

Jedan matematički model rasta tumora

Emina Pezerović¹, Samra Moranjkić²

¹NLB Banka Tuzla

²Univerzitet u Tuzli, PMF, Odsjek matematika

Posvećeno u čast 65. rođendana cijenjenog profesora i mentora prof. dr. Mehmeda Nurkanovića

Sažetak: Maligni tumori su, bez obzira na konstantan napredak tehnologije i medicine, vodeći uzrok smrti u mnogim društvima. Matematički modeli pokazuju se kao iznimno koristan alat za objašnjavanje različitih mehanizama rasta tumora. Njihova upotreba u medicini započinje sredinom 20. stoljeća, a s razvojem računara ti modeli postaju sofisticiraniji i njihova primjena u medicini postaje gotovo neizostavna. U ovom radu je predstavljen jedan model rasta tumora u obliku sistema diferencijalnih jednačbi, u literaturi poznat kao Gyllenberg-Webbov model proliferirajućih i mirujućih ćelija.

1. Uvod

Tumori ili neoplazme predstavljaju abnormalni dio tkiva i mogu biti benigni (dobroćudni) i maligni (zloćudni). Benigni tumori se ne šire na okolno tkivo i organe, te u većini slučajeva nisu opasni po život. S druge strane, maligni tumori se mogu širiti na druge dijelove tijela, bilo krvotokom ili limfnim sistemom, te isti mogu biti opasni po život. U izvještaju Strategije za prevenciju, tretmane i kontrolu malignih tumora u Bosni i Hercegovini u prethodnih nekoliko godina se navodi da više od dvije trećine malignih tumora nastaje pod uticajem savremenog načina života (stres, neregularna ishrana i slično). Statistički podaci iz Zavoda za javno zdravstvo Bosne i Hercegovine nam pokazuju iznimno zabrinjavajuće brojke velikog povećanja oboljelih od malignih tumora u posljednjih nekoliko godina, čak i kod adolescenata.

Izučavanje tumora i odabir najboljih tretmana za liječenje je kompleksan proces koji vrlo često zahtijeva interdisciplinarni pristup medicine, biologije i matematike. Matematički modeli su se pokazali kao koristan alat jer nam omogućavaju simulaciju rasta tumora, analiziranje interakcije tumorskih ćelija i okoline, ispitivanje uticaja lijekova na rast tumora, te predikciju mogućih ishoda liječenja. U 20. stoljeću naučnici su nastojali iskoristiti neke osnovne modele rasta, poput logističkog i Gompertzovog, oba zasnovana na Lotka-Volterraovom modelu predacije, za opisivanje rasta tumora. To su modeli predstavljeni kontinualnim dinamičkim sistemima u formi običnih diferencijalnih jednačbi. Kasnije, s razvojem računarske podrške, modeli su postajali sve kompleksniji i davali bolji uvid u posmatranu tematiku. U nastavku je detaljno opisan jedan model rasta tumora predstavljen sistemom diferencijalnih jednačbi koji se ne može eksplicitno riješiti u općem slučaju, nego je za zaključke korištena kvalitativna analiza.

Ciljna skupina: svi - primijenjena matematika

Ključne riječi: tumor, diferencijalna jednačba, ekvilibrijum

Kategorizacija: Stručno-istraživački rad

Rad preuzet: 07. juli 2025.

2. Gyllenberg-Webbov model rasta tumora

Ćelije koje sačinjavaju tumor se mogu podijeliti na proliferirajuće i mirujuće ćelije. Proliferirajuće ćelije se aktivno dijele i rastu, te samim time utiču na povećavanje veličine tumora. Nasuprot tome, mirujuće ćelije se ne dijele aktivno, ali s vremenom, pod izvjesnim uvjetima mogu preći u proliferirajuće ćelije. Mirujuće ćelije vrlo često znaju biti glavni uzrok vraćanja tumora nakon perioda uspješnog liječenja iz razloga što je većina lijekova uglavnom usmjerena na proliferirajuće ćelije. Za više detalja pogledati [1, 2].

Gyllenberg³⁾ i Webb⁴⁾ su 1989. godine počeli da istražuju posljedice dva jednostavna zapažanja iz stvarnih tumora, i to

- aktivno proliferirajuće ćelije mogu ući u stanje *quiescencije* ili mirovanja u kojem prestaju da se dijele,
- prelazak u stanje mirovanja je obično česta pojava u tumorima koji su velike zapremine.

