en los próximos 20 años hasta afectar al menos a 30 millones de personas al año en todo el mundo (Sociedad Española de Oncología, 2020). Algunas proyeccio-

nes indican que entre el 40 % y el 50 % de las personas podrían sufrir algún tipo de cáncer a lo largo de su vida en el próximo siglo, como lo mencionan Sasieni et al. (2011) y Smittenaar et al. (2016). Las formas más frecuentes de tratar esta enfermedad son la radioterapia (Allen et al., 2017), la inmunoterapia

*Autor para correspondencia: ahernandez2@us.es
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

(Cappuccio et al., 2007), los tratamientos quirúrgicos y la quimioterapia (Gustafson y Page, 2013).

Este trabajo se enfoca específicamente en el uso de la quimioterapia para eliminar las células tumorales en ratones. Esta estrategia se caracteriza por ser no selectiva, es decir, el fármaco utilizado afectará también a células sanas del organismo. Es por ello que se han desarrollado herramientas matemáticas y de ingeniería como aporte en la lucha contra el cáncer. Por ejemplo, un número significativo de estudios modelan el crecimiento tumoral mediante el uso de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs). De acuerdo con Sharpe y Dobrovoly (2021), las EDOs permiten realizar predicciones sobre el comportamiento promedio del tumor, introduciendo un enfoque estocástico en el modelo matemático de la evolución de la enfermedad. Otros estudios como Padmanabhan et al. (2021) presentan un análisis detallado de diferentes tratamientos, estrategias y modelos matemáticos biológicos del cáncer; Piotrowska y Bodnar (2018) modelan la interacción entre el sistema inmunitario y las células tumorales.

Además del modelado matemático, el uso de algoritmos de control también puede ayudar a mejorar la efectividad en la administración de fármacos. Uno de los controladores más populares es el Control Predictivo basado en Modelo (MPC, por sus siglas en inglés). Esta estrategia de control, muy utilizada en la industria, utiliza el modelo matemático para predecir el comportamiento futuro de un sistema y determinar la acción de control óptima en tiempo real. Las aplicaciones del MPC se pueden encontrar en diferentes campos del conocimiento, como en gestión de existencias en farmacias hospitalarias (Fernández et al., 2022) o aplicaciones propiamente médicas como Villata-mayo et al. (2022) que hacen uso de un controlador MPC para calcular la carga óptima de terapia con virus oncolíticos para reducir el número de células tumorales. Por otro lado, Wang et al. (2021) aplican un modelado no paramétrico basado en núcleos para obtener la respuesta de la frecuencia cardíaca en un ejercicio en cinta de correr y combinan su uso con un controlador MPC para automatizar dicha actividad física. En tratamientos oncológicos, algunos usos del MPC pueden encontrarse en Hensley et al. (2015), que calcula la dosis térmica a aplicar en un tratamiento de cáncer mediante calentamiento ultrasónico. También, Chareyron y Alamir (2009) aplican un MPC no lineal y determinista, para calcular las dosis en un tratamiento combinado de quimioterapia e inmunoterapia. Otro ejemplo es el modelo matemático no lineal de un tratamiento oncológico de un ratón dado por (Chen et al., 2012), que hace uso del Tamoxifeno (TM) como fármaco y modela los linfocitos como indicador de los efectos secundarios del tratamiento

Un aspecto crucial en la seguridad y fiabilidad del tratamiento reside en las posibles fuentes de incertidumbre que afectan al proceso. Entre ellas, cabe destacar la introducción del ruido propio de los sistemas de medición. Es por esto que la medición de las variables relacionadas con la evolución del tratamiento podrían comprometer el tratamiento, viéndose perjudicada la salud y bienestar del paciente. En este sentido, un MPC formulado bajo un esquema estándar determinista no considera el comportamiento aleatorio de las variables del sistema.

Entre las técnicas de control predictivo para hacer frente a incertidumbres destaca el uso del MPC con restricciones probabilísticas (*Chance-constraint MPC*, CC-MPC). Este contro-

lador estocástico resulta de la combinación de las características del MPC, con la formulación de las restricciones de probabilidad asociada a la incertidumbre (Schildbach y Morari, 2015).

La contribución relevante de este artículo es la ampliación del modelo matemático no lineal dado por (Chen et al., 2012), a un enfoque de control MPC estocástico considerando incertidumbres en varias variables del proceso. Ello permite calcular una dosificación óptima para alcanzar la máxima reducción del tamaño del tumor, asegurando la seguridad del paciente.

