

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

---

*Corso di laurea in* **INGEGNERIA INFORMATICA**

**ANALISI DEL MODELLO DI CRESCITA  
TUMORALE NORTON-SIMON-MASSAGUÉ**

*RELATORE*

*Prof.* SANDRO ZAMPIERI

*LAUREANDO*

DAVIDE REDANA

17 Luglio, 2024

---

Anno Accademico 2023–2024

# Indice

<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>1) Una panoramica sullo sviluppo storico dei modelli matematici di crescita tumorale</b>	<b>4</b>
I) Le leggi di <i>Bertalanffy</i> per il metabolismo e la crescita . . . . .	4
II) Dall'ipotesi <i>Log-kill</i> all'ipotesi <i>Norton-Simon</i> . . . . .	9
III) La logica del <i>self-seeding</i> . . . . .	12
<b>2) Il modello di crescita tumorale Norton-Simon-Massagué</b>	<b>14</b>
I) Il modello Norton-Simon-Massagué (NSM) . . . . .	14
II) Il sistema dinamico impulsivo NSM . . . . .	16
<b>3) Una prima linearizzazione del modello NSM</b>	<b>18</b>
I) Ripasso delle nozioni relative ai sistemi dinamici . . . . .	18
II) Analisi dei punti di equilibrio del sistema . . . . .	20
III) Linearizzazione del modello e scrittura in forma matriciale . . . . .	22
IV) Studio della stabilità del sistema . . . . .	25
<b>4) Una seconda linearizzazione del modello NSM con derivazione di un sistema dinamico lineare a tempo discreto</b>	<b>27</b>
I) Analisi della dinamica delle derivate temporali di $V(t)$ e $C(t)$ . . . . .	28
II) Derivazione e analisi della dinamica di $C(t)$ . . . . .	28
III) Introduzione e analisi della dinamica della funzione $G(V(t))$ . . . . .	29
IV) Introduzione di $Z(V(t))$ e trasformazione del sistema dinamico non-lineare impulsivo NSM in un sistema dinamico lineare a tempo discreto . . . . .	32
<b>5) Integrazione esatta del modello dinamico NSM</b>	<b>37</b>
I) Il parametro sensibilità . . . . .	37
II) Il tasso di rimozione $k$ . . . . .	37
III) Le costanti di crescita e di mortalità $a$ e $b$ . . . . .	38
IV) La costante <i>Alfa</i> . . . . .	39
V) Algoritmo di integrazione esatta del modello NSM e implementazione MATLAB . . . . .	40
<b>6) Script MATLAB delle simulazioni presentate</b>	<b>43</b>
I) Primo tipo di crescita di <i>Bertalanffy</i> . . . . .	43
II) Secondo tipo di crescita di <i>Bertalanffy</i> . . . . .	45

III) Terzo tipo di crescita di <i>Bertalanffy</i> . . . . .	48
IV) Modello <i>log-kill</i> . . . . .	50
V) Modello <i>NSM</i> - Dinamica della derivata temporale di $V(t)$ . . . . .	53
VI) Modello <i>NSM</i> - Dinamica di $V(t)$ . . . . .	55
VII) Punti di equilibrio . . . . .	58
VIII) Dinamica di $C(t)$ . . . . .	60
IX) Dinamica di $G(t)$ . . . . .	63
X) Dinamica di $Z(t)$ . . . . .	65
XI) Integrazione esatta del modello <i>NSM</i> . . . . .	66

<b>Bibliografia</b>	<b>70</b>
---------------------	-----------

## Abstract

---

Le malattie non trasmissibili (NCDs - *Non-Communicable Diseases*) sono oggi responsabili del maggior numero di morti a livello globale. Tra esse si prevede che sarà soprattutto il cancro a diventare nei prossimi decenni la principale causa di mortalità e la più grande barriera all'incremento dell'aspettativa di vita in ogni paese del mondo. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2015 il cancro è la prima o seconda causa di morte prima dei settant'anni in 91 su 172 paesi, ed è classificata come terza o quarta in altri 22 paesi. [1]

La seguente tesi si pone l'obiettivo di presentare alcuni dei principali modelli matematici di crescita tumorale che trovano riscontro nella pratica clinica. In particolare, verrà presentato e analizzato il modello dinamico Norton-Simon-Massagué, che deve la sua formulazione agli omonimi ricercatori.

---

# 1) Una panoramica sullo sviluppo storico dei modelli matematici di crescita tumorale

La chemioterapia rappresenta ad oggi uno dei trattamenti più diffusi a livello mondiale nella lotta contro il cancro. I tradizionali farmaci chemioterapici causano tuttavia citotossicità<sup>a</sup> a livello cellulare, portando i pazienti a sperimentare anemia, perdita di capelli, infertilità e molti altri effetti collaterali in risposta al trattamento. Di conseguenza, spesso i dosaggi ideali di farmaco non possono essere ottenuti, riducendo l'efficacia della terapia [5].

L'obiettivo principale della ricerca antitumorale è sempre stato quello di cercare di massimizzare l'efficacia del trattamento minimizzando la tossicità della terapia. I pionieri della ricerca antitumorale decisero di rivolgersi alla matematica, considerando rischioso, oltre che inefficace, l'avvalersi di soli tentativi sperimentali.

*Mathematical tools are essential if one is to seek an understanding of fluxes in numbers over time and space. Mathematical thinking is no more about numbers themselves and symbolic equations than music about the printed notes on a sheet of paper. In both cases what appears on the page is just a guide for deeper and more meaningful concepts, actions, and events [6].*

## I) Le leggi di Bertalanffy per il metabolismo e la crescita

I modelli matematici di crescita tumorale che verranno esposti nelle sezioni successive devono la loro origine a modelli matematici più generali, sviluppati inizialmente per la descrizione della relazione tra crescita di organismi biologici e risorse energetiche. Lo scopo di questa sezione è quello di approfondire i modelli studiati da Ludwig von Bertalanffy, considerato uno dei pionieri in questo settore. Solo successivamente questi modelli verranno formulati e analizzati nel contesto della crescita di tumori.

Il peso assoluto di un organismo influenza molto la variazione del metabolismo e dei tassi cardiaci e respiratori. In particolare, l'intensità del metabolismo, misurato attraverso il consumo di ossigeno o la produzione di calorie per chilogrammo di peso corporeo, diminuisce con l'aumento del peso. Al contrario, il metabolismo calcolato su unità di superficie corporea risulta pressoché costante, il che da origine alla cosiddetta **regola di superficie** (*surface rule*)<sup>b</sup>. Se due corpi sono approssimativamente

---

<sup>a</sup>Si definisce citotossicità l'effetto di un agente di tipo chimico, fisico o biologico in grado di indurre danno ad una cellula.

<sup>b</sup>La regola di superficie fu inizialmente spiegata da Max Rubner (1854-1932) in termini di omeotermia: tutti gli organismi viventi a sangue caldo scaldano il proprio corpo fino ad una temperatura di circa 37 gradi Celsius. Poiché il calore viene emanato attraverso la superficie corporea, è necessaria la produzione di uno stesso numero di calorie per unità di superficie per garantire il mantenimento di tale temperatura.

simili in dimensione, la loro superficie può essere espressa come una potenza dei  $2/3$  del peso corporeo, dato che la radice cubica di un volume o di un peso è una dimensione lineare, e quindi il suo quadrato corrisponde alla dimensione di una superficie. Pertanto, le aree di superficie di corpi geometricamente simili possono essere ottenute con la cosiddetta **formula di Meeh** (dove  $a$  è una costante adeguata):

$$S = aV^{2/3} \quad (1)$$

La regola di superficie può essere quindi riespressa nel modo seguente: il *tasso di metabolismo basale* è proporzionale alla superficie corporea  $S$ , e di conseguenza al peso corporeo elevato a potenza  $2/3^c$ .

Per comprendere appieno i risultati che verranno esposti nel seguito, viene ora introdotta un'ulteriore formula, che mette in relazione il tasso metabolico di un organismo animale con il peso corporeo generalizzando l'equazione (1) e prevenendo quindi le problematiche legate al funzionamento della regola di superficie<sup>c</sup>:

$$M = aV^\alpha \quad (2)$$

dove  $M$  è il tasso metabolico,  $V$  il peso corporeo e  $a$  e  $\alpha$  sono costanti. A partire da (2) Bertalanffy distingue tre cosiddetti *tipi metabolici* (metabolic types):

- **Primo tipo:**  $\alpha \approx 2/3$ , per cui il tasso metabolico segue la regola di superficie (questa regola vale ad esempio per pesci, crostacei, vongole e ascaridi);
- **Secondo tipo:**  $\alpha \approx 1$ , ovvero il tasso metabolico è proporzionale al peso corporeo (concerne ad esempio larve ed emimetaboli<sup>d</sup>);
- **Terzo tipo:**  $2/3 \lesssim \alpha \lesssim 1$  (concerne ad esempio lumache d'acqua dolce e tenie).

Un'analisi più approfondita della relazione tra tasso metabolico e peso corporeo e la regola di superficie può essere trovata in [7].

Nel seguito verrà illustrato come, a partire dai tre diversi tipi metabolici precedentemente illustrati, possono essere individuati altrettanti cosiddetti *tipi di crescita* (growth types).

---

<sup>c</sup> È da notare come la regola di superficie abbia incontrato numerose obiezioni: la relazione tra tasso metabolico e dimensione corporea illustrata vale solo per i mammiferi, alcuni vertebrati pecilotermi (per i quali la temperatura corporea varia considerevolmente in base all'ambiente circostante) e pochi invertebrati, e non si applica a molte specie animali.

<sup>d</sup>Gli emimetaboli sono insetti a metamorfosi incompleta.

La crescita di un animale può essere considerata come il risultato della controazione tra anabolismo e catabolismo. Si ha crescita nel momento in cui la sintesi prevale sulla distruzione, e l'organismo raggiunge uno stato di stabilità se e quando i due processi si equivalgono. Questo concetto può essere espresso attraverso la formula seguente:

$$\frac{dV}{dt} = aV^\alpha - bV^\beta \quad (3)$$

In parole: la variazione di peso  $V$  è data dalla differenza tra i processi di sintesi e distruzione;  $a$  e  $b$  sono le costanti rispettivamente legate ad anabolismo e catabolismo, e gli esponenti  $\alpha$  e  $\beta$  indicano che questi ultimi sono proporzionali a una qualche potenza del peso corporeo. La complessità intrinseca nel fenomeno non lo preclude dal seguire tale regola, per quanto semplice essa sia.

Si è dimostrato che è possibile ottenere un'approssimazione accettabile di (3) considerando il catabolismo come proporzionale al peso corporeo (vedasi [7]). Si considera quindi d'ora innanzi  $\beta = 1$  senza una sostanziale perdita di generalità.

Per quanto riguarda il processo anabolico, invece, risultati sperimentali mostrano che esiste una correlazione tra i processi di respirazione<sup>e</sup>, anabolismo e crescita. Se consideriamo per  $\alpha$  gli stessi valori considerati per l'esponente in (2), risulta un'immediata connessione tra i tipi metabolici precedentemente individuati e i tipi di crescita cercati.

Nel *primo tipo*, il processo di respirazione è proporzionale ai 2/3 del peso corporeo, e la legge in (3) assume la forma:

$$\frac{dV}{dt} = aV^{\frac{2}{3}} - bV \quad (4)$$

Il risultato derivato sperimentalmente (e che trova riscontro nella legge in (4)) è il seguente, come mostrato in Figura 1: la curva che descrive la crescita del peso corporeo  $V$  è sigmoide, con un punto di flesso collocato a circa 1/3 del peso corporeo finale.

Quella mostrata è la più comune e riconosciuta forma di curva di crescita, che trova riscontro nei pesci, in numerose classi di invertebrati e, con alcune eccezioni, nei mammiferi. La spiegazione è semplice: se un corpo aumenta in dimensione, la sua superficie aumenta approssimativamente con il quadrato della lunghezza, mentre il volume e la massa con il suo cubo. Nel tempo il rapporto tra la superficie e il peso si modifica a svantaggio della superficie. Fintanto che un organismo è "piccolo",

---

<sup>e</sup>Il tasso metabolico può essere misurato anche in termini di consumo di ossigeno.

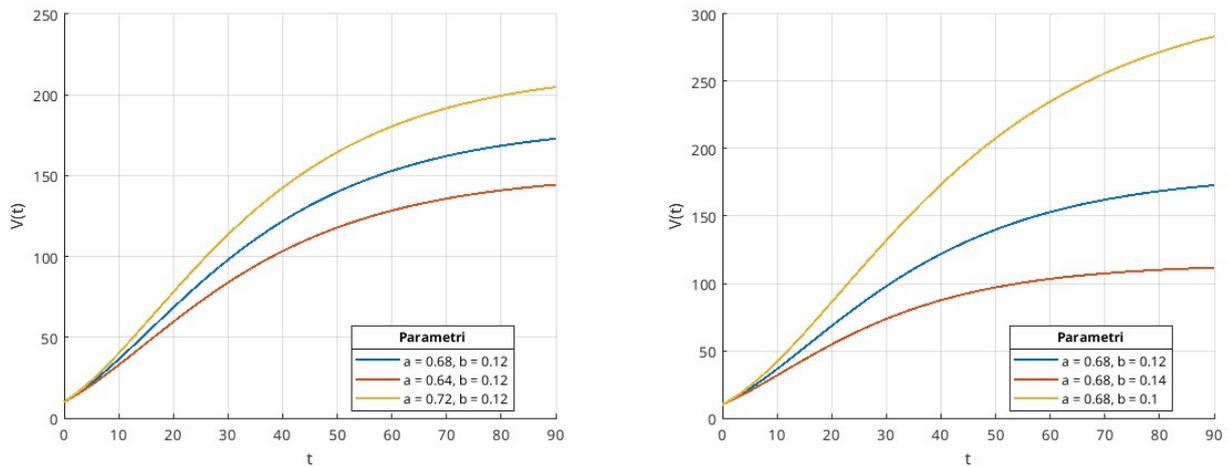


Figura 1: Simulazione MATLAB relativa al primo tipo di crescita. Lo script completo della simulazione è contenuto nel capitolo 6) sezione I)

l'anabolismo prevale sul catabolismo, e l'organismo cresce. Più cresce, più il termine catabolico acquisisce influenza, e si tende verso uno stato di equilibrio dove anabolismo e catabolismo sono bilanciati tra loro, portando alla fine della crescita dell'organismo.

Ciò che avviene con il secondo tipo è mostrato in Figura 2, e descritto dalla seguente formula:

$$\frac{dV}{dt} = aV - bV \quad (5)$$

Diversamente dal primo tipo di crescita, anabolismo e catabolismo, entrambi proporzionali al peso corporeo, vanno di pari passo. Più si ha un aumento dei processi anabolici, più ciò avviene per i processi catabolici. Pertanto, i tassi di crescita non diminuiranno mai, e più l'organismo aumenta di dimensione, più velocemente crescerà. Per quanto controintuitivo possa sembrare, è esattamente ciò che accade. Tale processo, come accennato in precedenza, avviene nelle larve e negli emimetaboli, ed è il meccanismo della metamorfosi dell'organismo a garantire che tale crescita non proceda all'infinito<sup>f</sup>.

Infine, il terzo tipo è rappresentato dalle lumache d'acqua dolce, e corrisponde ad un valore di  $\alpha$  compreso tra  $2/3$  e  $1$ . La curva di crescita del peso non differisce di molto dalla corrispondente curva in Figura 1, legata al primo tipo.

<sup>f</sup>Negli emimetaboli non si ha una vera e propria metamorfosi, ma i meccanismi ormonali reponsabili della crescita di tali organismi sono molto simili a quelli degli insetti a metamorfosi completa.

