Respon Sel Tumor Terhadap Pengobatan Imunoterapi menggunakan Model PDB (Persamaan Diferensial Biasa)

1st Aqmarina Alifah Ismahyati
Fakultas Informatika
Universitas Telkom
Bandung, Indonesia
aqmarinaalifah@students.telkomuniversity.ac.id

2nd Irma Palupi
Fakultas Informatika
Universitas Telkom
Bandung, Indonesia
irmapalupi@telkomuniversity.ac.id

3rd Annisa Aditsania
Fakultas Informatika
Universitas Telkom
Bandung, Indonesia
aaditsania@telkomuniversity.ac.id

Abstrak

Pada penelitian ini dilakukan simulasi menggunakan model PDB (Persamaan Diferensial Biasa) untuk menggambarkan bagaimana reaksi imun dan tumor terhadap pengobatan imunoterapi. Model PDB tiga-komponen imun-tumor dibangun dengan menggabungkan studi model tiga-komponen yaitu pertumbuhan tumor terbagi menjadi tiga fase, dengan model imun-tumor yaitu model yang menggambarkan interaksi tumor dengan sistem imun terhadap pengobatan kemoterapi dan imunoterapi. Pada hasil simulasi terdapat perbedaan dari nilai pertumbuhan komponen dari sistem model PDB dengan model acuan saat tidak diberikan pengobatan, dimana nilai uji eror RMSE yang didapatkan pada sel tumor sebesar 0.218 cm^3, sel NK sebesar $1.058x10^{-6}$ cm^3, sel CD8+T sebesar $2.476x10^{-6}$ cm^3,dan peredaran limfosit sebesar $1.945x10^{-5}$ cm^3,dan nilai MAPE yang didapatkan yaitu sebesar 0.55 untuk sel tumor, 1.953 untuk sel NK, 0.014 untuk sel CD8+T,dan $1.774x10^{-6}$ untuk peredaran limfosit. Sedangkan hasil simulasi model PDB dengan pengobatan mendapatkan nilai uji eror RMSE pada sel tumor sebesar 0.006 cm^3, sel NK sebesar $9.829x10^{-6}$ cm^3, sel CD8+T sebesar 0.009 cm^3,dan peredaran limfosit sebesar 0.0004 cm^3 dan nilai MAPE yang didapatkan yaitu sebesar $147x10^{10}$ untuk sel tumor, 0.469 untuk sel NK, 5.861 untuk sel CD8+T,dan 4.504 untuk peredaran limfosit.

Kata kunci: tumor, imunoterapi, PDB(Persamaan Diferensial Biasa)

Abstract

In this study, simulations were performed using ODE (Ordinary Differential Equation) model to describe how the immune and tumor response to immunotherapy treatment. The three-component tumor-immune ODE model was built by combining the three-component model where tumor is divided into three phases, with the tumor-immune model, a model that describes the interaction of tumors with the immune against chemotherapy and immunotherapy treatment. In the simulation results, there is a difference in the growth value of the ODE model with the reference model when not given treatment, where the RMSE error test value obtained in tumor cells is 0.218 cm^3, NK cells is $1.058x10^{-6}$ cm^3, CD8+T cells is $2.476x10^{-6}$ cm^3, and lymphocyte circulation is $1.945x10^{-5}$ cm^3 and, the MAPE value obtained is 0.55 for tumor cells, 1.953 for NK cells, 0.014 for CD8+T cells and $1.774x10^{-6}$ for lymphocyte circulation. Meanwhile, the simulation results of the ODE model with treatment gets an RMSE value for tumor cells is 0.006 cm^3, NK cells $9.829x10^{-6}$ cm^3, CD8+T cells is 0.009 cm^3, and lymphocyte circulation is 0.0004 cm^3 and, the MAPE value obtained is $147x10^{10}$ for tumor cells, 0.469 for NK cells, 5.861 for CD8+T cells and 4.504 for lymphocyte circulation.

Keywords: tumor, immunotherapy, ODE(Ordinary Differential Equation)

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian di dunia. Pada tahun 2018, berdasarkan GLOBOCAN terdapat sebanyak 12,7 juta kasus kanker dimana 7,6 juta kasus tersebut berakhir dengan kematian[1]. Sel tumor yang bersifat kanker akan mengambil sumber oksigen dan nutrisi dari darah untuk selalu membelah dan semakin menyebar [2].