El resto del documento está organizado de la siguiente manera: la Sección 2 describe el modelo matemático empleado; en la Sección 3 se formulan los controladores empleados en este estudio, mientras en la Sección 4 se lleva a cabo una comparación de su comportamiento. Por último, en la Sección 5 se presentan algunas conclusiones y trabajos futuros de investigación.

2. Modelo Matemático

El modelo matemático empleado en este trabajo describe diferentes aspectos de la evolución y eliminación de un tumor genérico en un ratón: la farmacocinética del TM, el crecimiento tumoral y los posibles efectos secundarios del tratamiento. El conjunto de ecuaciones matemáticas que conforman el modelo han sido obtenidas del trabajo de Chen et al. (2012). Dicho estudio emplea un MPC estándar que hace uso de un estimador basado en un horizonte deslizante.

La Figura 1 muestra el esquema de control utilizado, que utiliza un CC-MPC como controlador. Es importante destacar que las variables de salida del sistema son el tamaño total del tumor (N), las dos etapas finales de la metabolización de la quimioterapia (X_2 , X_3) y el número de linfocitos (C).

La principal fuente de incertidumbre del sistema viene dado por el proceso de medida de las variables de salida; estos valores fueron obtenidos también del trabajo de Chen et al. (2012): $\sigma_1 = 20 \text{ mm}^3$, $\sigma_2 = 0,001 \text{ } \mu\text{g/mL}$, $\sigma_3 = 0,001 \text{ } \mu\text{g/mL}$, and $\sigma_4 = 10^5$. Dichos valores son coherentes con otros trabajos como (Chen et al., 2020; Schnell et al., 2002; Augustin et al., 1994).

El proceso de crecimiento tumoral se halla dividido en tres estados: X_g es el volumen de células en estado de crecimiento, X_s se corresponde con el volumen de células en el estado de síntesis del ADN y, por último, X_m representa el volumen de células en el estado de mitosis.

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

$$\dot{X}_s(t) = -k_s \cdot X_s(t) + k_g \cdot X_g(t) \cdot LN(t), \quad (2)$$

$$\dot{X}_m(t) = -k_m \cdot X_m(t) \cdot LN(t) + k_s \cdot X_s(t), \quad (3)$$

El volumen total puede calcularse como:

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

Nota 1. Todos los parámetros del modelo completo y su significado pueden encontrarse en Chen et al. (2012).

Es importante destacar, como detallan Bumroongsri y Kheawhom (2015), que este modelo de crecimiento tumoral combina matemáticamente las fases de quiescencia y crecimiento en X_g , además de combinar la preparación de la mitosis y