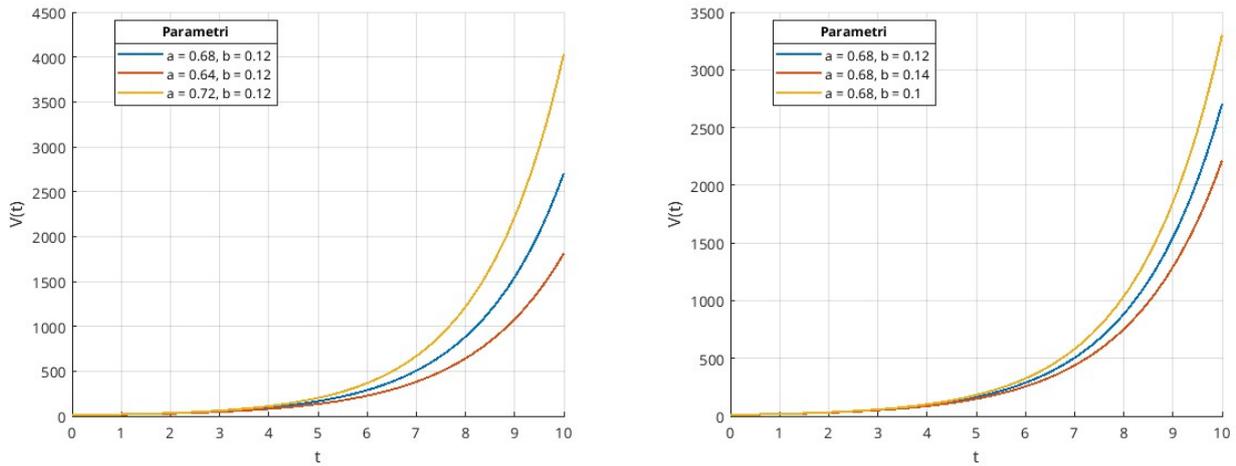


Figura 2: Simulazione MATLAB relativa al secondo tipo di crescita. Lo script completo della simulazione è contenuto nel capitolo 6) sezione II)

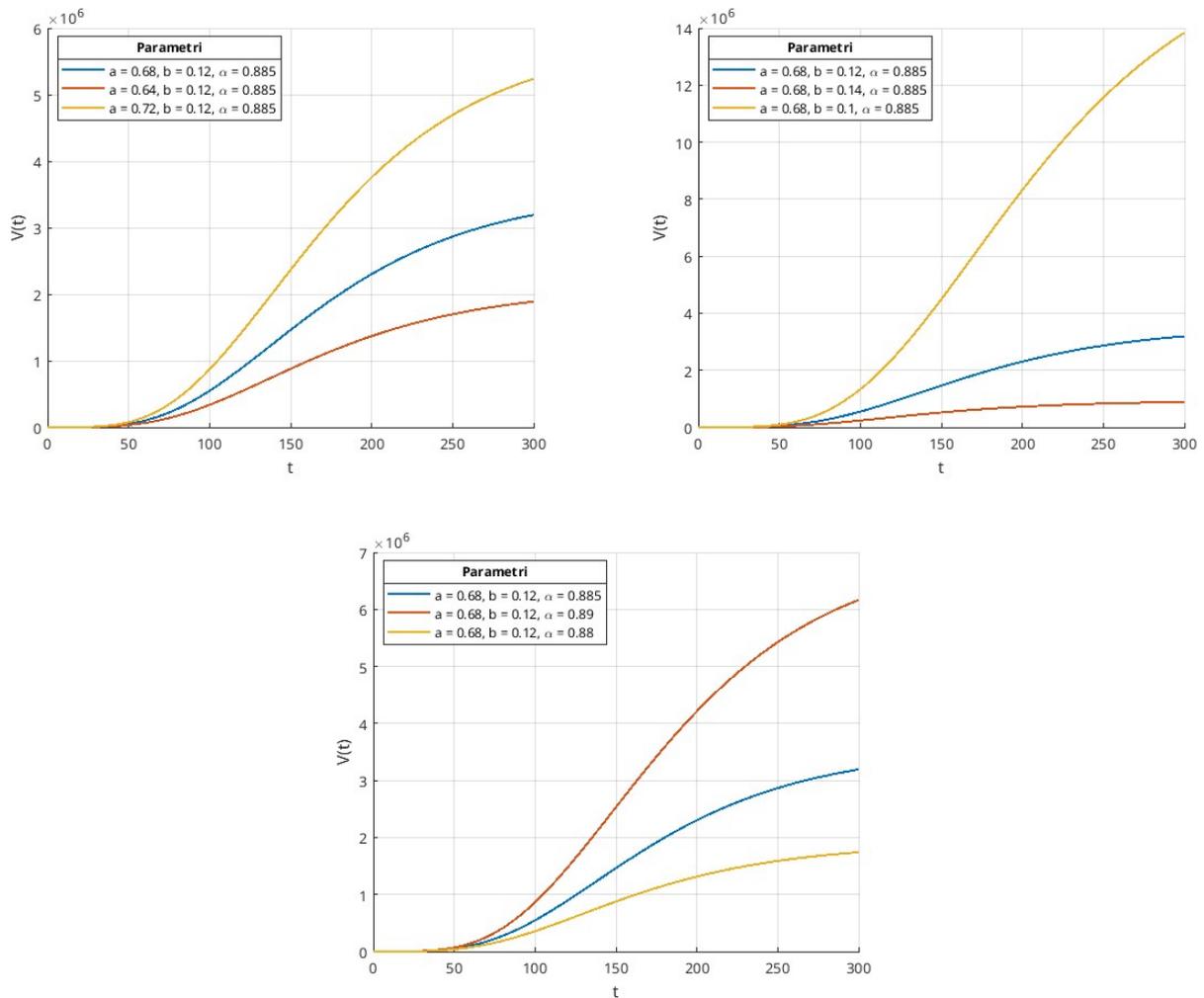


Figura 3: Simulazione MATLAB relativa al terzo tipo di crescita. Lo script completo della simulazione è contenuto nel capitolo 6) sezione III)

In conclusione, abbiamo visto in questa sezione come negli organismi animali a diversi tipi metabolici corrispondano diversi tipi di crescita, la cui dinamica sperimentale è in accordo con le ipotesi

matematiche presentate.

## II) Dall'ipotesi *Log-kill* all'ipotesi *Norton-Simon*

La cosiddetta **ipotesi log-kill** è stata per decenni centrale nel trattamento clinico di molte tipologie di tumori [6].

*Una data dose di farmaco chemioterapico agente su un tumore il cui tasso di crescita sia esponenziale nel tempo è in grado di uccidere la stessa frazione di tumore a prescindere dalla dimensione dello stesso.*

Questa scoperta<sup>g</sup> è interessante proprio perché è controintuitiva: se le molecole del farmaco occupassero i siti recettoriali delle singole cellule tumorali, ci si aspetterebbe che una data quantità di farmaco uccida un dato numero di cellule, non una porzione di esse.

È interessante inoltre notare che combinando due diversi agenti non interferenti tra loro le *log-kills* vanno a sommarsi<sup>h</sup>.

Il modello è sintetizzato matematicamente dall'espressione seguente:

$$\frac{dV(t)}{dt} = GF(V) \cdot V(t) - k \cdot L(t) \cdot V(t) \quad (6)$$

dove:

- $V(t)$  rappresenta il volume del tumore al tempo  $t$ ;
- $L(t)$  rappresenta l'intensità della terapia (misurata in dosi farmaceutiche) al tempo  $t$ ;
- $k$  è una costante;
- $GF(V)$  rappresenta il tasso di crescita istantaneo per un tumore di dimensione  $V$ , che corrisponde alla divisione tra  $dV(t)/dt$  e  $V(t)$  per un tumore non trattato. Nel caso di tumori caratterizzati da crescita esponenziale (e quindi nel modello *log-kill*),  $GF(V)$  è costante.

In sintesi, l'equazione sostiene che il tasso di crescita del numero di cellule di tumorali è determinato dal tasso col quale nuove cellule sono aggiunte alla popolazione meno il tasso al quale le cellule

---

<sup>g</sup>Si noti che il legame con log deriva chiaramente dal fatto che una frazione costante corrisponde ad un costante valore logaritmico.

<sup>h</sup>Se ad esempio due farmaci non interferenti possono uccidere ciascuno il 90% delle cellule, la loro azione combinata comporta la morte del 99% del totale (una doppia *log-kill*).

esistenti sono uccise e rimosse. Il tumore cresce quindi con un tasso determinato dal prodotto di  $GF(V)$  e  $V(t)$ . Il tasso di uccisione delle cellule tumorali è proporzionale al volume del tumore  $V$ , con una proporzionalità che è determinata dall'andamento della terapia  $L$ .

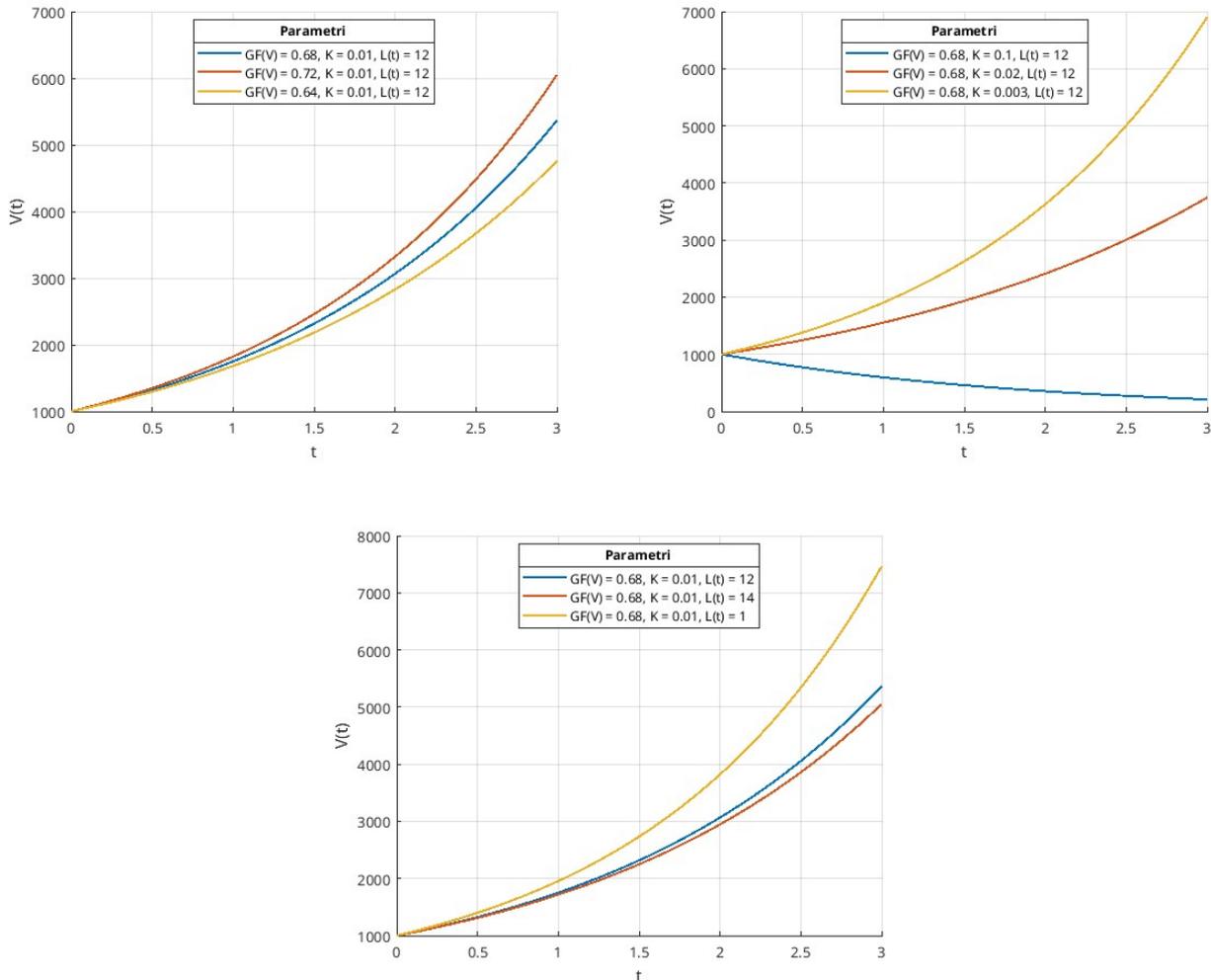


Figura 4: Grafico che descrive l'andamento della dimensione di un tumore nel modello (6), con  $GF(N)$  costante in accordo con l'ipotesi log-kill. Si noti che per semplicità è considerata una terapia endovena costante. Lo script completo della simulazione è contenuto nel capitolo 6) sezione IV).

Un'implicazione importante di (6) è che tumori di grandi dimensioni tenderanno a regredire molto più rapidamente di tumori di dimensioni più piccole. Tuttavia, quest'ultima osservazione vale solo per tumori che abbiano tassi di crescita esponenziali.

Nel modello di crescita di Gompertz<sup>i</sup> più il volume di un tumore aumenta più aumenta di una por-

<sup>i</sup>Il modello matematico di Gompertz è il più usato nella descrizione delle curve di crescita tumorale [8]. Proposto da Benjamin Gompertz nel 1825 come spiegazione delle curve di mortalità umana, solo nel 1926 verrà applicato nel contesto della crescita biologica organismi viventi.

L'equazione che descrive l'andamento della dimensione del tumore è la seguente:

$$\frac{dV}{dt} = aV - bV \ln V \quad (7)$$

zione sempre minore di sé stesso nel tempo. I tumori il cui andamento è descritto da tale modello non rientrano quindi nel raggio d'azione dell'ipotesi *log-kill* e non rispettano quindi l'andamento del modello presentato in (6). Sperimentalmente fu infatti trovato come la porzione cellulare uccisa dalla terapia per questi e molti altri tumori non fosse indipendente dalla dimensione del tumore, bensì spesso inversamente proporzionale ad essa. Una frazione considerevole delle cellule in tumori piccoli ma con elevato tasso di crescita poteva essere debellata da un farmaco che aveva invece molto poco effetto su masse più grandi ma con tassi di crescita inferiori [9].

Poiché la maggior parte dei farmaci antitumorali attaccano le cellule che agiscono sul processo di mitosi<sup>j</sup>, si giunse alla conclusione di modificare l'equazione (6) nel modo seguente:

$$\frac{dV(t)}{dt} = GF(V) \cdot V(t) - k \cdot L(t) \cdot GF(V) \cdot V(t) \quad (8)$$

Questo modello è simile a (6), con la sola eccezione che il tasso di uccisione delle cellule è ora proporzionale non solo all'andamento della terapia  $L(t)$ , ma anche al tasso di crescita istantaneo  $GF(V)$ . Per tumori che crescono esponenzialmente,  $GF$  è una costante indipendente dalla dimensione del tumore, pertanto i modelli (6) e (8) sono identici.

Questa scoperta fu denominata **ipotesi Norton-Simon**:

*Per un dato farmaco e un dato dosaggio il tasso di uccisione delle cellule è proporzionale al tasso di crescita che ci si aspetterebbe per un tumore della stessa dimensione ma libero da alcuna perturbazione esterna.*

Questa ipotesi, derivata dall'originaria ipotesi *log-kill*, ma applicabile a molte più casistiche, portò alla nascita di nuove idee, che sarebbero state provate solo negli anni successivi:

- La prima idea è che il dosaggio del farmaco è sì importante, ma non è detto che il dosaggio ottimale corrisponda al più elevato [10];
- La seconda idea è che la "densità" della terapia è importante, ovvero programmare le dosi in modo che il tumore non abbia modo di riprendersi negli intervalli tra un'iniezione e l'altra;

---

<sup>j</sup>È tuttavia da notare come il modello di Bertalanffy è risultato essere più preciso di esso in 7 casi reali su 10 [8].

<sup>j</sup>La mitosi è il processo principale della fase riproduttiva del ciclo cellulare delle cellule eucariote, nel quale dal nucleo di una singola cellula si formano 2 nuclei figli geneticamente identici a quello della cellula madre.

Fu successivamente confermato sperimentalmente che programmare sedute chemioterapiche più spesso porta come conseguenza a un maggiore beneficio terapeutico [11]. È interessante notare come una maggiore densità della terapia non si traduca in una maggiore tossicità della stessa<sup>k</sup>.

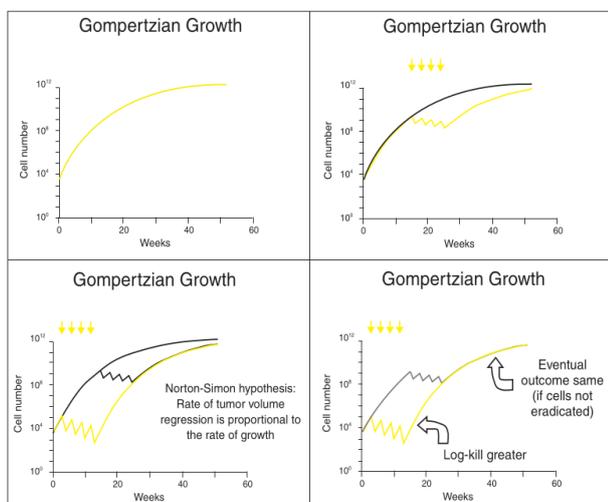


Figura 5: Un confronto tra diverse strategie terapeutiche (le frecce rappresentano le iniezioni di farmaco). Si noti che in tutti i casi si ha ricrescita del tumore. Immagine presa da [11]

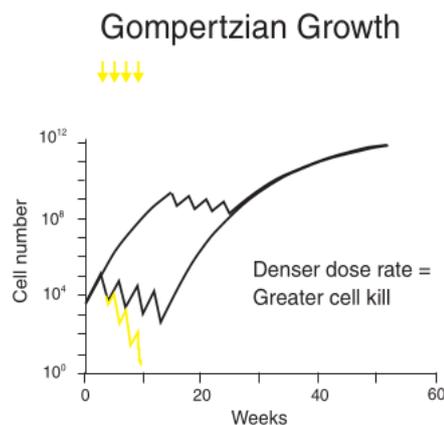


Figura 6: La rigenerazione delle cellule tumorali può essere prevenuta se viene adoperato un regime a maggiore densità. Immagine presa da [11]

### III) La logica del *self-seeding*

Dalle sezioni precedenti resta da spiegare il motivo per cui tumori di piccole dimensioni, che dovrebbero essere in teoria molto sensibili ai trattamenti, spesso sopravvivono alle terapie. Inoltre, entrambe le ipotesi precedentemente esposte legano il tasso di crescita all'efficacia dei farmaci, ma senza spiegare il meccanismo che regoli tale effetto.

In uno studio condotto sul tumore al seno dal biologo Joan Massagué è stato osservato come l'espressione dei geni che favoriscono metastasi polmonari comportino anche un aumento del tasso di crescita del tumore al seno originario. Questo aumento del tasso di crescita si è scoperto però non essere associato ad una maggiore percentuale di mitosi rispetto al caso senza metastasi. Nacque così la cosiddetta *ipotesi self-seeding* (lett. dell'*auto-semina*), secondo la quale le cellule, oltre ad essere metastatiche nei polmoni, lo siano anche nel sito di origine (nel nostro caso il seno), attraverso una migrazione "di ritorno" sostanzialmente inversa alla metastasi [12].

<sup>k</sup>Casi studio reali mostrano come terapie ad alta densità di sedute portino ad una diminuzione dei casi di ospitalizzazione dovuti a neutropenia (definita come la riduzione del numero di neutrofili circolanti nell'organismo) e di quasi tutte le tossicità principali, con la sola possibile eccezione dell'anemia. Non c'è inoltre evidenza dell'aumento dell'incidenza di alcuna controindicazione [11].

Le strutture biologiche trovano una spiegazione matematica più nella geometria frattale che in quella euclidea. Nella geometria euclidea il volume di una massa cresce proporzionalmente al cubo del suo diametro. Al contrario, nella geometria frattale il numero di cellule in quella massa aumenta in accordo con una potenza il cui valore è inferiore a tre. Pertanto, il tasso dato dal numero di cellule totali sul volume considerato (detto *densità cellulare*) diminuisce al crescere del volume. Per questo motivo, un organo completamente formato avrà una densità cellulare (e quindi un tasso di crescita) totale inferiore rispetto allo stesso organo nel suo stato primordiale. Come la logica del *self-seeding* farebbe supporre, una massa tumorale derivata da un dato organo è un conglomerato di piccole nascenti masse tumorali individuali, ognuna con un proprio piccolo volume e di conseguenza un elevata densità cellulare. Il *self-seeding* associa quindi i tumori più alla geometria frattale che a quella euclidea, il che spiega la scelta di esponenti non interi per alcuni modelli presentati in precedenza (per maggiori dettagli si veda inoltre il capitolo 5) sezione IV)).