Terdapat berbagai pengobatan yang dapat dilakukan untuk mengatasi tumor dan kanker, salah satunya dengan dengan imunoterapi. Pengobatan ini menggunakan pendekatan biologis dimana akan diberikan sebuah obat yang dapat membantu sel imun tubuh menjadi semakin kuat sehingga dapat melawan sel tumor secara alami. Imunoterapi dapat memperlambat dan menghentikan pertumbuhan sel tumor sehingga sel tumor akan mati dan beregenerasi menjadi sel baru normal. Walaupun imunoterapi merupakan pengobatan yang cukup efektif, tetapi tetap diperlukan penelitian lebih lanjut karena tidak bekerja secara maksimal pada semua pasien. Model matematika digunakan untuk membantu mempelajari lebih lanjut mengenai bagaimana pertumbuhan tumor serta dapat

membantu memprediksi efektifitas pengobatan yang dilakukan terhadap tumor tersebut.

Salah satu model yang dapat membantu penelitian tersebut adalah dengan model PDB (Persamaan Diferensial Biasa), yang menggambarkan sistem interaksi dinamis antar komponen variabel yang diperhitungkan. Model PDB memiliki fleksibilitas untuk mengontrol perubahan kondisi pada sistem, yang representasikan dengan nilai parameter model. Untuk kasus pengobatan tumor dengan imunoterapi sendiri, terdapat beberapa asumsi dan pendekatan diantaranya, dengan menggunakan teori dimana sel dalam jaringan tumor terbagi menjadi tiga komponen, yaitu sel proliferasi, sel keadaan *quiescence*,dan sel yang sudah mati karena sudah diberikan pengobatan[3]. Secara khusus untuk model interaksi sel tumor dengan tindakan imunoterapi, dijelaskan dalam[4]. Pengobatan imunoterapi yang digunakan yaitu dengan menginjeksikan Interleukin-2(IL-2) ke dalam tubuh sehingga menyebabkan meningkatkan sel CD8+T melebihi jumlah sel CD8+T yang diproduksi secara normal dalam tubuh jika terdapat sel tumor.

B. Topik dan Batasannya

Topik yang diangkat pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana memodelkan respon tumor terhadap imunoterapi melalui model PDB (Persamaan Diferensial Biasa)?
2. Bagaimana efektifitas model dalam mensimulasikan pertumbuhan tumor dan respon terhadap imunoterapi?

Adapun batasan pada penelitian ini adalah pada nilai parameter yang digunakan diperoleh dari data pasien 9 yang didapatkan dari kurva pencocokan yang dilakukan oleh de Pillis[5], data uji klinis pengobatan kemoterapi dan kombinasi[6],dan model Kuzenetsov[7].

C. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Memodelkan respon terhadap imunoterapi melalui model PDB (Persamaan Diferensial Biasa)
2. Menganalisa efektifitas model dalam mensimulasikan pertumbuhan tumor dan respon terhadap imunoterapi

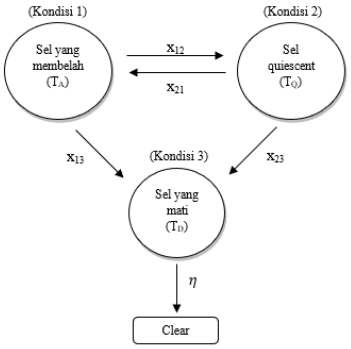
D. Organisasi Tulisan

Pada bagian selanjutnya, akan dibahas mengenai studi-studi terkait yang digunakan sebagai acuan dan referensi dalam penelitian ini yang berkaitan dengan pembangunan model. Kemudian bagian selanjutnya yaitu pada bagian sistem yang dibangun akan dijelaskan model yang telah dirancang beserta nilai-nilai parameter yang digunakan. Bagian selanjutnya, akan dijelaskan evaluasi dari hasil simulasi yang didapatkan dari model yang dibangun beserta analisisnya. Kemudian pada bagian terakhir akan dijelaskan mengenai kesimpulan dan saran dari penelitian yang telah dilakukan.

II. KAJIAN TEORI

A. Model Tiga-Komponen

Penelitian menunjukan bahwa pertumbuhan tumor mengalami 3 fase sel yaitu sel tumor yang mengalami pembelahan(*proliferation*), sel tumor dalam keadaan diam(*quiescent*),dan sel tumor yang mati(*dead*). Dalam beberapa model, sel *quiescent* sering diabaikan, padahal sel *quiescent* dapat menjadi sebuah fase penting dalam pertumbuhan tumor. Hal ini dikarenakan sel tumor yang membelah tidak hanya dapat berubah menjadi sel yang mati jika diberikan pengobatan tetapi dapat berubah pula menjadi sel *quiescent*,dan sel *quiescent* tersebut dapat berubah kembali menjadi sel yang membelah atau menjadi sel yang mati. Sistem model tiga-komponen tersebut dapat digambarkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Sistem interaksi tiga komponen

Sudah terdapat sebuah model yang disusun oleh Wen-song Hong dan Gang-qing Zhang[3] yang memanfaatkan model Gompretz untuk menyusun sebuah model PDB yang berkaitan dengan ketiga fase tersebut. Model tersebut dituliskan dalam sistem persamaan (1),(2),dan(3).