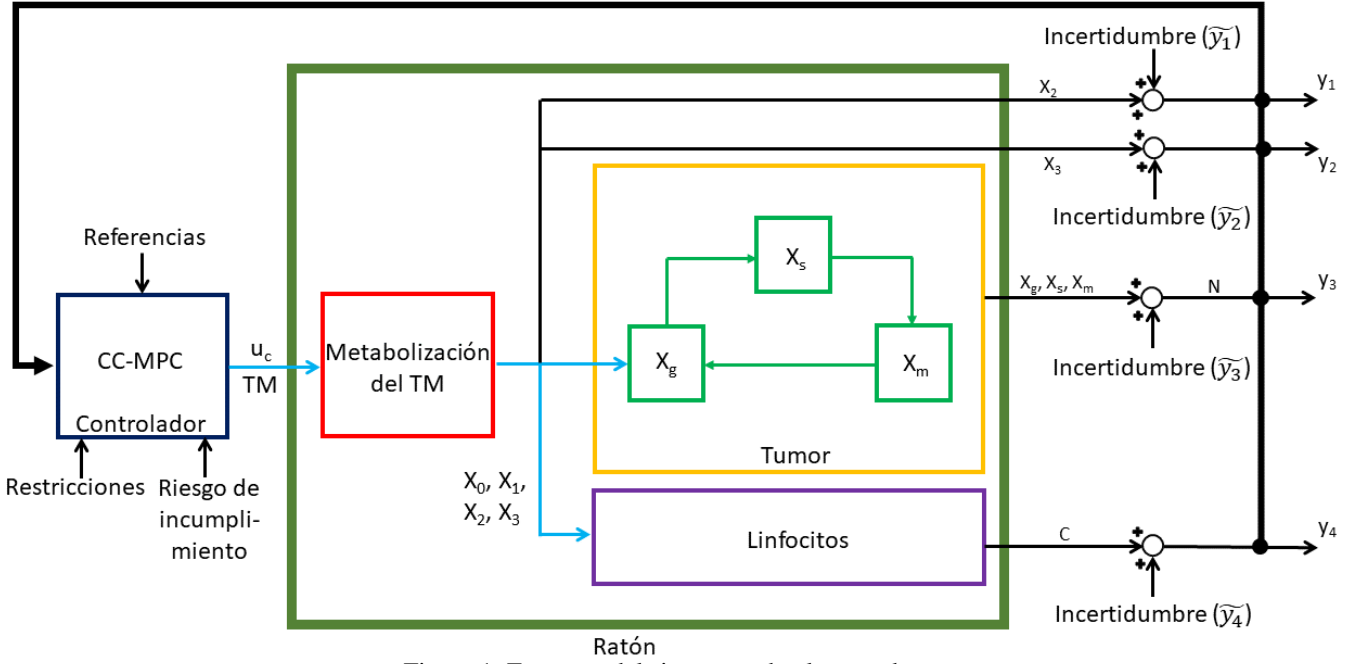


Figura 1: Esquema del sistema en bucle cerrado.

la propia mitosis X_m . Por otro lado, el modelo planteado por Chen et al. (2012) para definir la farmacocinética del TM puede definirse como:

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

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

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

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

donde $u_c(t)$ es la dosis de TM que se le administra al ratón y cuyo valor máximo será de 800 μg diarios. X_3 será el último metabolito del fármaco y se corresponderá con la concentración de 4-hidroxitamoxifeno.

Por último, como fue mencionado anteriormente, el modelo matemático contempla algunos de los posibles efectos secundarios de la quimioterapia. Es por ello que se estudiará el efecto que tiene el fármaco sobre los linfocitos, C , una clase de células del sistema inmunológico:

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

Como medida de seguridad, tal y como es especificado por Chen et al. (2012), la cantidad de este tipo de células nunca debería ser inferior al 40% de su valor inicial. Es por ello que cualquier estrategia de control que sea implementada deberá reducir lo máximo posible el tumor, siempre y cuando la cantidad de estas células inmunológicas estén por encima de esta restricción.

3. Formulación de los controladores

En esta sección se introduce la formulación del problema de control basada en controladores predictivos, tanto en su versión estándar, como el CC-MPC. Estos controladores se han di-

señado considerando el modelo no lineal presentado en la Sección 2. Dicho conjunto de ecuaciones ha sido discretizado con un tiempo de muestreo de una hora y se define como:

$$x[k+1] = f(x[k], u[k], t), \quad (10)$$

$$y[k+1] = h(x[k], u[k], t) + \tilde{y}[k]. \quad (11)$$

Donde $f(\cdot)$ es la función del modelo no lineal, $x[k]$ constituye el vector de variables de estados del sistema y $u[k]$ es la acción de control aplicada. Por otro lado, el conjunto de variables controladas del sistema es $y[k]$. Estas variables x e y se definen como:

$$x = [X_g \ X_s \ X_m \ C \ X_0 \ X_1 \ X_2 \ X_3]^T, \\ y = [X_2 \ X_3 \ N \ C]^T.$$

Además, la restricción en la variable de control, mencionada anteriormente, se puede formular como:

$$0 \leq u_c[k] \leq 800 \mu\text{g}, \quad (12)$$

Las restricciones en las variables de salida, según Chen et al. (2012) y Pinho et al. (2013), se establecen como:

$$X_2[k] \geq 0 \mu\text{g/mL}, \quad (13a)$$

$$X_3[k] \geq 0 \mu\text{g/mL}, \quad (13b)$$

$$N[k] \geq 0 \text{ mm}^3, \quad (13c)$$

$$C[k] \geq 4 \times 10^6. \quad (13d)$$

Por último, los controladores se han diseñado para reducir el tamaño del tumor, mientras que intentan limitar los efectos secundarios del tratamiento. Para ello, la función de coste se define, mediante

$$J(y[k], u[k]) = (y_{\text{ref}} - y[k])^T R_y (y_{\text{ref}} - y[k]) + u[k]^T Q_u u[k], \quad (14)$$

donde y_{ref} es el vector de referencias para las variables de salidas: 0 mm^3 para $N[k]$, $0 \text{ } \mu\text{g/mL}$ tanto en X_2 como X_3 y 10^7 para $C[k]$. Además, R_y es la matriz de pesos para las señales de error asociadas a cada salida (100 , 10^{-5} , 10^{-5} y 1 , respectivamente) y Q_u representa la matriz de pesos para la señal de control, cuyo valor es 0.1 .