Se un tumore maligno è quindi un conglomerato di masse tumorali che seguono ciascuna le leggi di Gompertz, ciascuna dotata di elevata densità cellulare ed elevato tasso di crescita, poiché relativamente piccole, allora l'intero conglomerato (considerato come la somma delle parti) ha un tasso di crescita elevato anch'esso, dato dalla somma dei singoli tassi di crescita delle componenti.

Poiché il tasso di crescita di Gompertz è legato alla logica del *self-seeding*, e la morte delle cellule tumorali è proporzionale al tasso di crescita, è quindi logico supporre che uno dei principali effetti della terapia chemioterapica sia quello di ledere le interazioni tra le metastasi tumorali, prevenendone la proliferazione. Il fatto che i tumori di piccole dimensioni siano molto difficili da debellare potrebbe essere dovuto al fatto che non hanno ancora instaurato tali interazioni.

La logica del *self-seeding* fornisce quindi in ultimo una spiegazione al motivo per cui il modello matematico in (8) e l'*ipotesi Norton-Simon* siano tanto accurati ed efficaci nella pratica clinica.

## 2) Il modello di crescita tumorale Norton-Simon-Massagué

### I) Il modello Norton-Simon-Massagué (NSM)

In questo capitolo verrà introdotto e studiato il modello di crescita tumorale cosiddetto NSM. Il nome è dovuto ai ricercatori Larry Norton, Richard Simon e Joan Massagué, i quali introdussero l'ipotesi *Norton-Simon* e la logica del *self-seeding*, dando un ampio contributo alla ricerca oncologica. Tale modello è una chiara derivazione dei modelli proposti e studiati da Bertalanffy, e concentra in sé tutte le nozioni analizzate nei capitoli precedenti. Questo consiste nell'equazione:

$$\frac{dV(t)}{dt} = aV^\alpha(t) - bV(t) \quad (9)$$

dove:

- $V(t)$  rappresenta il volume del tumore;
- $a$  rappresenta la costante di crescita;
- $b$  rappresenta la costante di mortalità;

Cerchiamo ora di ricavare una soluzione esplicita del modello:

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} &= aV^\alpha(t) - bV(t) \\ \frac{dV(t)}{aV^\alpha(t) - bV(t)} &= dt \\ \int_{t_0}^t \frac{1}{aV^\alpha(t) - bV(t)} dt &= \int_{t_0}^t 1 dt \\ \int_{V_0}^V \frac{1}{V^\alpha(a - bV^{1-\alpha})} dV &= t - t_0 \\ \ln \left( \frac{a - bV^{1-\alpha}}{a - bV_0^{1-\alpha}} \right) &= -b(1-\alpha)t \\ \frac{bV^{1-\alpha} - a}{bV_0^{1-\alpha} - a} &= e^{-b(1-\alpha)t} \\ bV^{1-\alpha} - a &= e^{-b(1-\alpha)t} (bV_0^{1-\alpha} - a) \\ V^{1-\alpha} &= \frac{a}{b} + V_0^{1-\alpha} e^{-b(1-\alpha)t} - \frac{a}{b} e^{-b(1-\alpha)t} \end{aligned}$$

Dove è stato effettuato per la risoluzione il cambio di variabile  $u = a - bV^{1-\alpha}$  e si è considerato  $t_0 = 0$ .

Ovvero:

$$V = \left( \frac{a-u}{b} \right)^{\frac{1}{1-\alpha}}, \quad du = -b(1-\alpha)V^{-\alpha}$$

$$\begin{aligned} \int_{V_0}^V \frac{1}{V^\alpha(a-bV^{1-\alpha})} dV &= \int_{a-bV_0^{1-\alpha}}^{a-bV^{1-\alpha}} \frac{1}{-b(1-\alpha)u} du = -\frac{1}{b(1-\alpha)} \int_{a-bV_0^{1-\alpha}}^{a-bV^{1-\alpha}} \frac{1}{u} du \\ &= -\frac{1}{b(1-\alpha)} \ln(u) \Big|_{a-bV_0^{1-\alpha}}^{a-bV^{1-\alpha}} = -\frac{1}{b(1-\alpha)} (\ln(a-bV^{1-\alpha}) - \ln(a-bV_0^{1-\alpha})) \end{aligned}$$

Pertanto risulta:

$$V(t) = \left( \frac{a}{b} + \left( V_0^{1-\alpha} - \frac{a}{b} \right) e^{-b(1-\alpha)t} \right)^{\frac{1}{1-\alpha}} \quad (10)$$

L'equazione (9) implica che il tasso di crescita netto di un organismo è dato dal bilanciamento dei processi di sintesi e degradazione. Fu derivata dal bioingegnere Alexander B. Herman nel 2011. Nel tentativo di legare i tumori al tasso metabolico e alle proprietà di vascolarizzazione, egli scoprì che le masse tumorali soddisfano le equazioni che descrivono la crescita dei tessuti sani dell'organismo, ma con diversi esponenti e coefficienti.

Nel seguito verrà analizzato il caso della somministrazione di farmaco per via endovenosa, il più diffuso in clinica. In seguito ad un'iniezione di farmaco, la concentrazione plasmatica, ovvero la quantità di sostanza disciolta nel plasma, varia in meno di un minuto. Se si ipotizza quindi un'unità di misura del tempo pari a un giorno, si può considerare come istantanea la fase di assorbimento del farmaco. Pertanto, possiamo trattare il caso come impulsivo senza perdita di generalità.

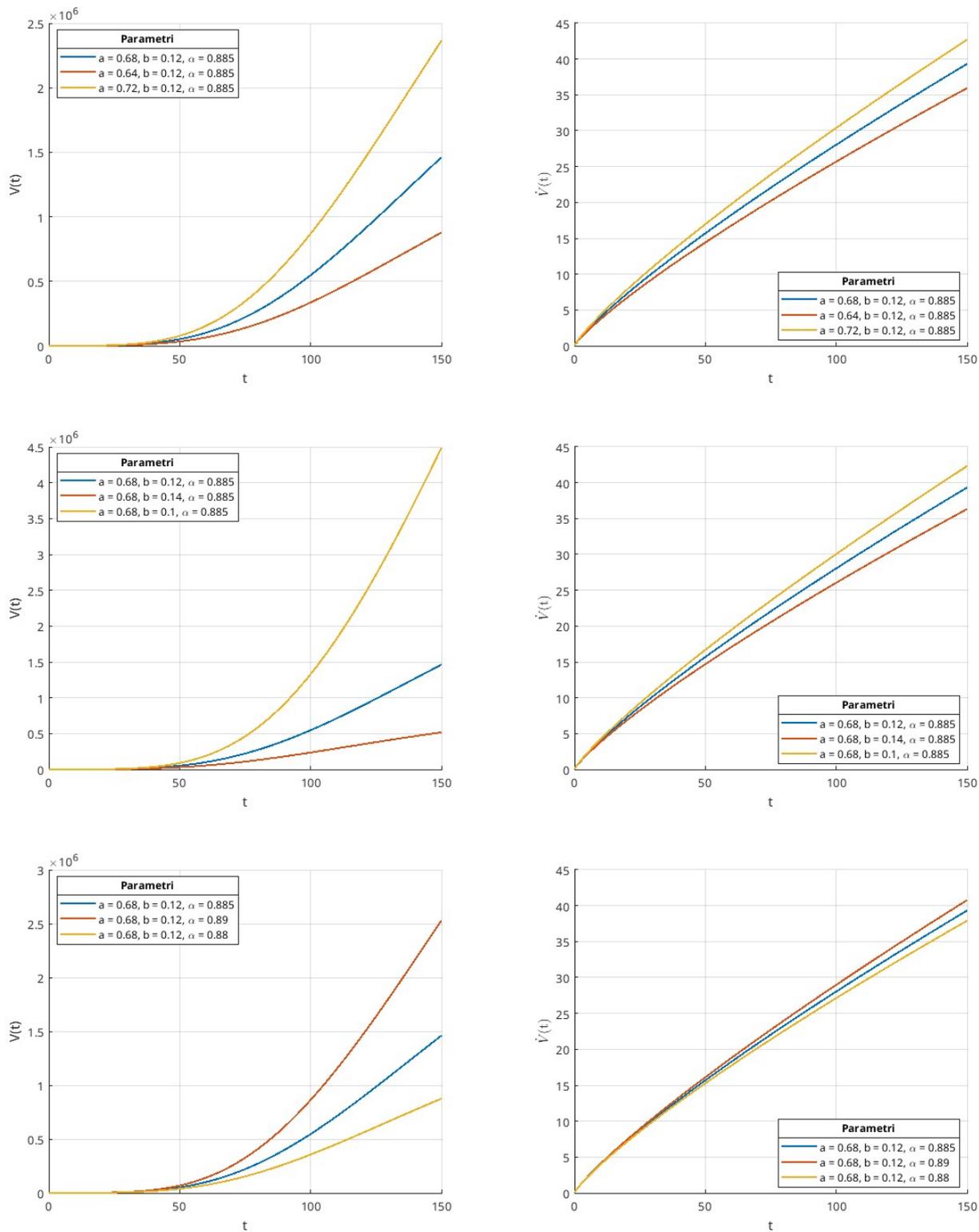


Figura 7: Simulazioni MATLAB relative al modello NSM. Gli script completi delle simulazioni sono contenuti nei capitoli 6) sezione VI) e 6) sezione V)

## II) Il sistema dinamico impulsivo NSM

L'evoluzione delle dinamiche che descrivono la variazione del volume di un tumore di un modello NSM nel tempo in accordo con una terapia endovenosa è rappresentata dal seguente sistema dinamico:

$$\begin{cases} \dot{V}(t) = (aV^\alpha(t) - bV(t))(1 - \xi C(t)), \\ \dot{C}(t) = -kC(t) + u(t), \\ V(0) = V_0, \\ C(0) = C_0. \end{cases} \quad (11)$$

dove  $V(t) \geq 0$  rappresenta il volume del tumore in  $mm^3$  (con condizione iniziale  $V_0$ ) e  $C(t) \geq 0$  la concentrazione di farmaco nel tempo. La dose di farmaco somministrata al paziente è rappresentata dall'ingresso del sistema  $u(t)$ , con unità di misura  $mg\ m^{-2}$ . Le costanti  $a, b, k, \xi, \alpha$  sono parametri reali positivi, con unità di misura rispettive  $mm^{3(1-\alpha)}\text{day}^{-1}$ ,  $\text{day}^{-1}$ ,  $\text{day}^{-1}$  e  $mg^{-1}m^2\text{day}$ .  $\alpha$  è l'unica costante positiva da considerarsi senza unità di misura. In particolare,  $k$  rappresenta il tasso di rimozione del farmaco dal flusso sanguigno, e determina quanto rapidamente decresce la concentrazione di farmaco nel tempo.  $\xi$  rappresenta invece la sensibilità del tumore al farmaco.

La dinamica lineare di  $C(t)$  rispecchia il modello mono-compartimentale in farmacocinetica (*one compartment pharmacokinetics model*). Questo modello è il più semplice modello farmacocinetico, in quanto considera l'intero organismo come un unico compartimento dove il farmaco è distribuito omogeneamente e istantaneamente [13].

Vale inoltre:

$$u(t) = \sum_{h \in \mathbb{N}} \bar{u}_h \delta(t - t_h) \quad (12)$$

dove  $\bar{u}_h \geq 0$  rappresenta il valore della dose di farmaco somministrata nell'organismo al tempo  $t_h$ .

### 3) Una prima linearizzazione del modello NSM

Nel seguente capitolo verrà inizialmente esposta una prima strategia di linearizzazione del modello dinamico NSM descritto da (11). Il sistema verrà trattato a tempo continuo.

Per semplicità, in II) si considera un ingresso costante, la cui dose di farmaco è indicativamente equivalente al caso quasi-impulsivo, ovvero in grado di debellare il tumore all'incirca nello stesso tempo.

#### I) Ripasso delle nozioni relative ai sistemi dinamici

Un sistema dinamico caratterizzato dall'ingresso  $u \in \mathbb{R}^m$ , dallo stato interno  $x \in \mathbb{R}^n$  e dall'uscita  $y \in \mathbb{R}^p$  corrisponde al seguente sistema di  $n$  equazioni differenziali del primo ordine:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, u) \\ \dot{x}_2 = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n, u) \\ \vdots \\ \dot{x}_n = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, u) \end{cases} \quad (13)$$

il quale implica un legame dinamico tra le variabili il gioco, in quanto le soluzioni  $x_1(t), \dots, x_n(t)$  delle equazioni differenziali dipendono dall'intera evoluzione temporale della funzione di ingresso  $u(t)$  [14]. Si noti che si è scritto  $u$  solo per semplicità di notazione, ma bisogna tener conto che in generale  $u(t)$  è da considerarsi costituito da  $m$  componenti.

Per quanto riguarda le uscite la descrizione è invece la seguente, espressa da un legame statico:

$$\begin{cases} y_1 = h_1(x_1, x_2, \dots, x_n, u) \\ y_2 = h_2(x_1, x_2, \dots, x_n, u) \\ \vdots \\ y_p = h_p(x_1, x_2, \dots, x_n, u) \end{cases} \quad (14)$$

Nel caso del nostro modello NSM descritto da (11) possiamo scrivere:

$$\begin{cases} \dot{V}(t) = (aV^\alpha(t) - bV(t))(1 - \xi C(t)), \\ \dot{C}(t) = -kC(t) + u(t), \\ y(t) = V(t) \end{cases} \quad (15)$$

con variabili di stato  $C(t)$  e  $V(t)$ , ingresso  $u(t)$  e uscita del sistema pari a  $V(t)$ .

Un sistema dinamico è detto lineare se e solo se tutte le funzioni in gioco sono lineari, ovvero si ha:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = f_{11}x_1 + f_{12}x_2 + \dots + f_{1n}x_n + g_1u \\ \dot{x}_2 = f_{21}x_1 + f_{22}x_2 + \dots + f_{2n}x_n + g_2u \\ \vdots \\ \dot{x}_n = f_{n1}x_1 + f_{n2}x_2 + \dots + f_{nn}x_n + g_nu \end{cases} \quad (16)$$

$$\begin{cases} y_1 = h_{11}x_1 + h_{12}x_2 + \dots + h_{1n}x_n + j_1u \\ y_2 = h_{21}x_1 + h_{22}x_2 + \dots + h_{2n}x_n + j_2u \\ \vdots \\ y_p = h_{p1}x_1 + h_{p2}x_2 + \dots + h_{pn}x_n + j_pu \end{cases} \quad (17)$$

Si possono definire per (16) e (17) le seguenti matrici:

$$F \triangleq \begin{bmatrix} f_{11} & f_{12} & \dots & f_{1n} \\ f_{21} & f_{22} & \dots & f_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ f_{n1} & f_{n2} & \dots & f_{nn} \end{bmatrix}, \quad G \triangleq \begin{bmatrix} g_1 \\ g_2 \\ \vdots \\ g_n \end{bmatrix}, \quad H \triangleq \begin{bmatrix} h_{11} & h_{12} & \dots & h_{1n} \\ h_{21} & h_{22} & \dots & h_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ h_{p1} & h_{p2} & \dots & h_{pn} \end{bmatrix}, \quad J \triangleq \begin{bmatrix} j_1 \\ j_2 \\ \vdots \\ j_p \end{bmatrix}$$

Queste matrici consentono di riscrivere il sistema lineare nella forma compatta matriciale seguente:

$$\begin{cases} \dot{x} = Fx + Gu \\ y = Hx + Ju \end{cases} \quad (18)$$

## II) Analisi dei punti di equilibrio del sistema

Cerchiamo quindi di linearizzare il modello NSM fornito in (15), in modo da ricavarne la forma matriciale descritta da (13). Supponiamo che l'ingresso si possa decomporre come somma di un segnale costante e un segnale piccolo [15]:

$$u(t) = \bar{u} + \tilde{u}(t)$$

e che i valori costanti  $\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n$  e  $\bar{y}$  siano tali che (13) e (14) possano essere riscritte come:

$$\begin{cases} 0 &= f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n, \bar{u}) \\ 0 &= f_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n, \bar{u}) \\ &\vdots \\ 0 &= f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n, \bar{u}) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \bar{y}_1 &= h_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n, \bar{u}) \\ \bar{y}_2 &= h_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n, \bar{u}) \\ &\vdots \\ \bar{y}_p &= h_p(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n, \bar{u}) \end{cases}$$

ovvero  $x_1(t) = \bar{x}_1, \dots, x_n(t) = \bar{x}_n, u(t) = \bar{u}, y(t) = \bar{y}$  sono soluzioni costanti del sistema differenziale dato da (13) e (14). In questo caso  $\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n$  costituiscono uno stato di equilibrio del sistema rispetto all'ingresso costante  $\bar{u}$ , mentre  $\bar{y}$  è la relativa uscita di equilibrio. Nel nostro caso risulta:

$$\begin{cases} 0 = (a\bar{V}^\alpha - b\bar{V})(1 - \xi\bar{C}), \\ 0 = -k\bar{C} + \bar{u}, \\ \bar{y} = \bar{V} \\ a\bar{V}^\alpha - a\xi\bar{C}\bar{V}^\alpha - b\bar{V} + b\xi\bar{V}\bar{C} = 0, \\ -k\bar{C} + \bar{u} = 0, \\ \bar{y} = \bar{V} \end{cases}$$

Per semplicità si considera:

$$\frac{\bar{u}}{k} \neq \frac{1}{\xi}$$

I corrispondenti punti di equilibrio per le variabili di stato  $V(t)$  e  $C(t)$  risultano quindi essere:

$$\begin{cases} a(1 - \xi\bar{C})\bar{V}^\alpha - b(1 - b\xi\bar{C})\bar{V} = 0, \\ \bar{C} = \frac{\bar{u}}{k}. \end{cases}$$

$$\begin{cases} a\left(1 - \frac{\xi\bar{u}}{k}\right)\bar{V}^\alpha - b\left(1 - \frac{\xi\bar{u}}{k}\right)\bar{V} = 0, \\ \bar{C} = \frac{\bar{u}}{k}. \end{cases}$$

$$\begin{cases} \left(1 - \frac{\xi\bar{u}}{k}\right)\bar{V}^\alpha (a - b\bar{V}^{1-\alpha}) = 0, \\ \bar{C} = \frac{\bar{u}}{k}. \end{cases}$$

Distinguiamo quindi due casi:

1) La soluzione è  $\bar{V}^\alpha = 0$ , pertanto:

$$\begin{cases} \bar{V} = 0, \\ \bar{C} = \frac{\bar{u}}{k}. \end{cases}$$

Il punto di equilibrio corrisponde quindi alla condizione di eradicazione del tumore.