Prelazak u stanje mirovanja se čini kao ćelijski odgovor na stres, poput hipoksije, ograničenja hranljivih materija ili povećanog hidrostatskog pritiska. Takvi stresovi obično se povećavaju sa veličinom tumora, i to uglavnom nelinearno (vidjeti [1]).

Gyllenberg-Webbov model definiran je sljedećim sistemom diferencijalnih jednačbi

$$\begin{aligned}\frac{dP(t)}{dt} &= P(t)R(P(t)) - bP(t) + cM(t) \quad \text{-- proliferirajuće ćelije,} \\ \frac{dM(t)}{dt} &= bP(t) - cM(t) - dM(t) \quad \text{-- mirujuće ćelije.}\end{aligned}\tag{1}$$

U ovom modelu, veličina tumora data je sa $N(t) = P(t) + M(t)$. Funkcija koja predstavlja rast proliferirajućih ćelija je bazirana na logističkom stepenu i data sa

$$F(P(t)) = P(t)R(P(t)) = rP(t) \left(1 - \left(\frac{P(t)}{K}\right)^a\right),$$

gdje vrijede prirodni uvjeti za parametre: $K > 0$, $r > 0$, $a > 0$, $b > 0$, $c > 0$ i $d \geq 0$ pri čemu K predstavlja maksimalnu veličinu koju tumor može dosegnuti (nosivi kapacitet), r je stopa rasta populacije ćelija koja zavisi od veličine populacije i kapaciteta nosivnosti, a stepen a je parametar koji omogućava više fleksibilnosti i bolje odgovara podacima.

Smatra se da mirujuće ćelije nastaju u situaciji kada proliferirajuće ćelije ne primaju dovoljno nutrienata. Isto tako, mirujuće ćelije umiru zbog nedostatka hranljivih materija. Konkretno, u našem sistemu ovo je izraženo sa $-dM(t)$. Dalje, dešava se da mirujuće ćelije s vremenom postanu proliferirajuće. Ta transformacija jednog tipa ćelija u drugi je u drugoj jednačbi sistema (1) označena sa $bP(t) - cM(t)$, gdje $bP(t)$ označava ćelije koje su postale mirujuće i $cM(t)$ ćelije koje su postale proliferirajuće. Analognu situaciju imamo i u prvoj jednačbi, gdje je ta situacija označena sa $-bP(t) + cM(t)$.

Da bismo ispitali dinamiku ovog modela, s obzirom da se ne može eksplicitno riješiti u općenitom slučaju, izvršiti ćemo kvalitativnu analizu modela koristeći osnovne rezultate i alate iz [3, 4].

2.1. Kvalitativna analiza Gyllenberg-Webbovog modela

Kvalitativnu analizu Gyllenberg-Webbovog modela započet ćemo nalaženjem ekvilibrijuma sistema (1). U tu svrhu, izjednačimo svaku od jednačbi sistema sa nulom. Imamo

³⁾Mats Gyllenberg je finski matematičar i inženjer koji je rođen u Helsinkiju 15.12.1955. godine. Od 2004. godine je profesor na Univerzitetu u Helsinkiju, a u svojim istraživanjima se bavi biomatematikom i dinamičkim sistemima.

⁴⁾Glenn F. Webb je matematičar Univerziteta Vanderbilt, poznat po svojim doprinosima iz oblasti matematičke biologije i modeliranja dinamike populacije i rasta tumora.

$$\frac{dP(t)}{dt} = 0 \Leftrightarrow P(t)R(P(t)) - bP(t) + cM(t) = 0,$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = 0 \Leftrightarrow bP(t) - cM(t) - dM(t) = 0.$$

Iz druge jednadžbe sistema izrazimo $M(t) = \frac{bP(t)}{c+d}$ i uvrstimo u prvu

$$P(t) \left(r \left(1 - \left(\frac{P(t)}{K} \right)^a \right) - b + \frac{cb}{c+d} \right) = 0$$

$$\Leftrightarrow P = 0 \vee \left(r \left(1 - \left(\frac{P}{K} \right)^a \right) - b + \frac{cb}{c+d} \right) = 0.$$