$$\frac{dT_A}{dt} = aT_A - bT_A \ln(T_A) - (x_{12} + x_{13})T_A + x_{21}T_Q \quad (1)$$

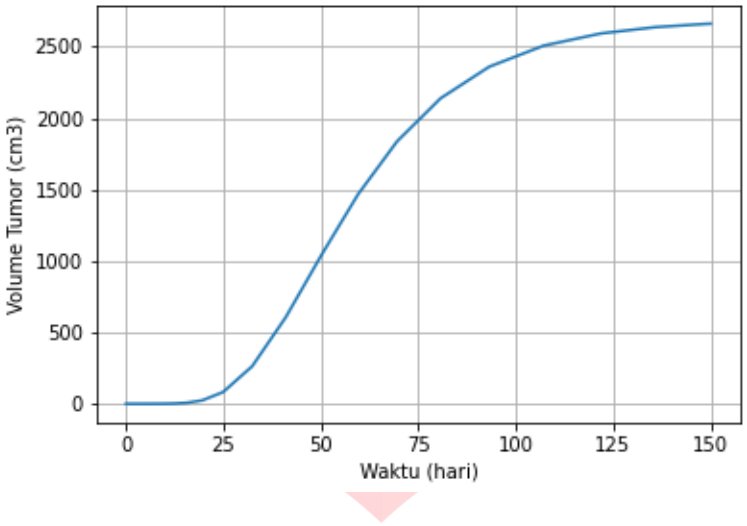
$$\frac{dT_Q}{dt} = x_{12}T_A - (x_{21} + x_{23})T_Q \quad (2)$$

$$\frac{dT_D}{dt} = x_{13}T_A + x_{23}T_Q - \eta T_D \quad (3)$$

Dimana x_{ij} merupakan faktor perubahan dari kondisi i ke kondisi j, η merupakan tingkatan pembersihan sel, dan T_A,T_Q,dan T_D merupakan

sel yang membelah, sel *quiescent*,dan sel yang tidak membelah atau sel mati. Berdasarkan model sistem PDB di persamaan(1), dapat dilihat Gambar 2 menyimulasikan volume pertumbuhan sel tumor pada jaringan payudara menggunakan model tiga-komponen tersebut.

Volume sel tumor yang di simulasikan merupakan T_{Total} dimana $T_{Total} = T_A + T_Q + T_D$. Adapun parameter-parameter yang digunakan tertera pada Tabel 1.



Gambar 2. Simulasi model tiga-komponen

Tabel 1. Nilai parameter tumor payudara[8]

a=0.653	b=0.0719	x_{12}=0.1	x_{21}=0.1
x_{13}=0.05	x_{23}=0.05	η=0.2	

Studi yang dilakukan Wen-song Hong dan Gang-qing Zhang[3] lebih difokuskan pada pengobatan radioterapi, dimana model radiasi sinar Gamma yang digunakan adalah model *Linear Quadratic*(L-Q) seperti tertulis pada persamaan(4).

$$\frac{dT}{dt} = -(\alpha D + 2\beta D^2)T \quad (4)$$

Dimana T merupakan sel tumor, D merupakan dosis radiasi, α dan β secara berturut-turut merupakan koefisien dari bagian linier dan kuadrat. Sehingga model PDB untuk pertumbuhan tumor tiga-komponen model yang disusun untuk pengobatan radioterapi dituliskan dalam persamaan (5),(6),dan(7).

$$\frac{dT_A}{dt} = aT_A - bT_A \ln(T_A) - (x_{12} + x_{13})T_A + x_{21}T_Q - (\alpha_1 D + 2\beta_1 D^2)T_A \quad (5)$$

$$\frac{dT_Q}{dt} = x_{12}T_A - (x_{21} + x_{23})T_Q - (\alpha_2 D + 2\beta_2 D^2)T_Q \quad (6)$$

$$\frac{dT_D}{dt} = x_{13}T_A + x_{23}T_Q - \eta T_D \quad (7)$$

Dimana α_1,β_1 merupakan sensitivitas radiasi pada sel yang membelah dan α_2, β_2 untuk sel *quiescent*.