2) La soluzione è  $a - b\bar{V}^{1-\alpha} = 0$ , pertanto:

$$\begin{cases} a - b\bar{V}^{1-\alpha} = 0, \\ \bar{C} = \frac{\bar{u}}{k}, \\ \bar{V} = \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\alpha}}, \\ \bar{C} = \frac{\bar{u}}{k}. \end{cases}$$

Il punto di equilibrio corrisponde quindi alla condizione in cui il farmaco non è fornito in una dose sufficiente per sconfiggere il tumore, che procede quindi ad aumentare verso un valore soglia.

Il significato del valore assunto da  $C$  per entrambi i punti di equilibrio è il seguente: ad ingresso costante (ovvero una dose costante di farmaco endovena), si ha una corrispondente concentrazione di equilibrio nell'organismo pari a  $\frac{\bar{u}}{k}$ , dipendente dal tasso di rimozione del farmaco dal flusso sanguigno

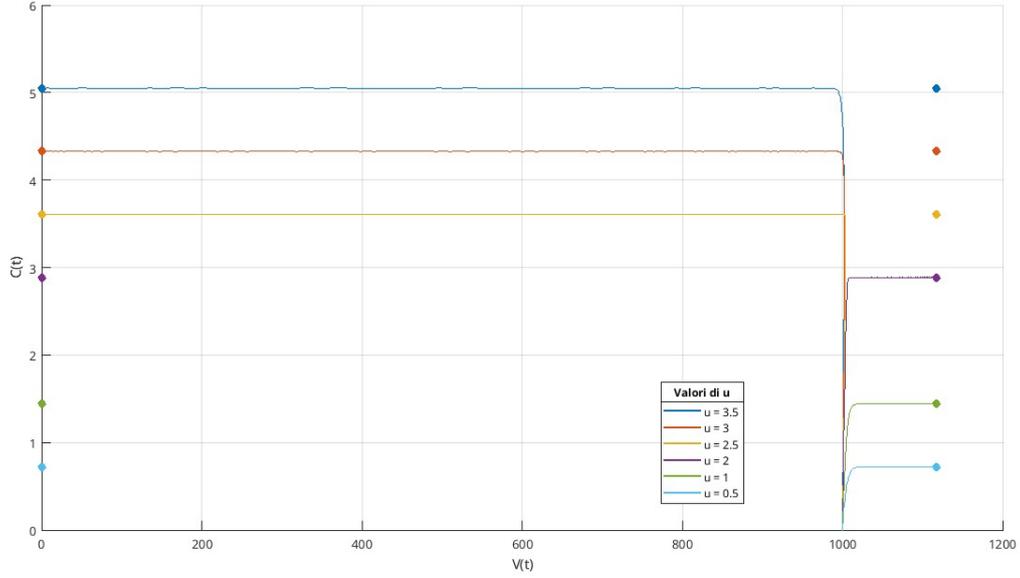


Figura 8: Simulazione relativa alla dinamica di  $C(t)$  e  $V(t)$ . Gli script completi delle simulazioni sono contenuti nei capitoli 6) sezione VII)

k. Per il caso considerato in Figura 8, il valore di equilibrio corrisponde a poco meno di  $3/2$  il valore dell'ingresso. Si nota quindi chiaramente che in base al valore fornito in ingresso la dinamica si orienta verso uno o l'altro punto di equilibrio.

### III) Linearizzazione del modello e scrittura in forma matriciale

Supponiamo ora di cercare soluzioni  $x_1(t), \dots, x_n(t)$  e  $y(t)$  di (13) e (14) sotto l'ipotesi che i segnali  $\tilde{x}_1(t) := x_1(t) - \bar{x}_1, \dots, \tilde{x}_n(t) := x_n(t) - \bar{x}_n, \tilde{u}(t) := u(t) - \bar{u}$  e  $\tilde{y}(t) := y(t) - \bar{y}$  siano sufficientemente piccoli. In tal caso è possibile approssimare  $f_i(x_1, \dots, x_n, u)$  con la sua espansione di Taylor ottenendo:

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{x}_i(t)}{dt} &= \frac{dx_i(t)}{dt} = f_i(\bar{x}_1 + \tilde{x}_1(t), \dots, \bar{x}_n + \tilde{x}_n(t), \bar{u} + \tilde{u}(t)) \\ &\simeq f_i(\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n, \bar{u}) + \frac{\partial f_i}{\partial x_1} \Big|_{\bar{x}, \bar{u}} \tilde{x}_1(t) + \dots + \frac{\partial f_i}{\partial x_n} \Big|_{\bar{x}, \bar{u}} \tilde{x}_n(t) + \frac{\partial f_i}{\partial u} \Big|_{\bar{x}, \bar{u}} \tilde{u}(t) \\ &= a_{i1}\tilde{x}_1(t) + \dots + a_{in}\tilde{x}_n(t) + b_i\tilde{u}(t) \end{aligned}$$

dove abbiamo posto  $a_{ij} = \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \Big|_{\bar{x}, \bar{u}}$  e  $b_i = \frac{\partial f_i}{\partial u} \Big|_{\bar{x}, \bar{u}}$  e  $f_i(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n, \bar{u}) = 0$  equazione nel sistema in (13) con  $1 \leq i \leq n$ .

È possibile quindi poi definire il seguente Jacobiano valutato in  $(\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n)$ :

$$F \triangleq \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}_{(x_1, \dots, x_n) = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n)} \quad (19)$$

Nel nostro caso abbiamo:

$$\begin{cases} \dot{V}(t) = (aV^\alpha(t) - bV(t))(1 - \xi C(t)), \\ \dot{C}(t) = -kC(t) + u(t), \\ y(t) = V(t) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dot{V}(t) = aV^\alpha(t) - \xi aV^\alpha(t)C(t) - bV(t) + b\xi V(t)C(t), \\ \dot{C}(t) = -kC(t) + u(t), \\ y(t) = V(t) \end{cases}$$

a non essere lineari in (15) sono i membri  $aV^\alpha(t)$ ,  $-\xi aV^\alpha(t)C(t)$  e  $b\xi V(t)C(t)$ . Pertanto:

$$\begin{aligned} g_i(\bar{x}_1 + \tilde{x}_1(t), \dots, \bar{x}_n + \tilde{x}_n(t), \bar{u} + \tilde{u}(t)) &= (\bar{V} + \tilde{V}(t))^\alpha \\ &\simeq \bar{V}^\alpha + \frac{\partial g_i}{\partial V} \tilde{V}(t) \\ &= \bar{V}^\alpha + \alpha \bar{V}^{\alpha-1} \tilde{V}(t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} h_i(\bar{x}_1 + \tilde{x}_1(t), \dots, \bar{x}_n + \tilde{x}_n(t), \bar{u} + \tilde{u}(t)) &= (\bar{V} + \tilde{V}(t))^\alpha (\bar{C} + \tilde{C}(t)) \\ &\simeq \bar{V}^\alpha \bar{C} + \frac{\partial h_i}{\partial V} \tilde{V}(t) + \frac{\partial h_i}{\partial C} \tilde{C}(t) \\ &= \bar{V}^\alpha \bar{C} + \alpha \bar{C} \bar{V}^{\alpha-1} \tilde{V}(t) + \bar{V}^\alpha \tilde{C}(t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} l_i(\bar{x}_1 + \tilde{x}_1(t), \dots, \bar{x}_n + \tilde{x}_n(t), \bar{u} + \tilde{u}(t)) &= (\bar{V} + \tilde{V}(t))(\bar{C} + \tilde{C}(t)) \\ &\simeq \bar{V} \bar{C} + \frac{\partial l_i}{\partial V} \tilde{V}(t) + \frac{\partial l_i}{\partial C} \tilde{C}(t) \\ &= \bar{V} \bar{C} + \bar{C} \tilde{V}(t) + \bar{V} \tilde{C}(t) \end{aligned}$$

Per sistemi lineari si può parlare di stabilità del sistema invece che del punto di equilibrio. Infatti il cambio di variabile (traslazione)  $z = x - x_{eq}$  permette di ricondurre lo studio della stabilità di qualunque punto di equilibrio a quello dell'origine per lo stesso sistema:

$$\dot{z} = \dot{x} = Fx = F(z + x_{eq}) = Fz + Fx_{eq} = Fz$$

Per cui, effettuando il cambio di variabile  $\tilde{C}(t) = C(t) - \bar{C}$ ,  $\tilde{V}(t) = V(t) - \bar{V}$ , possiamo scrivere:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\tilde{V}(t)}{dt} + \frac{d\tilde{C}(t)}{dt} = a(\bar{V}^\alpha + \alpha\bar{V}^{\alpha-1}\tilde{V}(t)) - \xi a(\bar{V}^\alpha\bar{C} + \alpha\bar{C}\bar{V}^{\alpha-1}\tilde{V}(t) + \bar{V}^\alpha\tilde{C}(t)) \\ \quad - b(\tilde{V}(t) + \bar{V}) + b\xi(\bar{V}\bar{C} + \bar{C}\tilde{V}(t) + \bar{V}\tilde{C}(t)), \\ \frac{d\tilde{C}(t)}{dt} + \frac{d\tilde{C}(t)}{dt} = -k(\bar{C} + \tilde{C}(t)) + (\bar{u} + \tilde{u}(t)), \\ \bar{y} + \tilde{y}(t) = \bar{V} + \tilde{V}(t) \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\tilde{V}(t)}{dt} = a\bar{V}^\alpha + a\alpha\bar{V}^{\alpha-1}\tilde{V}(t) - \xi a\bar{V}^\alpha\bar{C} - \xi a\alpha\bar{C}\bar{V}^{\alpha-1}\tilde{V}(t) - \xi a\bar{V}^\alpha\tilde{C}(t) \\ \quad - b\tilde{V}(t) - b\bar{V} + b\xi\bar{V}\bar{C} + b\xi\bar{C}\tilde{V}(t) + b\xi\bar{V}\tilde{C}(t), \\ \frac{d\tilde{C}(t)}{dt} = -k\bar{C} - k\tilde{C}(t) + \bar{u} + \tilde{u}(t), \\ \bar{y} + \tilde{y}(t) = \bar{V} + \tilde{V}(t) \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\tilde{V}(t)}{dt} = a\alpha\bar{V}^{\alpha-1}\tilde{V}(t) - \xi a\alpha\bar{C}\bar{V}^{\alpha-1}\tilde{V}(t) - \xi a\bar{V}^\alpha\tilde{C}(t) - b\tilde{V}(t) + b\xi\bar{C}\tilde{V}(t) + b\xi\bar{V}\tilde{C}(t), \\ \frac{d\tilde{C}(t)}{dt} = -k\tilde{C}(t) + \tilde{u}(t), \\ \tilde{y}(t) = \tilde{V}(t) \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\tilde{V}(t)}{dt} = (a\alpha\bar{V}^{\alpha-1} - \xi a\alpha\bar{C}\bar{V}^{\alpha-1} - b + b\xi\bar{C})\tilde{V}(t) + (-\xi a\bar{V}^\alpha + b\xi\bar{V})\tilde{C}(t), \\ \frac{d\tilde{C}(t)}{dt} = -k\tilde{C}(t) + \tilde{u}(t), \\ \tilde{y}(t) = \tilde{V}(t) \end{array} \right.$$

Riconducendosi alla forma matriciale di (18) risulta:

$$F = \left[ \begin{array}{c|c} a\alpha\bar{V}^{\alpha-1} - \xi a\alpha\bar{C}\bar{V}^{\alpha-1} - b + b\xi\bar{C} & -\xi a\bar{V}^\alpha + b\xi\bar{V} \\ \hline 0 & -k \end{array} \right]$$

$$G = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}, H = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix}, J = \begin{bmatrix} 0 \end{bmatrix}$$

Si noti che per il punto di equilibrio  $\bar{V} = 0$  il sistema non è linearizzabile in quanto per i casi da noi considerati vale  $0 < \alpha < 1$  e  $g_i, h_i$  e  $l_i$  non sono derivabili in  $\bar{V} = 0$ .

Pertanto, sostituendo le coordinate del punto di equilibrio  $\bar{V} = \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\alpha}}$ ,  $\bar{C} = \frac{\bar{u}}{k}$ , si ha:

$$\begin{cases} \frac{d\tilde{V}(t)}{dt} = \left( a\alpha \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\alpha}(\alpha-1)} - \xi a\alpha \frac{\bar{u}}{k} \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\alpha}(\alpha-1)} - b + b\xi \frac{\bar{u}}{k} \right) \tilde{V}(t) + \left( -\xi a \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{\alpha}{1-\alpha}} + b\xi \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\alpha}} \right) \tilde{C}(t), \\ \frac{d\tilde{C}(t)}{dt} = -k\tilde{C}(t) + \tilde{u}(t), \\ \tilde{y}(t) = \tilde{V}(t) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{d\tilde{V}(t)}{dt} = \left( a\alpha \left(\frac{a}{b}\right)^{-1} - \xi a\alpha \frac{\bar{u}}{k} \left(\frac{a}{b}\right)^{-1} - b + b\xi \frac{\bar{u}}{k} \right) \tilde{V}(t) + \left( -\xi a \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{\alpha}{1-\alpha}} + b\xi \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\alpha}} \right) \tilde{C}(t), \\ \frac{d\tilde{C}(t)}{dt} = -k\tilde{C}(t) + \tilde{u}(t), \\ \tilde{y}(t) = \tilde{V}(t) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{d\tilde{V}(t)}{dt} = \left( b\alpha - \xi b\alpha \frac{\bar{u}}{k} - b + b\xi \frac{\bar{u}}{k} \right) \tilde{V}(t) + \left( -\xi a \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{\alpha}{1-\alpha}} + b\xi \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\alpha}} \right) \tilde{C}(t), \\ \frac{d\tilde{C}(t)}{dt} = -k\tilde{C}(t) + \tilde{u}(t), \\ \tilde{y}(t) = \tilde{V}(t) \end{cases}$$

La matrice  $F$  risulta quindi:

$$F = \left[ \begin{array}{c|c} b\alpha - \xi b\alpha \frac{\bar{u}}{k} - b + b\xi \frac{\bar{u}}{k} & -\xi a \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{\alpha}{1-\alpha}} + b\xi \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\alpha}} \\ \hline 0 & -k \end{array} \right]$$

#### IV) Studio della stabilità del sistema

Studiamo ora la stabilità della matrice  $F$ .

Sfruttiamo il *teorema di linearizzazione*: dato un sistema non lineare, se il sistema linearizzato corrispondente è asintoticamente stabile (autovalori a parte reale negativa), anche il sistema di partenza risulterà asintoticamente stabile nel punto di equilibrio considerato. È evidente dalla forma di  $F$  (triangolare superiore) come gli autovalori della matrice siano:

$$\lambda_1 = -k \tag{20}$$

$$\lambda_2 = b(\alpha - 1) \left( 1 - \xi \frac{\bar{u}}{k} \right) \tag{21}$$

Per avere stabilità asintotica sia nel sistema linearizzato che in quello non lineare di partenza entrambi gli autovalori devono essere a parte reale negativa. Si noti che  $\lambda_1$  è sicuramente a parte reale negativa poiché  $k$  è un numero reale positivo. Per  $\lambda_2$  deve valere:

$$b(\alpha - 1) \left( 1 - \xi \frac{\bar{u}}{k} \right) < 0 \longrightarrow \frac{\bar{u}}{k} < \frac{1}{\xi}$$

poiché vengono considerati tutti i parametri come positivi e  $0 < \alpha < 1$ .

Si noti che se  $\frac{\bar{u}}{k} = \frac{1}{\xi}$  tale condizione non è soddisfatta, e poiché il sistema linearizzato risulta solo semplicemente stabile nulla si può concludere sul sistema non lineare di partenza. Pertanto il sistema in (15) risulta asintoticamente stabile per  $\frac{\bar{u}}{k} < \frac{1}{\xi}$ .

#### 4) Una seconda linearizzazione del modello NSM con derivazione di un sistema dinamico lineare a tempo discreto

Il sistema dinamico NSM descritto nella sezione 2) può essere riscritto sotto forma di un generico sistema differenziale deterministico impulsivo [16], della forma:

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = f(X(t)), & t \neq t_k \\ \Delta X(t) = X(t^+) - X(t) = I_k(X), & t = t_k, k = 1, 2, \dots \end{cases} \quad (22)$$

dove:

- $f : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  è una funzione data;
- $I_k : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  è l'impulso fornito a tempo discreto;
- $X \in \mathbb{R}^n$  è il vettore contenente le variabili di stato;
- $t_k^+$  è l'istante immediatamente successivo a  $t_k$ ;
- $t_k$  soddisfa  $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_k < t_{k+1} < \dots < t_k \rightarrow \infty$  per  $k \rightarrow \infty$

Un'analisi rigorosa di tali sistemi impulsivi è contenuta in [17]. Il nostro sistema risulta quindi essere il seguente:

$$\begin{cases} \dot{V}(t) = (aV^\alpha(t) - bV(t))(1 - \xi C(t)), \\ \dot{C}(t) = -kC(t). \end{cases} \quad t \in [t_h, t_{h+1}] \quad (23)$$

$$\begin{cases} V(t^+) = V(t), \\ C(t^+) = C(t) + u(t). \end{cases} \quad t = t_h \quad (24)$$

dove:

- $V(t)$  rappresenta il volume del tumore;
- $C(t)$  rappresenta la concentrazione di farmaco;
- $a, b, \alpha, k, \xi$  sono parametri reali positivi;
- $t_k^+$  è l'istante immediatamente successivo a  $t_k$ ;

- $u(t)$  rappresenta la dose di farmaco somministrata all'organismo;

## I) Analisi della dinamica delle derivate temporali di $V(t)$ e $C(t)$

Per prima cosa, notiamo che le variabili di stato  $V(t)$  e  $C(t)$  rimangono sempre positive. La garanzia che il volume non assuma mai valori negativi è data dal fatto che, assumendo  $V(0) \geq 0$ , si nota che la derivata  $\dot{V}(t)$  diventa nulla quando  $V(t) = 0$ , e gli impulsi a tempo discreto non influiscono direttamente su  $V(t)$ . Pertanto,  $V(t)$  non varia mai di segno. In aggiunta, anche  $C(t)$  non varia mai di segno poiché la sua derivata  $\dot{C}(t)$  diventa nulla quando  $C(t) = 0$ , e, poiché  $u(t) \geq 0$ , gli impulsi a tempo discreto possono solo innalzare il valore di  $C(t)$ , mai diminuirlo. Poiché la concentrazione di un farmaco nell'organismo non può chiaramente essere negativa, ne consegue che  $C(t)$  risulta sempre positiva, e la funzione  $\dot{C}(t)$  sempre decrescente.