Za $P = 0$ dobijamo da je jedan ekvilibrijum $E_1 = (0, 0)$. Iz druge relacije imamo

$$r \left(1 - \left(\frac{P(t)}{K} \right)^a \right) - b + \frac{cb}{c+d} = 0$$

$$\Leftrightarrow \left(\frac{P(t)}{K} \right) = \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}}$$

$$\Leftrightarrow P(t) = K \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}},$$

pa je drugi ekvilibrijum

$$E_2 = (\bar{P}, \bar{M}) = \left(K \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}}, K \frac{b}{c+d} \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}} \right).$$

Od velikog značaja za samu analizu jeste da znamo da li sistem (1) čuva pozitivnost, odnosno da li svaka trajektorija koja počinje u prvom kvadrantu ostaje u prvom kvadrantu. Opći oblik tačke za $P = 0$ je $(0, \alpha)$ za $\alpha > 0$. Tada imamo

$$\frac{dP(t)}{dt} = F(0) - b \cdot 0 + c \cdot \alpha > 0.$$

Analogno, za $M = 0$ imamo da je opći oblik tačke forme $(\beta, 0)$ za $\beta > 0$. Vrijedi

$$\frac{dM(t)}{dt} = b \cdot \beta - c \cdot 0 - d \cdot 0 > 0.$$

Dakle, sistem (1) čuva pozitivnost.

Ispitajmo sada stabilnost tačaka ekvilibrijuma. Kako je sistem nelinearan, izvršimo linearizaciju preko matrice Jakobijana

$$J(P, M) = \begin{bmatrix} r - r \left(\frac{P}{K} \right)^a (1+a) - b & c \\ b & -c-d \end{bmatrix}.$$

Odredimo svojstvene vrijednosti matrice Jakobijana u tački $E_1 = (0, 0)$. Dakle,

$$J(0, 0) = \begin{bmatrix} r-b & c \\ b & -c-d \end{bmatrix},$$

pa je karakteristična jednadžba

$$\lambda^2 - \lambda(-b-c-d+r) + bd - rc - rd = 0.$$

Rješavajući prethodnu kvadratnu jednadžbu, dobijamo svojstvene vrijednosti

$$\lambda_{1,2} = \frac{-b - c - d + r \pm \sqrt{(b + c + d - r)^2 - 4(bd - cr - dr)}}{2}.$$

Kako je

$$\begin{aligned} \Delta &= (b + c + d - r)^2 - 4(bd - cr - dr) \\ &= (b + c + d - r)^2 - 4((r - b)(-c - d) - bc) \\ &= (r - b)^2 + (-c - d)^2 + 2(r - b)(-c - d) - 4((r - b)(-c - d) - bc) \\ &= (r - b - c - d)^2 > 0, \end{aligned}$$

obje svojstvene vrijednosti su realne.

Da bismo izveli zaključke o stabilnosti tačaka ekvilibrija, potrebno je utvrditi kakvog su znaka svojstvene vrijednosti, da li su obje negativne što implicira stabilnost, da li su obje pozitivne što povlači nestabilnost tipa repeler ili je jedna pozitivna, jedna negativna, što znači da je ekvilibrijum nestabilna tačka tipa sedlo. Razmatrat ćemo zato sljedeće slučajeve:

$$(1.) \quad bd - cr - dr > 0 \Leftrightarrow bd > (c + d)r.$$

Sada imamo

$$bd - cr - dr > 0 \Leftrightarrow -4(bd - cr - dr) < 0 \Rightarrow \sqrt{(b + c + d - r)^2 - 4(bd - cr - dr)} < |b + c + d - r|.$$

Dalje se vodimo uvjetom $bd > (c + d)r$. Dakle, ako je $r < \frac{bd}{c+d}$, imamo

$$-b - c - d + r < -b - c - d + \frac{bd}{c + d} < \frac{-bc - bd - (c + d)^2 + bd}{c + d} = \frac{-bc - (c + d)^2}{c + d} < 0.$$

Obje svojstvene vrijednosti, λ_1 i λ_2 , su očito negativne, pa je ekvilibrijum $E_1 = (0, 0)$ stabilan, odnosno atraktor, i u tom slučaju ne postoji drugi ekvilibrijum.