3.1. Formulación del MPC estándar

La formulación del MPC consiste en minimizar la función de coste a lo largo de un horizonte de predicción (N_p) en cada instante de tiempo k . De esta manera, el problema de optimización se define como:

$$\min_{u[k:k+N_p-1]} \sum_{l=k}^{k+N_p-1} J(y[l], u[l]), \quad (15)$$

sujeto a (10)-(13). Además, $u[k]$ es el primer elemento del vector de acciones de control óptimas $u[k : k+N_p-1]$, que se aplica al sistema en el instante k mientras el resto de componentes se descartan. Las variables de salida del sistema son actualizadas y el problema de optimización se repite en el siguiente instante de tiempo $k+1$.

3.2. Formulación del CC-MPC

La idea principal del CC-MPC consiste en combinar restricciones probabilísticas con los beneficios del MPC. Según esta estrategia, se asumen ciertos riesgos de violación de restricciones para poder formular las mismas en términos de sus propiedades probabilísticas:

$$\mathbb{P}[y[k] \geq y_{\min}] \geq 1 - \delta_y, \quad (16)$$

donde $\mathbb{P}[\cdot]$ es el operador probabilístico, y_{\min} es un vector que representa los valores mínimos de las salidas del sistema y $(1 - \delta_y)$ constituye la probabilidad con la que las restricciones deben ser cumplidas.

La incertidumbre que afecta a cada salida del sistema, y_j , con $j \in \{1, 2, 3, 4\}$, puede ser descrita a través de su función de distribución de probabilidad acumulada, ϕ_j . De esta forma, las distintas restricciones probabilísticas pueden ser reformuladas mediante sus equivalentes determinísticos, como:

$$\begin{aligned} \mathbb{P}[y_j[k] \geq y_{\min_j}] &\geq 1 - \delta_y \Leftrightarrow \\ \mathbb{P}[h_j(x[k], u[k], t) + \tilde{y}_j[k] \geq y_{\min_j}] &\geq 1 - \delta_y \Leftrightarrow \\ \mathbb{P}[\tilde{y}_j[k] \geq y_{\min_j} - h_j(x[k], u[k], t)] &\geq 1 - \delta_y \Leftrightarrow \\ \mathbb{P}[\tilde{y}_j[k] < y_{\min_j} - h_j(x[k], u[k], t)] &< \delta_y \Leftrightarrow \\ \phi_j(y_{\min_j} - h_j(x[k], u[k], t)) &< \delta_y \Leftrightarrow \\ y_{\min_j} - h_j(x[k], u[k], t) &< \phi_j^{-1}(\delta_y) \Leftrightarrow \\ h_j(x[k], u[k], t) &\geq y_{\min_j} + \phi_j^{-1}(1 - \delta_y). \end{aligned} \quad (17)$$

Debe tenerse en cuenta que las distintas variables estocásticas han sido tratadas como funciones de distribuciones normales, $y_j = \mathcal{N}(\mu_j, \sigma_j^2)$, con una media y desviación típica (μ_j y σ_j , respectivamente).

Por tanto, el problema de optimización para el CC-MPC se formula como sigue:

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

sujeto a (10)-(13) y (19).

$$\begin{aligned} y_j[l] &\geq y_{\min_j} + \phi_j^{-1}(1 - \delta_y), \quad \forall j \in \{1, 2, 3, 4\}, \\ &\forall l \in [k, k+N_p-1]. \end{aligned} \quad (19)$$

En la Ecuación (18), el operador $\mathbb{E}[\cdot]$ representa el valor esperado de la función objetivo de la Ecuación (14).