## II) Derivazione e analisi della dinamica di $C(t)$

Definiamo:

$$C(t_h^+) := \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} C(t_h + \varepsilon)$$

$$C(t_h^-) := \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} C(t_h - \varepsilon)$$

Poiché le dinamiche di  $C(t)$  sono lineari e dipendono unicamente dall'ingresso impulsivo  $u(t)$ , è immediato integrare i due sistemi (23)-(24) tra  $t_h$  e  $t \in [t_h, t_{h+1}]$  e scrivere di conseguenza:

$$\begin{cases} C(t_h^+) = C(t_h^-) + u(t_h) \\ C(t) = C(t_h^+) \exp(-k(t - t_h)), \quad t_h \leq t < t_{h+1}. \end{cases} \quad (25)$$

poiché:

$$\int_{C(t_h^+)}^{C(t)} \frac{dC}{C(t)} = -k \int_{t_h}^t dt \Rightarrow \ln C(t) - \ln C(t_h^+) = -k(t - t_h) \Rightarrow \frac{C(t)}{C(t_h^+)} = \exp(-k(t - t_h))$$

dove  $C(t_h^+)$  rappresenta il valore di  $C(t)$  immediatamente dopo l'istante  $t_h$  (ovvero dopo che la dose  $u(t)$  è iniettata nell'organismo).

Da un punto di vista clinico, il significato dell'equazione (25) è il seguente: la concentrazione di farmaco, inizialmente pari a  $C(t_h^+)$ , decresce esponenzialmente nel tempo con una velocità dipendente dal tasso di rimozione  $k$ .

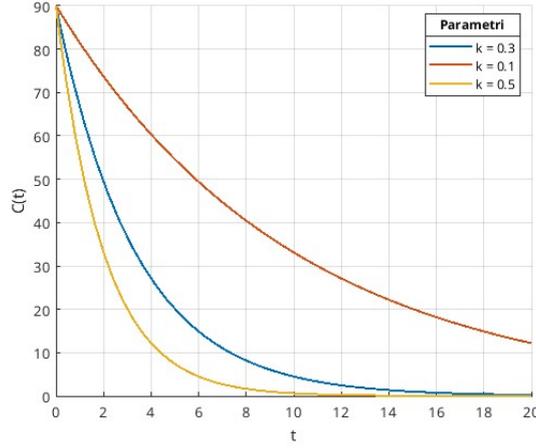


Figura 9: Simulazione MATLAB relativa alla dinamica di  $C(t)$ . Lo script completo della simulazione è contenuto nel capitolo 6) sezione VIII)

### III) Introduzione e analisi della dinamica della funzione $G(V(t))$

È ora possibile introdurre la funzione seguente, dipendente dalla variabile di stato  $V(t)$ , che consentirà nel seguito la linearizzazione del modello non lineare presentato in (23):

$$G(t) \triangleq G(V(t)) = a - bV^{1-\alpha} \quad (26)$$

La derivata rispetto al tempo di  $G(V(t))$  soddisfa:

$$\dot{G}(V(t)) = \begin{cases} -b(1-\alpha)(1-\xi C(t))G(V(t)) & V(t) \neq 0 \\ 0 & \text{altrimenti.} \end{cases} \quad (27)$$

poiché per  $V \neq 0$  si ha:

$$\begin{aligned} \dot{G}(V(t)) &= -b(1-\alpha)V(t)^{-\alpha}\dot{V}(t) = -b(1-\alpha)V(t)^{-\alpha}(aV^\alpha(t) - bV(t))(1-\xi C(t)) \\ &= -b(1-\alpha)(a - bV(t)^{1-\alpha})(1-\xi C(t)) = -b(1-\alpha)(1-\xi C(t))G(V(t)) \end{aligned}$$

Si noti che la derivata in  $V(t) = 0$  è stata posta a zero per continuità della dinamica.

Per  $G(V(t))$  è utile introdurre le due proposizioni seguenti.

**Proposizione 1.** Sotto le dinamiche definite dalle equazioni (23)-(24) il segno di  $G(V(t))$  rimane costante per qualsiasi  $t \geq 0$

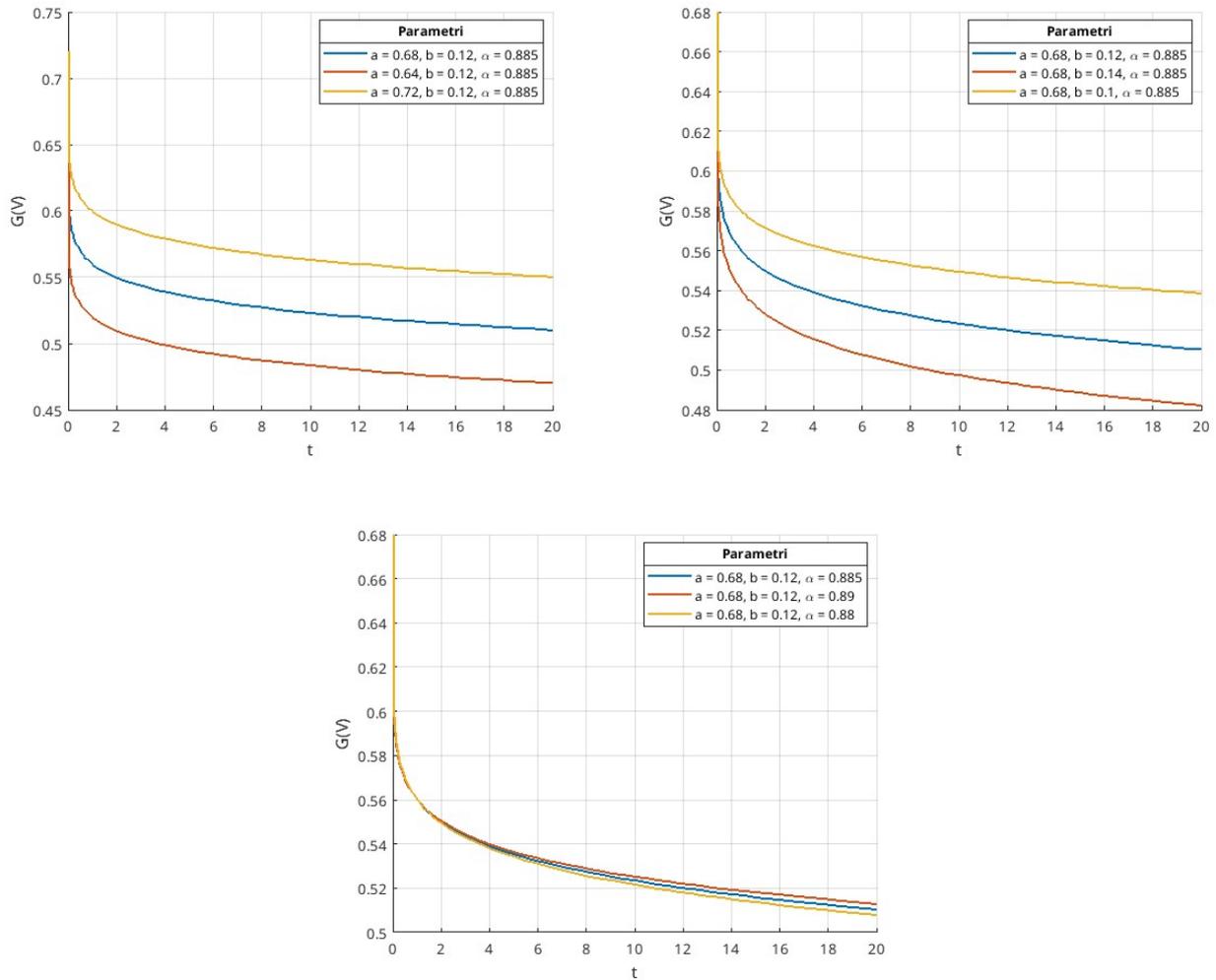


Figura 10: Simulazione MATLAB relativa alla dinamica di  $G(t)$ . Lo script completo della simulazione è contenuto nel capitolo 6) sezione IX)

**Dimostrazione.** Anzitutto, è importante notare che la funzione non lineare  $G(V)$  non è differenziabile in  $V = 0$ . Per  $G(V(t)) = 0$ , la derivata rispetto al tempo di  $G(V(t))$  soddisfa  $\dot{G}(V(t)) = 0$  e pertanto la variabile  $G(V(t))$  non può cambiare di segno dato che questo richiederebbe invece una derivata non nulla per  $G(V(t)) = 0$ .

**Proposizione 2.** Per qualsiasi  $t \in t_h, t_{h+1}$  si ha la seguente espressione esplicita di  $G(V(t))$  come funzione del tempo:

$$G(V(t)) = \begin{cases} \Gamma(t, t_h), & \Gamma(t, t_h) < a, \\ a, & \text{altrimenti.} \end{cases} \quad (28)$$

dove la funzione  $\Gamma(t, t_h)$  è data da:

$$\Gamma(t, t_h) := G(V(t_h)) \exp(-g(t, t_h)), \quad (29)$$

$$g(t - t_h) := b(1 - \alpha) \left[ (t - t_h) + \frac{\xi}{k} C(t_h^+) (\exp(-k(t - t_h)) - 1) \right]. \quad (30)$$

### Dimostrazione.

Assumendo che valga  $V(t) \neq 0$  sull'intervallo  $[t_h, t]$  per un qualche  $t \in [t_h, t_{h+1}]$ , possiamo integrare (27) tra  $t_h$  e  $t$ . Ovvero:

$$\begin{aligned} \ln |G(V(t))| - \ln |G(V(t_h))| &= -b(1 - \alpha) \int_{t_h}^t (1 - \xi C(\tau)) d\tau \\ &= -b(1 - \alpha)(t - t_h) + b(1 - \alpha) \xi \int_{t_h}^t C(t_h^+) \exp(-k(t - t_h)) d\tau \\ &= -b(1 - \alpha)(t - t_h) - b(1 - \alpha) \frac{\xi}{k} C(t_h^+) (\exp(-k(t - t_h)) - 1) \\ &:= -g(t, t_h). \end{aligned}$$

Dove per  $C(t)$  è stata usata la forma ricavata in (25).

Pertanto, si ottiene:

$$G(V(t)) = G(V(t_h)) \exp(-g(t, t_h)),$$

Tuttavia, secondo la *Proposizione 1*  $G(V(t))$  e  $G(V(t_h))$  devono avere lo stesso segno; pertanto  $G(V(t)) = \Gamma(t, t_h)$  quando  $V(t) > 0$  sull'intervallo  $[t_h, t]$ .

Si noti che  $V(t) > 0$  corrisponde a  $G(V(t)) < a$ . Infatti, poiché  $a$  e  $b$  sono definiti come parametri reali positivi, e  $V^{1-\alpha}$  è certamente positivo, ne consegue che  $G(V) = a - bV^{1-\alpha} < a$ ,  $\forall V(t) > 0$ .

Nel caso in cui  $V(t) = 0$  in un qualche istante  $[t_h, t]$ , si ha di conseguenza che per tutti i tempi successivi a  $t$  vale  $G(V(t)) = a$ , poiché  $V(t) = 0$  è un *insieme invariante* per le dinamiche considerate<sup>l</sup>. Pertanto, l'espressione  $G(V(t)) = \Gamma(t, t_h)$  sarà valida quando  $\Gamma(t, t_h) < a$ . In caso contrario, si avrà  $G(V(t)) = a$ .

La funzione  $G(V(t))$  definita in (26) è limitata superiormente da  $a$ , poiché  $V(t) \geq 0$  in qualsiasi istante. Inoltre, si può assumere che valga  $G(V(0)) \geq 0$ , perché nel caso in cui non venga fornita al

<sup>l</sup>In matematica e in particolare nell'ambito dei sistemi dinamici un insieme invariante è uno spazio dinamico che rimane invariato nel corso dell'evoluzione di un sistema. In altre parole, se un sistema entra in un insieme invariante, rimane in esso per tutti i tempi futuri considerati.

paziente alcuna terapia il modello si riduce essenzialmente a:

$$\dot{V}(t) = aV^\alpha(t) - bV(t) = V^\alpha(t)G(V(t)) \quad (31)$$

e quindi il tumore cresce unicamente se  $G(V(t)) \geq 0$  per qualsiasi istante, il che è soddisfatto dalla condizione  $G(V(0)) \geq 0$  per la *Proposizione 1*. In altre parole, se vale  $G(V(0)) < 0$  il tumore decresce in ogni caso, anche senza terapia.

#### IV) Introduzione di $Z(V(t))$ e trasformazione del sistema dinamico non-lineare impulsivo NSM in un sistema dinamico lineare a tempo discreto

Sotto l'assunzione che valga  $G(V(0)) \geq 0$  introduciamo il seguente cambio di variabile:

$$Z(t) \triangleq Z(V(t)) = -\ln\left(\frac{G(V(t))}{a}\right) = -\ln\left(1 - \frac{b}{a}V^{1-\alpha}\right) \quad (32)$$

La funzione  $Z(V)$  in quanto logaritmo ha come dominio l'intervallo  $[0, (a/b)^{1/(1-\alpha)}]$  e codominio tutti i numeri reali non negativi  $[0, +\infty]$ .

Si noti che vale:

$$G(V(t)) = a \exp(-Z(V(t))) \quad (33)$$

Da (23)-(24) discende che:

$$\dot{Z}(t) = \begin{cases} b(1-\alpha)(1-\xi C(t)) & Z(t) > 0, \\ 0 & Z(t) = 0. \end{cases} \quad (34)$$

poiché per  $Z \neq 0$  si ha:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}Z(V(t)) &= -\frac{a}{G(V(t))} \frac{1}{a} \frac{d}{dt}G(V(t)) = -\frac{1}{G(V(t))} (-b(1-\alpha)(1-\xi C(t))G(V(t))) \\ &= b(1-\alpha)(1-\xi C(t)) \end{aligned}$$

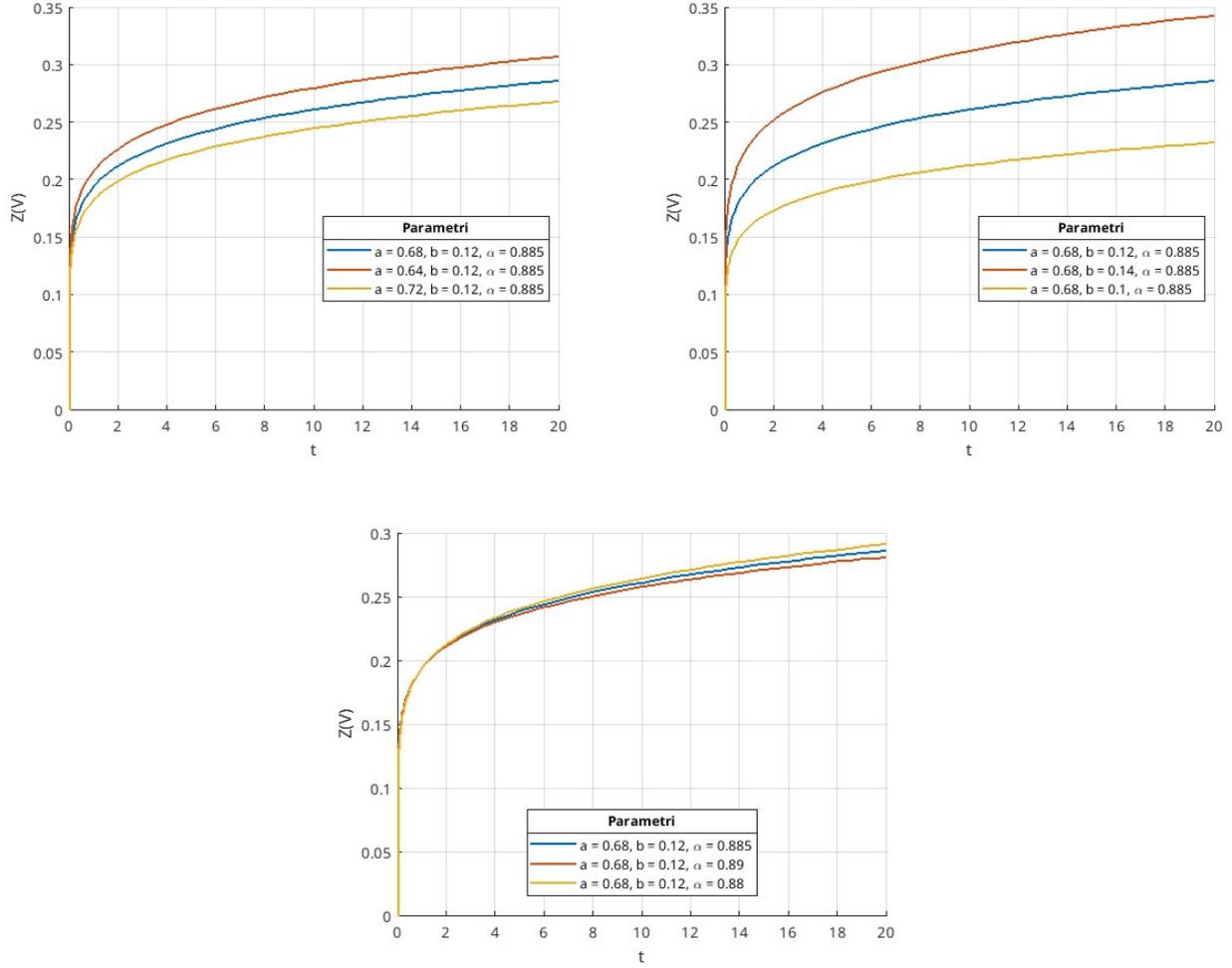


Figura 11: Simulazione MATLAB relativa alla dinamica di  $Z(t)$ . Lo script completo della simulazione è contenuto nel capitolo 6) sezione X)

Sostituendo  $G(V(t))$  con (33) in (28) si può scrivere:

$$\int_{Z(t_h)}^{Z(t)} dZ(t) = b(1 - \alpha) \int_{t_h}^t (1 - \xi C(\tau)) d\tau$$

$$= g(t, t_h).$$

Si noti che l'integrazione vale, così come avveniva nella dimostrazione della Proposizione 1, per  $V(t) \neq 0$  ovvero  $V(t) \geq 0$  nell'intervallo di integrazione  $[t_h, t]$ . Questa condizione corrisponde a  $Z(t^-) \neq 0$ . Infatti, se  $V(t) = 0$  ne consegue che  $Z(V(t)) = -\ln\left(1 - \frac{b}{a}V^{1-\alpha}\right) = -\ln(1) = 0$ .