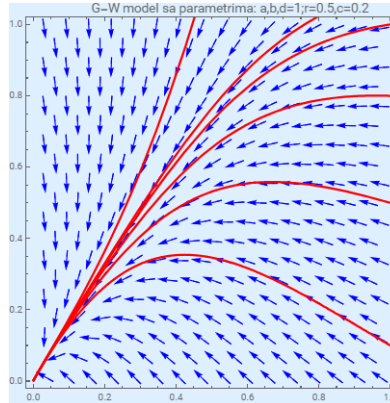


Figure 1: Vizualizacija ponašanje trajektorija kod G-W modela rasta tumora pod uvjetom $bd > (c + d)r$. Horizontalna osa predstavlja rast proliferirajućih ćelija, a vertikalna rast mirujućih ćelija

$$(2.) \quad bd - cr - dr < 0 \Leftrightarrow bd < (c + d)r.$$

Sada je

$$bd - cr - dr < 0 \Rightarrow -4(bd - cr - dr) > 0 \Rightarrow \sqrt{(b + c + d - r)^2 - 4(bd - cr - dr)} > |b + c + d - r|.$$

Analiziramo obje mogućnosti.

1. $b + c + d - r > 0 \Rightarrow -b - c - d + r < 0 \Leftrightarrow \sqrt{(b + c + d - r)^2 - 4(bd - cr - dr)} > -b - c - d + r \Rightarrow \lambda_2 > 0, \lambda_1 < 0.$
2. $b + c + d - r < 0 \Rightarrow -b - c - d + r > 0 \Leftrightarrow \sqrt{(b + c + d - r)^2 - 4(bd - cr - dr)} > -b - c - d + r \Rightarrow \lambda_1 < 0, \lambda_2 > 0.$

Dakle, svojstvene vrijednosti su različitog znaka, pa je nulti ekvilibrijum sedlo. Kroz sedlastu tačku prolaze stabilna i nestabilna mnogostrukost. Sa aspekta biološke interpretacije modela, interesantna je stabilna mnogostrukost jer na njoj imamo konvergenciju ka ekvilibrijumu. Stabilna mnogostrukost je zapravo svojstveni vektor koji odgovara stabilnoj svojstvenoj vrijednosti. Analizirajmo, stoga, svojstveni vektor koji odgovara λ_1 jer je $\lambda_1 < 0$. On je oblika

$$(u, v) = \left(-\frac{-c - d + \frac{1}{2} \left(b + c + d - r + \sqrt{(b + c + d - r)^2 - 4(bd - cr - dr)} \right)}{b}, 1 \right).$$

Ispitajmo kojeg je znaka komponenta u .

$$\begin{aligned} u &= -\frac{-c - d + \frac{1}{2} \left(b + c + d - r + \sqrt{(b + c + d - r)^2 - 4(bd - cr - dr)} \right)}{b} \\ &= \frac{c + d - b + r - \sqrt{(-b - c - d + r)^2 + 4[(r - b)(-c - d) - bc]}}{2b} \\ &= \frac{r - b + c + d - \sqrt{(r - b + c + d)^2 + 4bc}}{2b}. \end{aligned}$$

S obzrom da je $\sqrt{(r - b + c + d)^2 + 4bc} > \sqrt{(r - b + c + d)^2} = r - b + c + d$, to je u manje od nule. Dakle, stabilna mnogostrukost ekvilibrijuma $E_1 = (0, 0)$ pripada drugom kvadrantu pa izlazi iz okvira naših razmatranja.

U ovom slučaju, kada vrijedi $bd - cr - dr < 0$, postoji i drugi ekvilibrijum $E_2 = (\overline{P}, \overline{M})$, te ćemo ispitati i njegovu stabilnost. Matricu Jakobijana u tački $E_2 = (\overline{P}, \overline{M})$ označimo sa S

$$S = J(\overline{P}, \overline{M}) = \begin{bmatrix} -ar + \frac{bd}{c+d}(1+a) - b & c \\ -c - d \end{bmatrix}.$$