4. Resultados

Para comprobar la efectividad del controlador CC-MPC, se han diseñado tres tipos de tratamiento, a efectos de hacer un estudio comparativo entre ellos. Todos consistirán en la simulación, durante un año, de un tratamiento oncológico, haciéndose uso del modelo no lineal presentado en la Sección 2. Estos tres escenarios serán los siguientes:

- Administración diaria, en bucle abierto, de $750 \text{ } \mu\text{g}$ de TM (25 mg/kg según DeGregorio et al. (1987)).
- Tratamiento basado en la dosificación de TM marcado por un MPC estándar.
- Administración del fármaco con un CC-MPC con un 10 % de riesgo de violación de restricciones.

Ambos controladores predictivos tienen un horizonte de predicción de $N_p = 7$ días.

Por otro lado, se han definido distintos parámetros de rendimiento (PR) para poder realizar una comparativa entre los distintos casos:

- PR₁: Tamaño final del tumor.
- PR₂: Dosis total de TM administrada.
- PR₃: Número final medio de linfocitos.
- PR₄: Cociente entre el volumen de $N(t)$ eliminado por mg de TM administrado.
- PR₅: Número medio de linfocitos por debajo de la restricción por hora de tratamiento.

La Tabla 1 muestra los valores medios (\overline{PR}) y su desviación estándar (\overline{PR}) para cada PR, luego de haber llevado a cabo 1000 simulaciones para los tres casos de estudio. Dentro de estos resultados es especialmente interesante ver cómo el tratamiento tradicional en bucle abierto consigue la mayor reducción del tamaño del tumor (PR₁), a cambio de un mayor incumplimiento de la restricción relacionada con los efectos secundarios del tratamiento (PR₃ y PR₅). Esto queda también de manifiesto a través de la Figura 2a. También puede comprobarse cómo, aunque aumenta la seguridad del tratamiento frente al primer caso, el MPC estándar sigue incumpliendo la restricción asociada a los linfocitos. El único caso en el que se consigue un tratamiento seguro, desde el punto de vista del efecto secundario considerado, es el CC-MPC. En efecto, este controlador nunca llega

Tabla 1: Comparativa de los distintos controladores a través de sus PRs.

Controlador	\overline{PR}_1 (\overline{PR}_1) mm ³	\overline{PR}_2 (\overline{PR}_2) mg	\overline{PR}_3 (\overline{PR}_3)
Bucle abierto	96,13 (10,07)	273,75 (0)	$3,44 \cdot 10^6$ ($5 \cdot 10^4$)
MPC	160,27 (10,09)	223,45 (1,01)	$4,07 \cdot 10^6$ ($6 \cdot 10^4$)
CC – MPC _{$\delta_y=10\%$}	264,42 (10,12)	176,41 (0,79)	$4,74 \cdot 10^6$ ($6 \cdot 10^4$)
Controlador	\overline{PR}_4 (\overline{PR}_4) mm ³ /mg	\overline{PR}_5 (\overline{PR}_5) h ⁻¹	Evaluación
Bucle abierto	3,303 (0,038)	$3,78 \cdot 10^5$ ($9 \cdot 10^3$)	Restricción incumplida
MPC	3,758 (0,046)	$1,41 \cdot 10^4$ ($1,5 \cdot 10^3$)	Restricción incumplida
CC – MPC _{$\delta_y=10\%$}	4,167 (0,059)	0 (0)	Restricción cumplida

a incumplir la restricción a pesar de la presencia de las incertidumbres de medida de las variables de salidas del sistema. Bajo este esquema, también se logra una mayor eficiencia del fármaco administrado, tal como refleja PR_4 ; además, es el que hace uso de una menor cantidad de fármaco en términos absolutos como cuantifica PR_2 .

La Figura 2 representa la evolución promedio de los linfocitos a lo largo del año de tratamiento para 100 simulaciones de cada caso. Estas gráficas muestran cómo el tratamiento convencional (Figura 2a) incumple, incluso en los casos más optimistas, la restricción del 40%. En el caso del MPC estándar (Figura 2b), se mejora el tratamiento desde el punto de vista de los efectos secundarios, aunque sigan existiendo algunas violaciones de la restricción. Por último, en la Figura (2c) se evidencia que el uso de un CC-MPC permite implementar un ciclo de quimioterapia seguro, donde el número de linfocitos es siempre superior al 40% del valor inicial.

5. Conclusiones

Los resultados presentados demuestran cómo el CC-MPC consigue mejorar el tratamiento, haciendo un balance entre la reducción del tumor y el número de linfocitos. Esto mejorará la seguridad del tratamiento y reducirá las probabilidades de que el paciente desarrolle complicaciones médicas asociadas a la inmunodepresión asociada al tratamiento oncológico.