Nel caso in cui  $V(t) = 0$  in un qualche istante  $[t_h, t]$ , si ha di conseguenza che per tutti i tempi successivi a  $t$  vale  $Z(V(t)) = 0$ , poiché  $V(t) = 0$  è un insieme invariante per le dinamiche considerate.

Pertanto si può scrivere, per  $\forall t \in [t_h, t_{h+1}]$ :

$$a \exp(-Z(V(t))) = \begin{cases} a \exp(-Z(V(t_h))) \exp(-g(t, t_h)), & Z(t^-) \neq 0, \\ a, & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

$$Z(t) = \begin{cases} Z(t_h) + g(t, t_h), & Z(t^-) \neq 0, \\ 0, & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

Si considerino ora delle iniezioni di farmaco periodiche, tali che valga  $t_{h+1} - t_h = \delta$  per un qualche parametro positivo  $\delta$ .

Considerando  $Z(h) := Z(t_h^-)$  e  $C(h) := C(t_h^-)$  come valori delle variabili di stato immediatamente prima dell' $h$ -esima iniezione e  $u(h) := u_h$ , si può scrivere:

$$Z(t) = \begin{cases} Z(t_h) + g(t, t_h), & Z(t^-) \neq 0, \\ 0, & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

$$= \begin{cases} Z(t_h) + b(1 - \alpha)[(t - t_h) + \frac{\xi}{k} C(t_h^+) (\exp(-k(t - t_h)) - 1)], & Z(t^-) \neq 0, \\ 0, & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

$$Z(h+1) = \begin{cases} Z(h) + b(1 - \alpha)[\delta + \frac{\xi}{k} C(h) (\exp(-k\delta) - 1)], & Z(h) > b(1 - \alpha)[\delta + \frac{\xi}{k} C(h) (\exp(-k\delta) - 1)], \\ 0, & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

$$= \begin{cases} Z(h) + \gamma_1 - \gamma_2 C(h), & Z(h) > \min(0, \gamma_2 C(h) - \gamma_1), \\ 0, & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

dove sono stati definiti i seguenti parametri non-negativi:

$$\begin{aligned} \gamma_1 &= b(1 - \alpha)\delta, \\ \gamma_2 &= b(1 - \alpha)\delta(1 - e^{-k\delta})\xi \delta^{-1} k^{-1}, \\ \gamma_3 &= e^{-k\delta}. \end{aligned}$$

In vista di (25) è possibile invece scrivere:

$$\begin{aligned}
C(t) &= (C(t_h^-) + u(t_h)) \exp(-k(t - t_h)), \\
C(h+1) &= (C(h) + u(h)) \exp(-k\delta), \\
&= \gamma_3 C(h) + \gamma_3 u(h),
\end{aligned}$$

In definitiva, risulta:

$$Z(h+1) = \begin{cases} Z(h) + \gamma_1 + \gamma_2 C(h), & Z(h) > \min(0, \gamma_2 C(h) - \gamma_1), \\ 0, & \text{altrimenti.} \end{cases} \quad (35)$$

$$C(h+1) = \gamma_3 C(h) + \gamma_3 u(h). \quad (36)$$

La variabile  $C(h)$  descrive la concentrazione di farmaco all'interno dell'organismo l'istante immediatamente precedente ciascuna iniezione. Nella fattispecie delle simulazioni presentate nel prossimo capitolo, il valore assunto da  $C(h)$  nel suo dominio risulta trascurabile, in quanto l'intervallo tra ciascuna iniezione è sufficientemente grande da consentire all'organismo di disperdere quasi totalmente la dose.

Dall'evoluzione di  $Z(h)$  è invece possibile ricavare istante per istante l'evoluzione del volume  $V(h)$ , poiché da (32)

$$V(h) = \left( \frac{a}{b} - \frac{a}{b} \exp(-Z(h)) \right)^{\frac{1}{1-\alpha}} \quad (37)$$

Il modello di stato che deriva dalle equazioni (35) e (36) è il seguente:

$$X(h+1) = \begin{cases} AX(h) + Bv(h), & X_1(h) > \min(0, \gamma_2 X_2(h)) \\ A_0 X(h) + Bv(h), & \text{altrimenti.} \end{cases} \quad (38)$$

dove il vettore di stato  $X(h) \in \mathbb{R}^2$  e le matrici  $A, A_0 \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$  e  $B \in \mathbb{R}^2$  sono le seguenti:

$$X(h) = \begin{pmatrix} X_1(h) \\ X_2(h) \end{pmatrix} := \begin{pmatrix} Z(h) \\ C(h) - \frac{\gamma_1}{\gamma_2} \end{pmatrix},$$

$$A = \begin{pmatrix} 1 & -\gamma_2 \\ 0 & \gamma_3 \end{pmatrix},$$

$$A_0 = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \gamma_3 \end{pmatrix},$$

$$B = \begin{pmatrix} 0 \\ \gamma_3 \end{pmatrix}$$

con  $v(h) := u(h) - \gamma_4$  e  $\gamma_4 := \frac{\gamma_1}{\gamma_2 \gamma_3} (1 - \gamma_3)$ .

Il modello ottenuto è un sistema dinamico lineare a tempo discreto e descrive l'esatta evoluzione del sistema (23)-(24) quando il farmaco è somministrato periodicamente.

## 5) Integrazione esatta del modello dinamico NSM

Al fine di comprendere appieno i risultati derivanti dalle simulazioni che verranno presentate nel seguito, si intende analizzare preliminarmente il significato di ciascun parametro in gioco e i rapporti tra le dinamiche delle funzioni  $V(t)$ ,  $C(t)$ ,  $G(V(t))$ ,  $\Gamma(t, t_h)$  e  $g(t, t_h)$ .

La scelta dei valori dei parametri si affida all'articolo *Stochastic Norton–Simon–Massagué Tumor Growth Modeling: Controlled and Mixed-Effect Uncontrolled Analysis*, e in particolare ai trattamenti che fanno uso del farmaco Doxorubicina in relazione ad un carcinoma polmonare Lewis [18].

### I) Il parametro sensitività

Il parametro  $\xi$  rappresenta la sensitività del tumore al farmaco somministrato al paziente.

La sensibilità di un tumore ad un farmaco è legata a numerosi fattori tra loro correlati che insieme contribuiscono a creare un profilo complesso e dinamico di chemioresistenza la cui comprensione è spesso sfuggente ai regimi terapeutici [19]. Può essere tuttavia determinata nel suo complesso grazie ad un'analisi molecolare e genetica e ad una valutazione diretta della risposta al farmaco di cellule derivate dal tumore del paziente [20].

Nel nostro caso,  $\xi$  è un parametro estremamente riassuntivo, che compare unicamente nella dinamica della variabile di stato  $V(t)$ . Come espresso da (23) ( $\dot{V}(t) = (aV^\alpha(t) - bV(t))(1 - \xi C(t))$ ), un aumento del valore assoluto del parametro (che peraltro è sempre positivo) comporta un aumento lineare dell'influenza della variabile di stato  $C(t)$  nell'equazione.

Nelle simulazioni contenute in [18] il valore assegnato al parametro è  $\xi = 0.3mg^{-1}m^2day$ .

### II) Il tasso di rimozione $k$

Il parametro  $k$  rappresenta il tasso di rimozione del farmaco dal flusso sanguigno, e determina quanto rapidamente decresce la concentrazione di farmaco nel tempo.

Come già accennato nel capitolo 2) sezione II), la dinamica di  $C(t)$  rispecchia il modello farmacocinetico mono-compartimentale, che considera l'intero organismo come un unico compartimento dove il farmaco è distribuito omogeneamente e istantaneamente [13].

La rimozione di un farmaco dall'organismo può avvenire attraverso percorsi diversi: attraverso l'escrezione urinaria e biliare, le vie respiratorie o la biotrasformazione nel fegato o in altri fluidi o tessuti.

L'eliminazione della maggior parte dei farmaci nell'essere umano e negli organismi animali può essere caratterizzata come un processo del primo ordine, in cui il tasso di rimozione è proporzionale alla quantità di farmaco presente nell'organismo nell'istante considerato.

La costante  $k$  rappresenta la somma di due o più costanti che caratterizzano ciascuna uno specifico processo di eliminazione. Pertanto si ha, come in (23):

$$\frac{dC(t)}{dt} = -kC(t)$$

Il segno negativo davanti la costante indica che il farmaco è disperso dall'organismo<sup>m</sup>.

L'emivita<sup>n</sup> di un farmaco è definita come:

$$\tau_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k}$$

In particolare, l'emivita della Doxorubicina è approssimabile a 30 ore [22], ma più in generale assume un valore compreso tra le 20 e le 48 ore [23].

Nel nostro caso, poiché l'unità di misura sfruttata per il tempo sono i giorni, considereremo per semplicità un valore di  $\tau_{1/2}$  pari a 1 giorno, pertanto  $k \sim 0.69315 \text{ day}^{-1}$ .

### III) Le costanti di crescita e di mortalità $a$ e $b$

I parametri  $a$  e  $b$  rappresentano rispettivamente le costanti di crescita e mortalità del tumore.

La loro origine è legata al *modello di Von Bertalanffy*, di cui abbiamo già parlato in precedenza, nel quale esse erano costanti legate rispettivamente a catabolismo e anabolismo dell'organismo in questione [7].

Gli estremi dei valori assunti dai parametri per il carcinoma in esame sono presentati nella seguente tabella [18], e stimati sperimentalmente a partire da misurazioni su 10 topi da laboratorio [24].

---

<sup>m</sup>Il seguente paragrafo integra nozioni di farmacocinetica della quinta lezione di Biofarmaceutica del prof. Atheer Zgair al *College of Pharmacy* presso la *University of Anbar*, <https://www.uoanbar.edu.iq/eStoreImages/Bank/17272.pdf>.

<sup>n</sup>L'emivita  $\tau_{1/2}$  è un parametro farmacocinetico che indica il tempo richiesto per ridurre del 50% la concentrazione plasmatica di un farmaco [21].

Stime	$a$	$b$
Limite inferiore	0.476	0.019
Massima verosomiglianza	0.685	0.118
Limite superiore	0.984	0.705

Tabella 1: Stime dei valori di  $a$  e  $b$

#### IV) La costante $\alpha$

Nel modello di Von Bertalanffy l'esponente  $\alpha$  denotava la dipendenza dell'anabolismo dal peso corporeo [7]

Bertalanffy distingue tre casi: il secondo, che corrisponde a  $\alpha = 2/3$ , fu efficacemente applicato nella descrizione della crescita dei tumori. Il caso frattale più generale fu introdotto da Norton e Massagué in [12], in relazione alla logica del *self-seeding* (vedasi capitolo 1) sezione III), e corrisponde a  $0 < \alpha < 1$ .

Un'ipotesi geometrica fu introdotta in [6] e [11], in cui si associa  $\alpha = d/3$  alla dimensione frattale di Hausdorff<sup>o</sup> del tessuto proliferante, dove  $d$  denota tale dimensione frattale.

Secondo questa interpretazione, il caso  $\alpha = \frac{2}{3}$  (e quindi dimensione frattale  $FD = 2$ ) corrisponderebbe ad una proliferazione del bordo esterno del tumore, limitatamente alla superficie. Ciò implica che il raggio del tumore cresce linearmente nel tempo, e trova riscontro in casistiche reali, per esempio in relazione ai gliomi<sup>p</sup> [24].

Gli estremi dei valori assunti dal parametro per il carcinoma in esame sono presentati nella seguente tabella [18], e stimati sperimentalmente a partire dalle misurazioni contenute in [24].

Stime	$\alpha$
Limite inferiore	0.802
Massima verosomiglianza	0.885
Limite superiore	0.968

Tabella 2: Stime dei valori di  $\alpha$

<sup>o</sup>La forma degli oggetti fisici e degli organismi viventi è talmente complessa che non può essere studiata accuratamente solo con i teoremi della geometria euclidea. Per esempio, il volume di una nuvola non può essere calcolato come una somma di sfere, o la misurazione di un perimetro costiero è praticamente impossibile, in quanto, per quanto piccola sia presa la scala di misurazione, più si scende in profondità più emergono nuovi dettagli. Con l'introduzione della teoria dei frattali nacque l'esigenza di ridefinire il significato di dimensione includendo anche numeri non interi. Nacque così il termine *dimensione frattale*, che denota tutte le dimensioni che condividono la caratteristica comune di non essere associate a valori interi. La dimensione di Hausdorff è una di queste [25].

<sup>p</sup>I gliomi sono tumori che colpiscono il sistema nervoso centrale. Il loro nome è dovuto al fatto che si originano a partire dalle cellule della glia del cervello o della spina dorsale.

## V) Algoritmo di integrazione esatta del modello NSM e implementazione MATLAB

Si noti che la funzione inversa di (26) è data da:

$$G^{-1}(y) = \left( \frac{a-y}{b} \right)^{\frac{1}{1-\alpha}} \quad (39)$$

quando  $y \leq a$ . Insieme a (28), (29), (30) e (25) consente di ottenere uno schema di integrazione esatto per il modello di crescita tumorale NSM descritto da (23) e (24) per un qualsiasi segnale di ingresso fornito  $u(t)$ .

Gli stati  $V(t)$  e  $C(t)$  possono essere esplicitamente ottenuti attraverso il seguente schema di integrazione esatto:

---

**Algorithm 1** Soluzione del modello NSM (23)-(24)

---

**Require:**  $a, b, \alpha, \xi, k$ , tutti positivi e  $V(0), C(0)$ , non negativi,  $u(t)$

**for**  $h \in \mathbb{N}$  **do**

$$V(t_h^+) = V(t_h^-)$$

$$C(t_h^+) = C(t_h^-)$$

**for**  $t \in [t_h, t_{h+1})$  **do**

**Calcola**  $\Gamma(t, t_h) = G(V(t_h)) \exp(-g(t, t_h))$  con  $g(t, t_h)$  definita in (30)

**Aggiorna**  $V(t) = G^{-1}(\Gamma(t, t_h))$  solo se  $\Gamma(t, t_h) < a$ . Altrimenti  $V(t) = V(t^-) = 0$ .

**Aggiorna**  $C(t) = C(t_h^+) \exp(-k(t - t_h))$ .

**end for**

**end for**

**Output** delle soluzioni  $V(t), C(t)$

---

In 6), XI) si trova lo script MATLAB che implementa il precedente algoritmo, permettendo una soluzione numerica del problema e la stampa dei grafici relativi a  $V(t)$  e  $C(t)$ .

I valori utilizzati scelti per la simulazione sono i seguenti:

- $\xi = 0.3 \text{ mg}^{-1} \text{m}^2 \text{ day}$  come da I);
- $k = 0.69315 \text{ day}^{-1}$  come da II);
- $a = 0.6851 \text{ mm}^{3(1-\alpha)} \text{ day}^{-1}$  e  $b = 0.1185 \text{ day}^{-1}$ , ovvero i valori di massima verosimiglianza in III);
- $\alpha = 0.885 \text{ mg}^{-1} \text{m}^2 \text{ day}$ , ovvero il valore di massima verosimiglianza in IV);

- $u = 60 \text{ mg}/m^2$  in accordo col valore assegnato nelle simulazioni contenute in [18];
- il lasso di tempo  $h$  che intercorre tra un'iniezione e l'altra è considerato di 3 settimane (21 giorni) (vedasi [18] e [24]);
- volume iniziale del tumore pari a  $V = 1000 \text{ mm}^3$  (vedasi [24]);
- si analizzano le dinamiche su un lasso di tempo totale di 100 giorni.

Come visibile da Figura 12 il tumore viene eradicato in circa 12 settimane, per un totale di 5 sessioni di cura. In seguito a ciascuna iniezione di Doxorubicina il carcinoma subisce una rapida decrescita di più del 90% della dimensione originale, per poi crescere nuovamente fino alla successiva iniezione, 21 giorni più tardi.

Se si aumenta il dosaggio di farmaco è necessario chiaramente meno tempo per sconfiggere il tumore, come mostrato in Figura 13. In questa simulazione, il tumore è eradicato poco più di tre settimane, per un totale di 2 sessioni di cura.

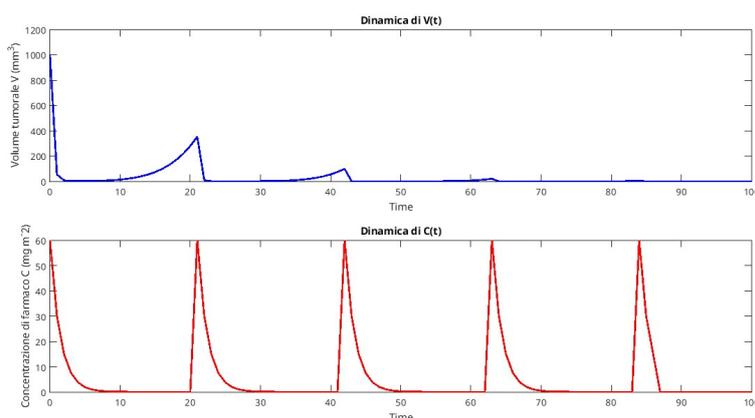


Figura 12: Simulazione con parametri:  $a = 0.6851$ ,  $b = 0.1185$ ,  $\alpha = 0.885$ ,  $\xi = 0.3$ ,  $k = 0.69315$ ,  $u = 60$ ,  $T = 0 : 1 : 100$ ,  $V = 1000$ ,  $h = 21$

Si noti inoltre come al diminuire del valore di  $\alpha$  sia necessario molto più tempo per sconfiggere il tumore, come mostrato in Figura 14. La spiegazione sta nell'ipotesi *Norton-Simon*: a tassi di crescita minori (corrispondenti a minori valori di  $\alpha$ ) corrisponde un inferiore tasso di uccisione delle cellule tumorali, ovvero una minor efficacia del farmaco.