Radi prilično kompleksnih izraza koji se javljaju, mnogo će jednostavnije biti ako uvedemo sljedeće oznake

$$\begin{aligned} \text{Tr } S &= -ar + \frac{bd}{c+d}(1+a) - b - c - d, \\ \det S &= \left(-ar + \frac{bd}{c+d}(1+a) - b \right) (-c - d) - bc = a(-bd + (c+d)r), \end{aligned}$$

pa vrijedi $\det(J(\overline{P}, \overline{M}) - \lambda I) = \lambda^2 - (\text{Tr } S)\lambda + \det S$. Prema tome, svojstvene vrijednosti u ovom slučaju su

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{Tr } S \pm \sqrt{(\text{Tr } S)^2 - 4 \det S}}{2}.$$

Iskoristimo jedno od prethodnih opažanja i zaključimo da je diskriminanta jednadžbe pozitivna jer je $bc > 0$. Dakle, svojstvene vrijednosti su realne. Ostaje nam ispitati znak svojstvenih vrijednosti, a za to ćemo prvo ispitati znak od $\det S$.

$$\det S > 0 \Leftrightarrow a(-bd + (c+d)r) > 0 \Leftrightarrow -bd + (c+d)r > 0 \Leftrightarrow bd < (c+d)r,$$

što i jeste slučaj koji analiziramo. Sada ispitajmo znak od $\text{Tr } S$.

$$\begin{aligned}\text{Tr } S &= -ar + \frac{bd}{c+d}(1+a) - b - c - d \\ &< -a\frac{bd}{c+d} + \frac{bd}{c+d} + \frac{bd}{c+d}a - b - c - d \\ &= -\frac{bc}{c+d} - c - d < 0.\end{aligned}$$

Dakle, možemo zaključiti da je $\sqrt{(\text{Tr } S)^2 - 4\det S} < \text{Tr } S$, pa je $\lambda_1 < 0$, a kako je očigledno $-\sqrt{(\text{Tr } S)^2 - 4\det S} < 0$, jasno je da je i $\lambda_2 < 0$ što implicira da je ekvilibrijum $E_2 = (\bar{P}, \bar{M})$ atraktor.

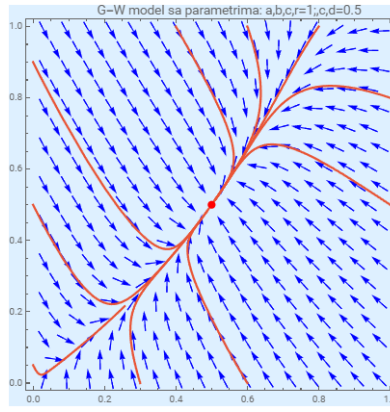


Figure 2: Vizuelna predstava ponašanja trajektorija kod G-W modela rasta tumora pod uvjetom $bd < (c+d)r$ oko stabilnog ekvilibrijuma. Nulti ekvilibrijum je nestabilan. Horizontalna osa predstavlja rast proliferirajućih ćelija, a vertikalna rast mirujućih ćelija

$$(3.) \quad bd = (c+d)r.$$

Uočimo da se u ovom slučaju drugi ekvilibrijum svodi na prvi tj. $(\bar{P}, \bar{M}) = (0, 0)$. Jedna svojstvena vrijednost $\lambda_2 = 0$, a $\lambda_1 < 0$, te za ekvilibrijum $(\bar{P}, \bar{M})$ kažemo da je nehiperbolički.

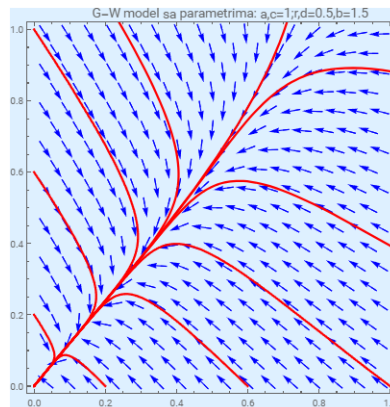


Figure 3: Vizuelna predstava ponašanja trajektorija kod G-W modela rasta tumora pod uvjetom $bd = (c+d)r$. Horizontalna osa predstavlja rast proliferirajućih ćelija, a vertikalna rast mirujućih ćelija

Sa vizualizacije možemo uočiti da, bez obzira što je u pitanju nehiperbolički ekvilibrijum, sve trajektorije su usmjerene ka njemu, te se ponaša kao atraktor. Sama teorija o stabilnosti nehiperboličkih ekvilibrijuma je jako kompleksna, te nije detaljnije diskutovana u ovom radu.