Es importante destacar que cualquier avance en el campo de la automatización oncológica requiere, también, de estudios que avancen en el modelado matemático de sistemas biológicos. Con ello, se podrán mejorar los tratamientos, pudiendo llegar a implementar ciclos de quimioterapia personalizados a cada paciente.

Agradecimientos

Este proyecto ha recibido financiación del proyecto C3PO-R2D2 (PID2020119476RB-I00) financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033, y del proyecto PID2019-104149RB-I00 financiado por MCIN/AEI/10.13039/501100011033.

Referencias

Allen, C., Her, S., Jaffray, D. A., 2017. Radiotherapy for cancer: present and future.

Augustin, H. G., Kozian, D. H., Johnson, R. C., 1994. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays* 16 (12), 901–906.

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.

Cappuccio, A., Castiglione, F., Piccoli, B., 2007. Determination of the optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *Mathematical biosciences* 209 (1), 1–13.

Chareyron, S., Alamir, M., 2009. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: feedback design and model updating schemes. *Journal of theoretical biology* 258 (3), 444–454.

Chen, M., Li, Z., Ding, J., Lu, X., Cheng, Y., Lin, J., 2020. Comparison of common methods for precision volume measurement of hematoma. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2020.

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.

DeGregorio, M. W., Wilbur, B. J., Coronado, E., Osborne, C. K., 1987. Serum tamoxifen concentrations in the athymic nude mouse after three methods of administration. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 20, 316–318.

Fernández, I., Velarde, P., Casas, M., Maestre, J. M., 2022. Advanced demand forecasting and inventory management methods in hospital pharmacy. In: *Regionalized Management of Medicine*. Springer, pp. 63–80.

Gustafson, D. L., Page, R. L., 2013. Cancer chemotherapy. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*, 157–179.

Hensley, D., Orendorff, R., Yu, E., Danielson, C., Salgaonkar, V., Diederich, C., 2015. Model predictive control for treating cancer with ultrasonic heating. In: *2015 American Control Conference (ACC)*. IEEE, pp. 220–225.

Padmanabhan, R., Meskin, N., Al Moustafa, A.-E., 2021. *Mathematical Models of Cancer and Different Therapies: Unified Framework*. Springer Nature.

Pinho, S. T. R. d., Bacelar, F. S., Andrade, R. F. S., Freedman, H., 2013. A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 14 (1), 815–828.

Piotrowska, M. J., Bodnar, M., 2018. Influence of distributed delays on the dynamics of a generalized immune system cancerous cells interactions model. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* 54, 389–415.

Sasieni, P., Shelton, J., Ormiston-Smith, N., Thomson, C., Silcocks, P., 2011. What is the lifetime risk of developing cancer?: the effect of adjusting for multiple primaries. *British journal of cancer* 105 (3), 460–465.

Schildbach, G., Morari, M., 2015. Scenario MPC for linear time-varying systems with individual chance constraints. *American Control Conference*. Chicago, Illinois., pp. 415–421.

Schnell, M. A., Hardy, C., Hawley, M., Propert, K. J., Wilson, J. M., 2002. Effect of blood collection technique in mice on clinical pathology parameters. *Human Gene Therapy* 13 (1), 155–161.

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.

Smittenaar, C., Petersen, K., Stewart, K., Moitt, N., 2016. Cancer incidence and mortality projections in the uk until 2035. *British journal of cancer* 115 (9), 1147–1155.

Sociedad Española de Oncología, 2020. *Las cifras del cáncer en España 2020*.

Villa-Tamayo, M. F., Anelone, A. J., Rivadeneira, P. S., 2022. Impulsive nonlinear mpc with application to oncolytic virus therapy. In: *Feedback Control for Personalized Medicine*. Elsevier, pp. 189–201.

Wang, L., Yang, Y., Su, S., 2021. Nonparametric modelling based model predictive control for human heart rate regulation during treadmill exercise. In: *Proceedings of the 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society*. pp. 148–151.