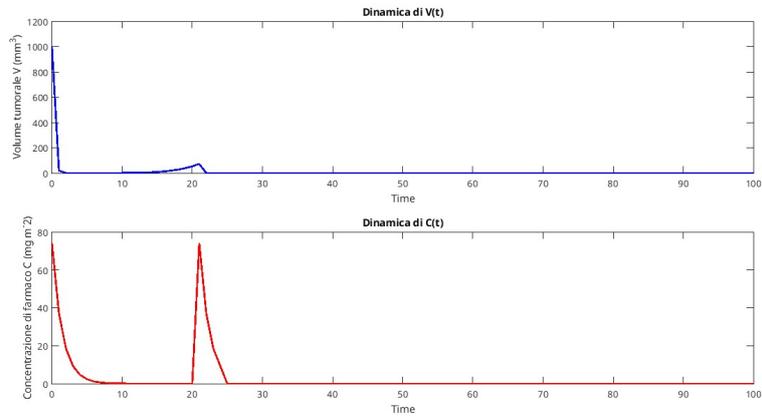


Figura 13: Simulazione con parametri:  $a = 0.6851$ ,  $b = 0.1185$ ,  $\alpha = 0.885$ ,  $\xi = 0.3$ ,  $k = 0.69315$ ,  $u = 74$ ,  $T = 0 : 1 : 100$ ,  $V = 1000$ ,  $h = 21$

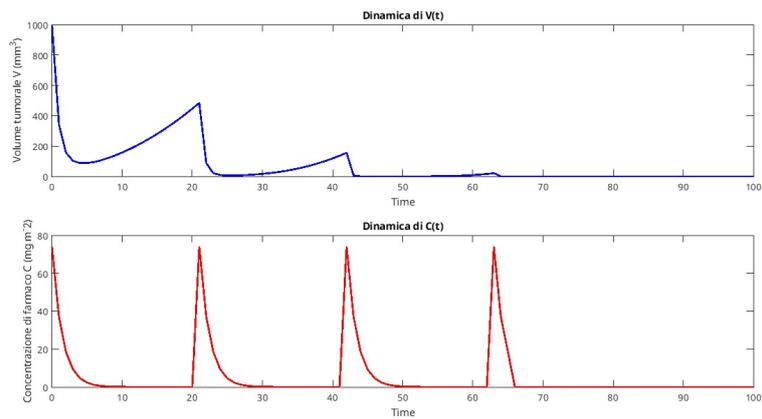


Figura 14: Simulazione con parametri:  $a = 0.6851$ ,  $b = 0.1185$ ,  $\alpha = 0.885$ ,  $\xi = 0.3$ ,  $k = 0.69315$ ,  $u = 74$ ,  $T = 0 : 1 : 100$ ,  $V = 1000$ ,  $h = 21$

## 6) Script MATLAB delle simulazioni presentate

### I) Primo tipo di crescita di *Bertalanffy*

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di Figura 1:

```
1 function bertalanffy_1()
2
3     params = cell(3, 1);
4     V = cell(3, 1);
5     t = cell(3, 1);
6     colors = lines(3);
7
8     %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI
9     % Si sceglie di esporre tre casi esemplificativi della
10    % dinamica del modello.
11    % a e b sono scelte in accordo con le simulazioni presentate
12    % nel
13    % capitolo 5.
14    % V_0 e tspan sono scelte in accordo con gli esperimenti di
15    % Bertalanffy
16    % (tspan misurata in giorni, il totale corrisponde quindi a
17    % circa 12
18    % settimane).
19
20
21    params{1}.a = 0.68;
22    params{1}.b = 0.12;
23    params{1}.V_0 = 10;
24    params{1}.tspan = [0 90];
25
26
27    params{2}.a = 0.64;
28    params{2}.b = 0.12;
29    params{2}.V_0 = 10;
30    params{2}.tspan = [0 90];
```

```

25
26     params{3}.a = 0.72;
27     params{3}.b = 0.12;
28     params{3}.V_0 = 10;
29     params{3}.tspan = [0 90];
30
31     %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
32     % Per ciascun caso calcola la soluzione di  $W(t)$  e fornisci un
33     % di diverso colore.
34     for i = 1:3
35         [V{i},t{i}] = solution(params{i});
36         hold on;
37         plot(t{i}, V{i}, 'Color', colors(i,:), 'LineWidth', 1.5);
38     end
39
40     % Definizione del nome degli assi
41     xlabel('t');
42     ylabel('V(t)');
43     grid on;
44
45     % Definizione della legenda
46     legend_str = cell(nargin, 1);
47     for i = 1:3
48         legend_str{i} = ['a = ', num2str(params{i}.a), ', ', 'b = ', num2str(params{i}.b)];
49     end
50
51     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
52     legend_title = get(leg, 'Title');
53     set(legend_title, 'String', 'Parametri');
54 end
55

```

```

56 %% Funzione che restituisce la soluzione per V(t)
57 % Viene utilizzato il comando ode45 per la risoluzione
    dellequazione
58 % differenziale presentata
59
60 function [V,time] = solution(params)
61
62     f_1 = @(t, y) params.a*y(1)^(2/3)-params.b*y(1);
63
64     dydt = @(t, y) f_1(t,y);
65     [t, y] = ode45(dydt, params.tspan, params.V_0);
66
67     V = y(:, 1);
68     time = t;
69 end

```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```

1 bertalanffy_1()

```

## II) Secondo tipo di crescita di Bertalanffy

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di Figura 2:

```

1 function bertalanffy_2()
2
3     params = cell(3, 1);
4     V = cell(3, 1);
5     t = cell(3, 1);
6     colors = lines(3);
7
8     %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI

```

```

9      % Si sceglie di esporre tre casi esemplificativi della
      % dinamica del modello.
10     % a e b sono scelte in accordo con le simulazioni presentate
      % nel
11     % capitolo 5.
12     % V_0 e tspan sono scelte in accordo con gli esperimenti di
      % Bertalanffy
13     % (tspan misurata in giorni, il totale corrisponde quindi a
      % 10 giorni).
14
15     params{1}.a = 0.68;
16     params{1}.b = 0.12;
17     params{1}.V_0 = 10;
18     params{1}.tspan = [0 10];
19
20     params{2}.a = 0.68;
21     params{2}.b = 0.14;
22     params{2}.V_0 = 10;
23     params{2}.tspan = [0 10];
24
25     params{3}.a = 0.68;
26     params{3}.b = 0.1;
27     params{3}.V_0 = 10;
28     params{3}.tspan = [0 10];
29
30     %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
31     % Per ciascun caso calcola la soluzione di W(t) e fornisci un
      % grafico
32     % di diverso colore.
33     for i = 1:3
34         [V{i},t{i}] = solution(params{i});
35         hold on;
36         plot(t{i}, V{i}, 'Color', colors(i,:), 'LineWidth', 1.5);

```

```

37     end
38
39     % Definizione del nome degli assi
40     xlabel('t');
41     ylabel('V(t)');
42     grid on;
43
44     % Definizione della legenda
45     legend_str = cell(nargin, 1);
46     for i = 1:3
47         legend_str{i} = ['a = ', num2str(params{i}.a), ', ', 'b = ',
48             num2str(params{i}.b)];
49     end
50
51     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
52     legend_title = get(leg, 'Title');
53     set(legend_title, 'String', 'Parametri');
54 end
55 %% Funzione che restituisce la soluzione per V(t)
56 % Viene utilizzato il comando ode45 per la risoluzione
57 dellequazione
58 % differenziale presentata
59 function [V,time] = solution(params)
60
61     f_1 = @(t, y) params.a*y(1)-params.b*y(1);
62
63     dydt = @(t, y) f_1(t,y);
64     [t, y] = ode45(dydt, params.tspan, params.V_0);
65
66     V = y(:, 1);
67     time = t;

```

```
68 end
```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```
1 bertalanffy_2()
```

### III) Terzo tipo di crescita di *Bertalanffy*

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di Figura 3:

```
1 function bertalanffy_3()
2
3     params = cell(3, 1);
4     V = cell(3, 1);
5     t = cell(3, 1);
6     colors = lines(3);
7
8     %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI
9     % Si sceglie di esporre tre casi esemplificativi della
10    % dinamica del modello.
11    % a e b sono scelte in accordo con le simulazioni presentate
12    % nel
13    % capitolo 5.
14    % V_0 e tspan sono scelte in accordo con gli esperimenti di
15    % Bertalanffy
16    % (tspan misurata in giorni, il totale corrisponde quindi a
17    % circa 12
18    % settimane).
19
20    params{1}.a = 0.68;
21    params{1}.b = 0.12;
22    params{1}.alpha = 0.885;
23    params{1}.V_0 = 10;
```

```

20     params{1}.tspan = [0 300];
21
22     params{2}.a = 0.64;
23     params{2}.b = 0.12;
24     params{2}.alpha = 0.885;
25     params{2}.V_0 = 10;
26     params{2}.tspan = [0 300];
27
28     params{3}.a = 0.72;
29     params{3}.b = 0.12;
30     params{3}.alpha = 0.885;
31     params{3}.V_0 = 10;
32     params{3}.tspan = [0 300];
33
34     %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
35     % Per ciascun caso calcola la soluzione di W(t) e fornisci un
36     % grafico
37     % di diverso colore.
38     for i = 1:3
39         [V{i},t{i}] = solution(params{i});
40         hold on;
41         plot(t{i}, V{i}, 'Color', colors(i,:), 'LineWidth', 1.5);
42     end
43
44     % Definizione del nome degli assi
45     xlabel('t');
46     ylabel('V(t)');
47     grid on;
48
49     % Definizione della legenda
50     legend_str = cell(nargin, 1);
51     for i = 1:3
52         legend_str{i} = ['a = ', num2str(params{i}.a), ', ', 'b =

```

```

        ', num2str(params{i}.b)...
52         ', ', '\alpha = ', num2str(params{i}.alpha)];
53     end
54
55     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
56     legend_title = get(leg, 'Title');
57     set(legend_title, 'String', 'Parametri');
58 end
59
60 %% Funzione che restituisce la soluzione per V(t)
61 % Viene utilizzato il comando ode45 per la risoluzione
    dellequazione
62 % differenziale presentata
63
64 function [V,time] = solution(params)
65
66     f_1 = @(t, y) params.a*y(1)^(params.alpha)-params.b*y(1);
67
68     dydt = @(t, y) f_1(t,y);
69     [t, y] = ode45(dydt, params.tspan, params.V_0);
70
71     V = y(:, 1);
72     time = t;
73 end

```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```
1 bertalanffy_3()
```

#### IV) Modello *log-kill*

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di Figura 4:

```

1 function log_kill()
2
3     params = cell(3, 1);
4     V = cell(3, 1);
5     t = cell(3, 1);
6     colors = lines(3);
7
8     %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI
9     % Si sceglie di esporre tre casi esemplificativi della
10    % dinamica del modello.
11    % gf e scelta in accordo con le simulazioni presentate nel
12    % capitolo 5, e si considera il prodotto tra l e k
13    % approssimativamente
14    % simile a quello delle suddette.
15    % V_0 e considerato approssimativamente di 1000mm3
16    % e tspan corrisponde ad un periodo di tre giorni.
17
18    params{1}.gf = 0.68;
19    params{1}.l = 12;
20    params{1}.k = 0.01;
21    params{1}.V_0 = 1000;
22    params{1}.tspan = [0 3];
23
24    params{2}.gf = 0.68;
25    params{2}.l = 14;
26    params{2}.k = 0.01;
27    params{2}.V_0 = 1000;
28    params{2}.tspan = [0 3];
29
30    params{3}.gf = 0.68;
31    params{3}.l = 1;
32    params{3}.k = 0.01;
33    params{3}.V_0 = 1000;

```

```

32     params{3}.tspan = [0 3];
33
34     %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
35     % Per ciascun caso calcola la soluzione di  $V(t)$  e fornisci un
        grafico
36     % di diverso colore.
37     for i = 1:3
38         [V{i},t{i}] = solution(params{i});
39         hold on;
40         plot(t{i}, V{i}, 'Color', colors(i,:), 'LineWidth', 1.5);
41     end
42
43     % Definizione del nome degli assi
44     xlabel('t');
45     ylabel('V(t)');
46     grid on;
47
48     % Definizione della legenda
49     legend_str = cell(nargin, 1);
50     for i = 1:3
51         legend_str{i} = ['GF(V) = ', num2str(params{i}.gf), ', ', ' ',
                'K = ', num2str(params{i}.k), ...
52         ', ', 'L(t) = ', num2str(params{i}.l)];
53     end
54
55     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
56     legend_title = get(leg, 'Title');
57     set(legend_title, 'String', 'Parametri');
58 end
59
60 %% Funzione che restituisce la soluzione per  $V(t)$ 
61 % Viene utilizzato il comando ode45 per la risoluzione
        dellequazione

```

```

62 % differenziale presentata
63
64 function [V,time] = solution(params)
65
66     l_fun = @(t) params.l;
67
68     f_1 = @(t, y) params.gf*y(1)-params.k*l_fun(t)*y(1);
69
70     dydt = @(t, y) f_1(t,y);
71     [t, y] = ode45(dydt, params.tspan, params.V_0);
72
73     V = y(:, 1);
74     time = t;
75 end

```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```

1     log_kill()

```

## V) Modello NSM - Dinamica della derivata temporale di $V(t)$

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di  $\dot{V}(t)$  in Figura 7:

```

1 function nsm_2()
2
3     params = cell(3, 1);
4     colors = lines(3);
5
6     %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI
7     % Si sceglie di esporre tre casi esemplificativi della
8     % dinamica del modello.
9     % a e b sono scelte in accordo con le simulazioni presentate
10    nel

```

```

9      % capitolo 5.
10     %  $V_0$  e considerata pari a 10 mm3. Il periodo di tempo
      % considerato e di
11     % 150 giorni.
12
13     params{1}.a = 0.68;
14     params{1}.b = 0.12;
15     params{1}.alpha = 0.885;
16     params{1}.V_0 = 10;
17
18     params{2}.a = 0.68;
19     params{2}.b = 0.12;
20     params{2}.alpha = 0.89;
21     params{2}.V_0 = 10;
22
23     params{3}.a = 0.68;
24     params{3}.b = 0.12;
25     params{3}.alpha = 0.88;
26     params{3}.V_0 = 10;
27
28     %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
29     % Per ciascun caso calcola la soluzione di  $W(t)$  e fornisci un
      % grafico
30     % di diverso colore.
31     for i = 1:3
32         hold on;
33         fplot(@(y) params{i}.a*y^params{i}.alpha-params{i}.b*y, [0
          150], 'Color', colors(i,:), 'LineWidth', 1.5);
34     end
35
36     % Definizione del nome degli assi
37     xlabel('t');
38     ylabel('$\dot{V}(t)', 'Interpreter', 'latex');

```

```

39     grid on;
40
41     % Definizione della legenda
42     legend_str = cell(nargin, 1);
43     for i = 1:3
44         legend_str{i} = ['a = ', num2str(params{i}.a), ', ', 'b = ',
45                         num2str(params{i}.b), ', ...',
46                         '\alpha = ', num2str(params{i}.alpha)];
47     end
48
49     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
50     legend_title = get(leg, 'Title');
51     set(legend_title, 'String', 'Parametri');
52 end

```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```

1     nsm_2()

```

## VI) Modello NSM - Dinamica di $V(t)$

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di  $V(t)$  in Figura 7:

```

1     function nsm()
2
3         params = cell(3, 1);
4         V = cell(3, 1);
5         t = cell(3, 1);
6         colors = lines(3);
7
8         %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI
9         % Si sceglie di esporre tre casi esemplificativi della
               dinamica del modello.

```

```

10  % a e b sono scelte in accordo con le simulazioni presentate
    nel
11  % capitolo 5.
12  % V_0 e considerata pari a 10 mm3. Il periodo di tempo
    considerato e di
13  % 150 giorni.
14
15  params{1}.a = 0.68;
16  params{1}.b = 0.12;
17  params{1}.alpha = 0.885;
18  params{1}.V_0 = 10;
19  params{1}.tspan = [0 150];
20
21  params{2}.a = 0.68;
22  params{2}.b = 0.12;
23  params{2}.alpha = 0.89;
24  params{2}.V_0 = 10;
25  params{2}.tspan = [0 150];
26
27  params{3}.a = 0.68;
28  params{3}.b = 0.12;
29  params{3}.alpha = 0.88;
30  params{3}.V_0 = 10;
31  params{3}.tspan = [0 150];
32
33  %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
34  % Per ciascun caso calcola la soluzione di V(t) e fornisci un
    grafico
35  % di diverso colore.
36  for i = 1:3
37      [V{i},t{i}] = solution(params{i});
38      hold on;
39      plot(t{i}, V{i}, 'Color', colors(i,:), 'LineWidth', 1.5);

```

```

40     end
41
42     % Definizione del nome degli assi
43     xlabel('t');
44     ylabel('V(t)');
45     grid on;
46
47     % Definizione della legenda
48     legend_str = cell(nargin, 1);
49     for i = 1:3
50         legend_str{i} = ['a = ', num2str(params{i}.a), ', ', 'b = ',
51             num2str(params{i}.b), ...,
52             ', ', '\alpha = ', num2str(params{i}.alpha)];
53     end
54
55     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
56     legend_title = get(leg, 'Title');
57     set(legend_title, 'String', 'Parametri');
58 end
59 %% Funzione che restituisce la soluzione per V(t)
60 % Viene utilizzato il comando ode45 per la risoluzione
61 dellequazione
62 % differenziale presentata
63 function [V,time] = solution(params)
64
65     f_1 = @(t, y) params.a*y(1)^params.alpha-params.b*y(1);
66
67     dydt = @(t, y) f_1(t,y);
68     [t, y] = ode45(dydt, params.tspan, params.V_0);
69
70     V = y(:, 1);

```