Ispitajmo sada prisustvo periodičkih orbita. Za to će nam koristiti Bendixsonov i Poincare-Bendixonov kriterij (za detalje vidjeti [3, 4]). Bendixonov kriterij je u biti teorem koji omogućava utvrđivanje odsustva zatvorenih trajektorija dinamičkih sistema u ravni, koji su definirani kao

$$\begin{aligned}x' &= P(x, y), \\y' &= Q(x, y),\end{aligned}\tag{2}$$

dok Poincare-Bendixon teorem koristimo za zaključak o globalnoj stabilnosti.

Teorem 2.1 (Bendix kriterij). *Ako u jednostavno povezanoj oblasti G izraz $\frac{\partial P}{\partial x} + \frac{\partial Q}{\partial y}$ ima konstantan znak, to jest znak ostaje nepromijenjen i samim time izraz nestaje samo u izolovanim tačkama ili na samoj krivoj, tada sistem (2) nema zatvorene trajektorije u oblasti G .*

Dakle:

$$(1.) \quad bd \geq (c + d)r$$

Pokazali smo da pod ovim uvjetom u prvom kvadrantu postoji samo jedan ekvilibrijum i to $(0, 0)$. Činjenica da je isti atraktor, povlači to da trajektorije teže ka njemu. Generalno, periodička orbita treba da okružuje ekvilibrijum. Ali to bi u ovom slučaju značilo da ista mora napustiti prvi kvadrant, što je nemoguće jer smo pokazali da naš sistem čuva pozitivnost. Do istog zaključka dolazimo i uz pomoć Poincare-Bendixonove teorije. Naime, ako u ograničenoj oblasti postoji jedan ekvilibrijum koji je atraktor, onda ne može postojati periodička orbita, jer su sve trajektorije usmjerene ka atraktoru.

$$(2.) \quad bd < (c + d)r$$

U ovom slučaju imamo dva ekvilibrijuma od kojih je jedan atraktor, a drugi sedlo. Korištenjem Bendixonovog kriterijuma može se pokazati odsustvo periodičkih orbita pod ovim uvjetom. Ako periodičke orbite uopće postoje, to će biti u oblasti gdje divergencija mijenja znak.

$$Div = \left(\frac{dP}{dt} \right)'_P + \left(\frac{dM}{dt} \right)'_M = F'(P) - b - c - d = r - b - c - d - (1 + a)r \left(\frac{P}{K} \right)^a$$

Analizirajući oba slučaja $r - b - c - d \leq 0$ i $r - b - c - d > 0$ dolazi se do zaključka da je divergencija konstantnog znaka, što povlači nepostojanje periodičkih orbita. Preciznije, slučaj $r - b - c - d \leq 0$ očigledno povlači da je $Div < 0$ u prvom kvadrantu, pa je znak divergencije konstantan. Dakle, sve trajektorije su usmjerene prema nekoj tački koja je atraktor, ali je pritom nemoguće da iste kruže oko te tačke kao periodičke orbite.

U slučaju $r - b - c - d > 0$ ne možemo na prvu zaključiti znak divergencije. Ispitajmo da li postoji neka tačka za koju je divergencija jednaka nuli, to jest $Div = 0$. Imamo

$$\begin{aligned}Div = 0 &\Leftrightarrow (1 + a)r \left(\frac{P_1}{K} \right)^a = r - b - c - d \\&\Rightarrow \left(\frac{P_1}{K} \right)^a = \frac{r - b - c - d}{(1 + a)r} \\&\Rightarrow P_1 = K \sqrt[a]{\frac{r - b - c - d}{(1 + a)r}}\end{aligned}$$

Ako bismo uspjeli dokazati da je $\frac{dP}{dt}$ u tački P_1 pozitivno, pri čemu je i $M > 0$, to bi značilo da su trajektorije usmjerene ka gore, to jest trajektorije "bjеže" od ekvilibrijuma, što dalje implicira da zaista nema periodičkih orbita.

$$\begin{aligned}
\frac{dP}{dt}(P_1) &= F(P_1) - bP_1 + cM \\
&= P_1 \left(r - b - r \frac{P_1^a}{K^a} \right) + cM \\
&= P_1 \left(r - b - r \frac{r - b - c - d}{r(1+a)} \right) + cM \\
&= P_1 \left(\frac{a(r-b) + c + d}{1+a} \right) + cM \\
&> P_1(c+d) + cM > 0.
\end{aligned}$$

Dakle, ne postoje periodičke orbite u prvom kvadrantu.