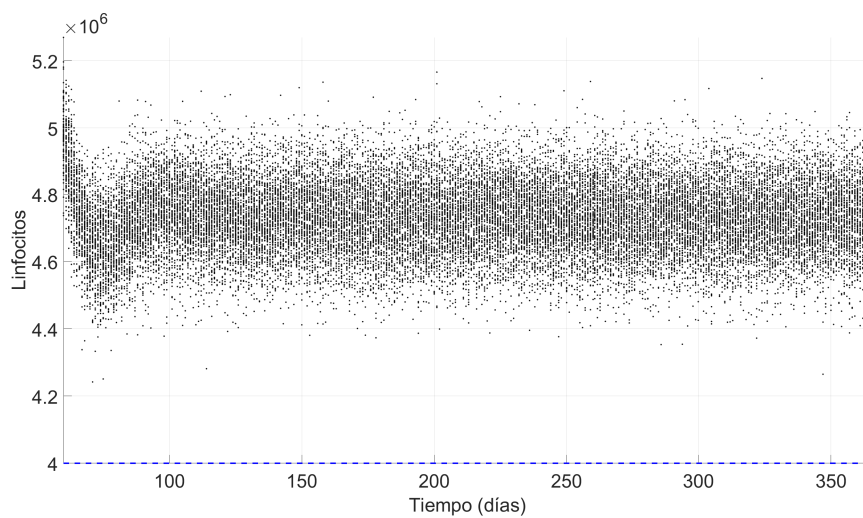
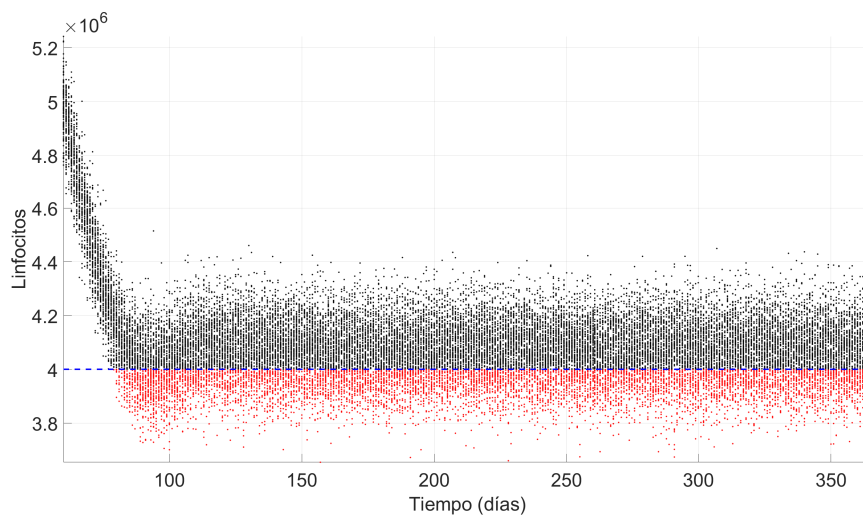
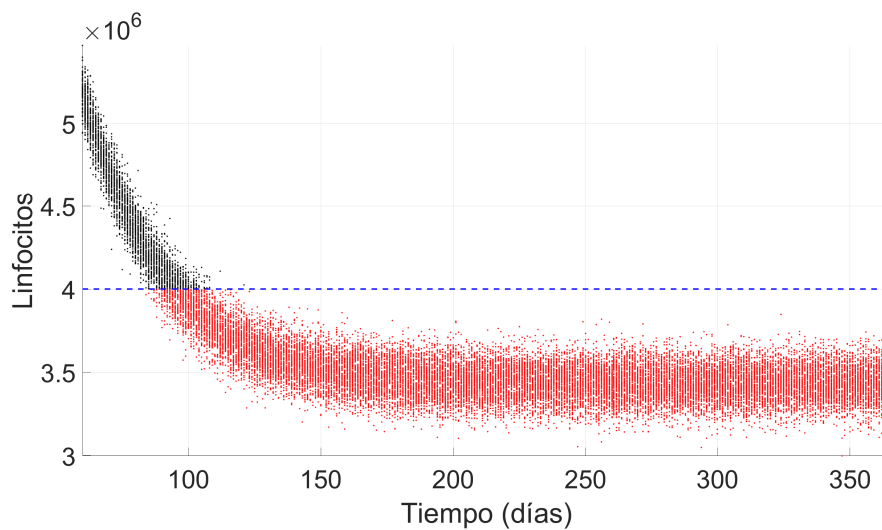


Figura 2: Cumplimiento de la restricción para cada estrategia de control.