```
71     time = t;  
72 end
```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```
1     nsm()
```

## VII) Punti di equilibrio

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di Figura 8:

```
1 function equilibrium_sim_1(varargin)  
2  
3     params = cell(nargin, 1);  
4     V = cell(nargin, 1);  
5     C = cell(nargin, 1);  
6     colors = lines(nargin);  
7  
8     %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI  
9     % Si sceglie di esporre sei casi esemplificativi della  
10    % dinamica del modello.  
11    % I parametri sono scelti in accordo con le simulazioni  
12    % presentate nel  
13    % capitolo 5.  
14    for i = 1:nargin  
15        params{i}.a = 0.6851;  
16        params{i}.b = 0.1185;  
17        params{i}.alpha = 0.75;  
18        params{i}.xi = 0.3;  
19        params{i}.k = 0.69315;  
20        params{i}.V_0 = 1000;  
21        params{i}.C_0 = 0;  
22        params{i}.u = varargin{i};
```

```

21     params{i}.tspan = [0,2000];
22 end
23
24 %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
25 % Per ciascun caso calcola la soluzione di C(t) e V(t) e
    % fornisci un grafico
26 % di diverso colore.
27 for i = 1:nargin
28     [V{i}, C{i}] = nsm_solution(params{i});
29     hold on;
30     plot(V{i}, C{i}, 'Color', colors(i,:), 'LineWidth', 1.5);
31     scatter(0, params{i}.u / params{i}.k, 'MarkerEdgeColor',
        colors(i,:), 'MarkerFaceColor', colors(i,:));
32     scatter((params{i}.a / params{i}.b) ^ (1 / (1 - params{i}
        ).alpha)), params{i}.u / params{i}.k, 'MarkerEdgeColor
        ', colors(i,:), 'MarkerFaceColor', colors(i,:));
33 end
34
35 xlim([0 1200]);
36
37 % Definizione del nome degli assi
38 xlabel('V(t)');
39 ylabel('C(t)');
40 grid on;
41
42 % Definizione della legenda
43 legend_str = cell(nargin, 1);
44 for i = 1:nargin*3
45     if rem(i,3) == 1
46         legend_str{i} = ['u = ', num2str(varargin{fix(i/3)
            +1})];
47     else
48         legend_str{i} = '';

```

```

49     end
50     end
51     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
52     legend_title = get(leg, 'Title');
53     set(legend_title, 'String', 'Valori di u');
54 end
55
56 function [V, C] = nsm_solution(params)
57
58     u_fun = @(t) params.u;
59
60     f_1 = @(t, y) (params.a * y(1)^params.alpha - params.b * y(1)
61         ) * (1 - params.xi * y(2));
62
63     f_2 = @(t, y) -params.k * y(2) + u_fun(t);
64
65     dydt = @(t, y) [f_1(t,y); f_2(t,y)];
66     [~, y] = ode45(dydt, params.tspan, [params.V_0; params.C_0]);
67
68     V = y(:, 1);
69     C = y(:, 2);
70 end

```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```

1 equilibrium_sim_1(3.5,3,2.5,2,1,0.5)

```

### VIII) Dinamica di $C(t)$

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di Figura 9:

```

1 function dinamica_C()
2

```

```

3   params = cell(3, 1);
4   C = cell(3, 1);
5   t = cell(3, 1);
6   colors = lines(3);
7
8   %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI
9   % Si sceglie di esporre tre casi esemplificativi della
      dinamica del modello.
10  % k e C_0 sono scelte in accordo con le simulazioni
      presentate nel
11  % capitolo 5.
12
13  params{1}.k = 0.3;
14  params{1}.C_0 = 90;
15  params{1}.tspan = [0 20];
16
17  params{2}.k = 0.1;
18  params{2}.C_0 = 90;
19  params{2}.tspan = [0 20];
20
21  params{3}.k = 0.5;
22  params{3}.C_0 = 90;
23  params{3}.tspan = [0 20];
24
25  %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
26  % Per ciascun caso calcola la soluzione di C(t) e fornisci un
      grafico
27  % di diverso colore.
28  for i = 1:3
29      [C{i},t{i}] = solution(params{i});
30      hold on;
31      plot(t{i}, C{i}, 'Color', colors(i,:), 'LineWidth', 1.5);
32  end

```

```

33
34     % Definizione del nome degli assi
35     xlabel('t');
36     ylabel('C(t)');
37     grid on;
38
39     % Definizione della legenda
40     legend_str = cell(nargin, 1);
41     for i = 1:3
42         legend_str{i} = ['k = ', num2str(params{i}.k)];
43     end
44
45     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
46     legend_title = get(leg, 'Title');
47     set(legend_title, 'String', 'Parametri');
48 end
49
50 %% Funzione che restituisce la soluzione per C(t)
51 % Viene utilizzato il comando ode45 per la risoluzione
    dellequazione
52 % differenziale presentata
53
54 function [C,time] = solution(params)
55
56     f_1 = @(t, y) -params.k*y(1);
57
58     dydt = @(t, y) f_1(t,y);
59     [t, y] = ode45(dydt, params.tspan, params.C_0);
60
61     C = y(:, 1);
62     time = t;
63 end

```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```
1 dinamica_C()
```

## IX) Dinamica di $G(t)$

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di Figura 10:

```
1 function dinamica_G()
2
3     params = cell(3, 1);
4     colors = lines(3);
5
6     %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI
7     % Si sceglie di esporre cinque casi esemplificativi della
8     % dinamica del modello.
9     % a,b,alpha sono scelte in accordo con le simulazioni
10    % presentate nel
11    % capitolo 5.
12
13    params{1}.a = 0.68;
14    params{1}.b = 0.12;
15    params{1}.alpha = 0.885;
16
17    params{2}.a = 0.68;
18    params{2}.b = 0.12;
19    params{2}.alpha = 0.89;
20
21    params{3}.a = 0.68;
22    params{3}.b = 0.12;
23    params{3}.alpha = 0.88;
24
25    %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
```

```

24     % Per ciascun caso calcola la soluzione di G(t) e fornisci un
        grafico
25     % di diverso colore.
26     for i = 1:3
27         hold on;
28         fplot(@(y) params{i}.a-params{i}.b*y^(1-params{i}.alpha)
                ,[0 20], 'Color', colors(i,:), 'LineWidth', 1.5);
29     end
30
31     % Definizione del nome degli assi
32     xlabel('t');
33     ylabel('G(V)');
34     grid on;
35
36     % Definizione della legenda
37     legend_str = cell(nargin, 1);
38     for i = 1:3
39         legend_str{i} = ['a = ', num2str(params{i}.a), ', ', 'b =
                ', num2str(params{i}.b), ...
40             ', ', '\alpha = ', num2str(params{i}.alpha)];
41     end
42
43     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
44     legend_title = get(leg, 'Title');
45     set(legend_title, 'String', 'Parametri');
46 end

```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```
1 dinamica_G()
```

## X) Dinamica di $Z(t)$

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di Figura 11:

```
1 function dinamica_Z()
2
3     params = cell(3, 1);
4     colors = lines(3);
5
6     %% DEFINIZIONE DEI PARAMETRI
7     % Si sceglie di esporre cinque casi esemplificativi della
8     % dinamica del modello.
9     % a,b,alpha sono scelte in accordo con le simulazioni
10    % presentate nel
11    % capitolo 5.
12
13    params{1}.a = 0.68;
14    params{1}.b = 0.12;
15    params{1}.alpha = 0.885;
16
17    params{2}.a = 0.68;
18    params{2}.b = 0.14;
19    params{2}.alpha = 0.885;
20
21    params{3}.a = 0.68;
22    params{3}.b = 0.1;
23    params{3}.alpha = 0.885;
24
25    %% COSTRUZIONE DEI GRAFICI
26    % Per ciascun caso calcola la soluzione di  $Z(t)$  e fornisci un
27    % grafico
28    % di diverso colore.
29
30    for i = 1:3
31        hold on;
```

```

28         fplot(@(y) -log(1-(params{i}.b/params{i}.a)*y^(1-params{i}
           }.alpha)),[0 20], 'Color', colors(i,:), 'LineWidth',
           1.5);
29     end
30
31     % Definizione del nome degli assi
32     xlabel('t');
33     ylabel('Z(V)');
34     grid on;
35
36     % Definizione della legenda
37     legend_str = cell(nargin, 1);
38     for i = 1:3
39         legend_str{i} = ['a = ', num2str(params{i}.a), ', ', 'b =
           ', num2str(params{i}.b), ...
40         ', ', '\alpha = ', num2str(params{i}.alpha)];
41     end
42
43     leg = legend(legend_str, 'Location', 'best');
44     legend_title = get(leg, 'Title');
45     set(legend_title, 'String', 'Parametri');
46 end

```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```

1     dinamica_Z()

```

## **XI) Integrazione esatta del modello NSM**

Di seguito è riportato lo script MATLAB relativo alla simulazione di Figura 12:

```

1 %% FUNZIONE DI ESATTA INTEGRAZIONE DEL MODELLO NSM

```

```

2 function [V, C] = soluzione_esatta_nsm(a, b, alpha, xi, k, u, T,
   V_0, h)
3
4     %% Dichiarazione dei dati/condizioni iniziali
5     V = V_0 * ones(size(T)); % Vettore di stato V inizializzato
   con V_0 [mm^3]
6     C = zeros(size(T)); % Vettore di stato C inizializzato a 0 (
   concentrazione iniziale nulla)
7     i=1; % Inizializzazione di i (giorno 1 della terapia)
8     tumor_alive=true; % Variabile booleana che indica lo stato
   del tumore (vivo/debellato)
9
10    %% ALgoritmo
11    % Ciclo che itera ogni h ore (rappresenta ciascuna iniezione)
12    while i <= numel(T)-1 && tumor_alive
13
14        % Inizializza t
15        t = T(i);
16
17        % Aggiorna C (la dose di farmaco risulta iniettata)
18        C(i) = C(i) + u;
19
20        % Ciclo che agisce sui tempi tra ciascuna iniezione
21        while t <= min(i+h-1, numel(T)-1) && tumor_alive
22
23            % Ricava la funzione Gamma
24            Gamma = calculate_Gamma(T(t+1), T(i), b, a, alpha, xi, k, C(
   i), V(i));
25
26            % Aggiorna V
27            if Gamma < a
28                % se Gamma < a il tumore non risulta eradicato
29                V(t+1) = G_inverse(b, a, alpha, Gamma);

```

```

30     else
31         % se Gamma >= a il tumore risulta eradicato
32         for j = t+1:numel(T)
33
34             % Per i tempi successivi a t aggiorna come
35             % nulli gli
36             % elementi di V
37             V(j) = 0;
38         end
39
40         % Attivazione della condizione di uscita dai
41         % cicli
42         tumor_alive = false;
43     end
44
45     % Aggiorna C
46     C(t+1) = calculate_C(t+1,i,k,C(i));
47
48     % t incrementa di 1 giorno
49     t = t+1;
50 end
51
52     % i incrementa di h giorni
53     i = i+h;
54 end
55
56 %% Creazione dei grafici
57 subplot(2,1,1);
58 plot(T, V, 'b-', 'LineWidth', 2);
59 xlabel('Time');
60 ylabel('Volume tumorale V (mm^3)');
61 title('Dinamica di V(t)');

```

```

61     subplot(2,1,2);
62     plot(T, C, 'r-', 'LineWidth', 2);
63     xlabel('Time');
64     ylabel('Concentrazione di farmaco C (mg m-2)');
65     title('Dinamica di C(t)');
66     drawnow;
67 end
68
69 % Definizione della funzione Gamma
70 function gamma = calculate_Gamma(t,th,b,a,alpha,xi,k,C,v)
71     gamma = (a-b*v^(1-alpha))*(exp(-calculate_g(t,th,b,alpha,xi,k
72         ,C)));
73
74 % Definizione della funzione G inversa
75 function volume = G_inverse(b,a,alpha,Gamma)
76     volume = ((a-Gamma)/b)^(1/(1-alpha));
77 end
78
79 % Definizione della funzione g(t, th)
80 function g = calculate_g(t,th,b,alpha,xi,k,C)
81     g = b*(1-alpha)*((t-th) + (xi/k)*C*(exp(-k*(t-th))-1));
82 end
83
84 % Definizione della funzione C
85 function C = calculate_C(t,i,k,C_i)
86     C = C_i*exp(-k*(t-i));
87 end

```

Il comando MATLAB per l'esecuzione dello script è:

```

1 soluzione_esatta_nsm(0.6851, 0.1185, 0.885, 0.3, 0.69315, 60,
    0:1:100, 1000, 21)

```

## Riferimenti bibliografici

- [1] Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*, volume 68, pages 394–424. 2018.
- [2] Miljenko Marusic. *Mathematical models of tumor growth*, volume 1. 01 1996.
- [3] Jared Hotaling and Pegah Fakhari. *Dynamic Decision Making*, pages 709–714. 12 2015.
- [4] Alexander B. Herman, Van M. Savage, and Geoffrey B. West. *A Quantitative Theory of Solid Tumor Growth, Metabolic Rate and Vascularization*, volume 6, pages 1–9. Public Library of Science, 09 2011.
- [5] Rida Fatima Saeed, Uzma Azeem Awan, Sidra Saeed, Sara Mumtaz, Nosheen Akhtar, and Shai-sta Aslam. *Targeted Therapy and Personalized Medicine*, pages 177–205. Springer International Publishing, Cham, 2023.
- [6] Larry Norton. *Cancer Log-Kill Revisited*, volume 34, pages 3–7. 05 2014.
- [7] Ludwig von Bertalanffy. *Quantitative Laws in Metabolism and Growth*, volume 32, pages 217–231. 1957.
- [8] Philip Gerlee. *The Model Muddle: In Search of Tumor Growth Laws*, volume 73, pages 2407–2411. 04 2013.
- [9] Larry Norton and Richard Simon. *The Norton-Simon hypothesis revisited.*, volume 70 1, pages 163–9. 1986.
- [10] Eric P. Winer, Donald A. Berry, Susan Woolf, David Duggan, Alice Kornblith, Lyndsay N. Harris, Richard A. Michaelson, Jeffrey A. Kirshner, Gini F. Fleming, Michael C. Perry, Mark L. Graham, Stewart A. Sharp, Roger Keresztes, I. Craig Henderson, Clifford Hudis, Hyman Muss, and Larry Norton. *Failure of Higher-Dose Paclitaxel to Improve Outcome in Patients With Metastatic Breast Cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9342*, volume 22. 2004. PMID: 15169793.
- [11] Larry Norton. *Conceptual and Practical Implications of Breast Tissue Geometry: Toward a More Effective, Less Toxic Therapy*, volume 10, pages 370–381. 06 2005.

- [12] Larry Norton and Joan Massagué. *Is cancer a disease of self-seeding?*, volume 12, page 875—878. August 2006.
- [13] Alan Talevi and Carolina L. Bellera. *One-Compartment Pharmacokinetic Model*, pages 1–8. Springer International Publishing, Cham, 2021.
- [14] M. Bisiacco, G. Pillonetto, and S.E. Esculapio. *Sistemi e Modelli*. Esculapio, 2017.
- [15] S. Zampieri. *Appunti di controlli automatici*. Libreria Progetto, 2001.
- [16] Z.G. Li, C.Y. Wen, and Y.C. Soh. *Analysis and design of impulsive control systems*, volume 46, pages 894–897. 2001.
- [17] V Lakshmikantham, D D Bainov, and P S Simeonov. *Theory of Impulsive Differential Equations*. WORLD SCIENTIFIC, 1989.
- [18] Zehor Belkhatir, Michele Pavon, James C. Mathews, Maryam Pouryahya, Joseph O. Deasy, Larry Norton, and Allen R. Tannenbaum. *Stochastic Norton–Simon–Massagué Tumor Growth Modeling: Controlled and Mixed-Effect Uncontrolled Analysis*, volume 29, pages 704–717. 2021.
- [19] Jeffrey W. Tyner, Franziska Haderk, Anbarasu Kumaraswamy, Linda B. Baughn, Brian Van Ness, Song Liu, Himangi Marathe, Joshi J. Alumkal, Trever G. Bivona, Keith Syson Chan, Brian J. Druker, Alan D. Hutson, Peter S. Nelson, Charles L. Sawyers, for the Drug Resistance Willey, Christopher D., and Sensitivity Network. *Understanding Drug Sensitivity and Tackling Resistance in Cancer*, volume 82, pages 1448–1460. 04 2022.
- [20] I.N. Druzhkova, Marina Shirmanova, Daria Kuznetsova, M.M. Lukina, and E.V. Zagaynova. *Modern Approaches to Testing Drug Sensitivity of Patients’ Tumors (Review)*, volume 12, page 91. 08 2020.
- [21] Jericho Hallare and Valerie Gerriets. *Half Life*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023.
- [22] Gilles Freyer, Brigitte Tranchand, Blandine Ligneau, Claude Ardiet, Pierre-Jean Souquet, Isabelle Court-Fortune, Robert Riou, Paul Rebattu, Jean-Pierre Boissel, Véronique Trillet-Lenoir, and Pascal Girard. *Population pharmacokinetics of doxorubicin, etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer patients: results of a multicentre study*, volume 50, pages 315–324. 2000.

- [23] Zehor Belkhatir, Soulaïmane Berkane, Larry Norton, and Allen Tannenbaum. *Nonlinear Impulsive Control Design for Biologically Grounded NSM Tumor Growth Model Using Exact Linearized Mapping*, volume 56, pages 7228–7233. 2023. 22nd IFAC World Congress.
- [24] Sébastien Benzekry, Clare Lamont, Afshin Beheshti, Amanda Tracz, John M. L. Ebos, Lynn Hlatky, and Philip Hahnfeldt. *Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth*, volume 10, page e1003800. Public Library of Science (PLOS), August 2014.
- [25] Bikou Olga, Delides Alexander, Drougou Aggeliki, Nonni Afroditi, Ptsouris Efstratios, and Pavlakis Kitty. *Fractal Dimension as a Diagnostic Tool of Complex Endometrial Hyperplasia and Well-differentiated Endometrioid Carcinoma*, volume 30, pages 681–690. International Institute of Anticancer Research, 2016.