Prethodni rezultati koji govore o odsutnosti periodičkih orbita zajedno sa informacijom o lokalnoj stabilnosti daju i zaključke o globalnoj stabilnosti, pa možemo rekapitulirati na sljedeći način:

- (1.) Ako je $bd \geq (c+d)r$, tada postoji samo jedan ekvilibrijum i to $(0,0)$ koji je atraktor. Osim toga u prvom kvadrantu nema periodičkih orbita. Dakle, sve trajektorije sistema teže ka $(0,0)$, te možemo reći da je to globalni atraktor. To direktno slijedi iz Poincare-Bendixonovog teorema.
- (2.) Ako je $bd < (c+d)r$, tada postoje dva ekvilibrijuma, i to $(0,0)$, za kojeg smo pokazali da je sedlo i $\left(K \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}}, K \frac{b}{c+d} \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}} \right)$ koji je atraktor. Uz pomoć Bendixonovog kriterija pokazano je da ne postoje periodičke orbite u prvom kvadrantu. Dakle, sve trajektorije su usmjerene prema jednom atraktoru, pa prema Poincare-Bendixonovom teoremu slijedi da je pozitivni ekvilibrijum $\left(K \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}}, K \frac{b}{c+d} \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}} \right)$ i globalni atraktor.

Sada, kada je kvalitativna analiza kompletirana, ispitajmo šta sve ovo znači u biološkom smislu. Kao i dosad, posmatrajmo dva slučaja.

- (1.) $bd \geq (c+d)r$

U ovom slučaju, jedini ekvilibrijum, koji je ujedno i globalni atraktor je $E_1 = (0,0)$. Dakle, P i M teže nuli, pa je maksimalna veličina tumora, koju smo uveli kao $N = P + M$ jednaka nuli. Drugim riječima, pod ovim uvjetima tumor nestaje.

- (2.) $bd < (c+d)r$

Sada model ima i nenulti ekvilibrijum $E_2 = (\bar{P}, \bar{M}) = \left(K \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}}, K \frac{b}{c+d} \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{r(c+d)}} \right)$ za kojeg smo dokazali da je atraktor. Dakle, vrijedi

$$bd < (c+d)r \Rightarrow \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{(c+d)r}} \in (0,1) \Rightarrow \bar{P} \in (0,K) \Rightarrow \bar{M} \in \left(0, \frac{bK}{c+d} \right).$$

Prema tome, veličina tumora postaje

$$\bar{N} = \bar{P} + \bar{M} = K \sqrt[a]{1 - \frac{bd}{(c+d)r}} \left(1 + \frac{b}{c+d} \right) \Rightarrow \bar{N} \in \left(0, K \left(a + \frac{b}{c+d} \right) \right).$$

Iz navedenog je očigledno da se veličina tumora $\bar{N}$ povećava kada se povećava parametar b koji kontroliše promjenu proliferirajućih ćelija, ali i smanjivanjem c i d do jako malih veličina. S druge strane, $\bar{N}$ se smanjuje kada se povećavaju parametri c i d , koji kontrolišu promjenu mirujućih ćelija i stopu smrtnosti ćelija, respektivno, ili pak, ako se b smanjuje. Dodatno, $\bar{N}$ se povećava i kada se kapacitet, odnosno maksimalna veličina tumora povećava.

References

- [1] B. Perthame, *Some mathematical models of tumor growth*, "Birkhäuser" Basel, 2017.
- [2] H. Enderling, Mark A.J. Chaplain, *Mathematical modeling of tumor growth and treatment*, Sharjah, 2014.
- [3] H. M. Farkas, *Differential Equations*, "North-Holland Pub" Amsterdam, 1977.
- [4] M. R. Roussel, *Stability analysis for ODEs*, California, 2019.