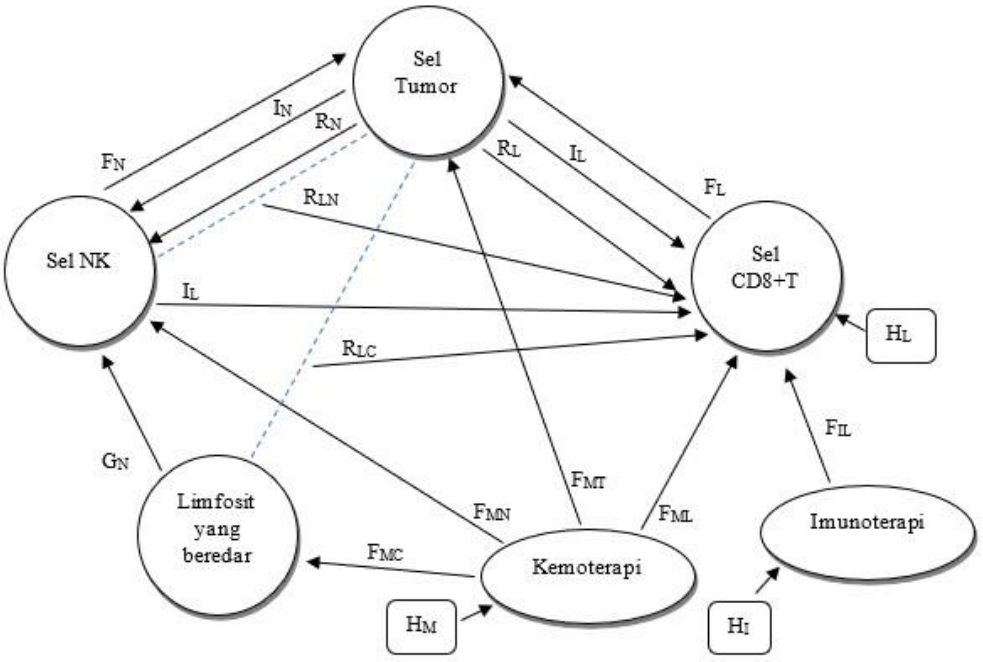
B. Model Imun-Tumor

Pengobatan kemoterapi dapat membunuh sel tumor secara langsung pada tahapan pembelahan sel tertentu atau pada semua tahapan sel. Pengobatan ini dapat berakibat tidak hanya pada sel tumor, tetapi juga pada sel-sel lain yang sedang melakukan pembelahan seperti sel imun. Penggunaan dosis obat kemoterapi harus tepat, karena pada dosis yang tinggi dapat mengakibatkan menurunnya sel-sel imun yang menimbulkan efek samping terhadap pasien. Selain itu, dapat dimanfaatkan pengobatan imunoterapi untuk mengurangi efek samping dari pengobatan kemoterapi dan untuk menguatkan kembali sel-sel imun sehingga dapat membantu melawan pertumbuhan sel tumor.

Sel NK merupakan bagian dari sistem imun yang akan langsung bereaksi jika terdapat infeksi atau sel-sel berbahaya yang masuk kedalam tubuh. Sedangkan sel CD8+T merupakan bagian dari imun yang akan merespon lebih lama dikarenakan sistem ini melatih diri untuk mengidentifikasi sel tumor terlebih dahulu untuk mendeteksi sel-sel berbahaya dengan lebih akurat. Kedua sel

tersebut dapat menjadi tidak aktif setelah berhadapan dengan sel tumor. Selain itu, efek samping dari pengobatan kemoterapi dapat juga menyebabkan pecahnya sel NK, sel CD8+T,dan limfosit pada tubuh. Pengobatan imunoterapi yang digunakan dalam studi[4] adalah dengan menginjeksikan Interleukin-2(IL-2) ke dalam tubuh dan menginjeksikan TILs sehingga menyebabkan meningkatkan sel CD8+T melebihi jumlah sel CD8+T yang diproduksi secara normal dalam tubuh jika terdapat sel tumor.

Studi yang dilakukan oleh William Chang, et al[4] yaitu model imun-tumor ini menganalisis pengobatan kombinasi kemoterapi dan imunoterapi dengan memanfaatkan model matematika untuk memahami bagaimana interaksi antara sel imun dan sel tumor serta responnya terhadap pengobatan kombinasi tersebut. Pada studi yang dilakukan tersusun dari satu populasi tumor dan tiga populasi sistem imun yang terdiri dari sel NK, sel CD8+T,dan peredaran limfosit dalam tubuh, serta dua jenis pengobatan yaitu kemoterapi dan imunoterapi.



Gambar 3. Sistem interaksi pengobatan kombinasi dengan populasi tumor dan sistem imun

Masing-masing populasi ini dipengaruhi oleh beberapa kondisi yaitu G yang merupakan pertumbuhan sel, F yang merupakan pecahan sel yang dibunuh, R yang merupakan sel yang direkrut, I yang merupakan sel yang dinonaktifkan,dan H merupakan pengaruh campur tangan manusia.

Pada umumnya, G berasal dari populasi masing-masing sendiri, namun untuk sel NK pada model ini dikaitkan dengan sistem kekebalan tubuh secara keseluruhan melalui limfosit yang bersikulasi sehingga pertumbuhan sel NK dipengaruhi oleh limfosit yang beredar. Untuk pertumbuhan tumor yang digunakan menggunakan model logistik. F merupakan interaksi negatif diantara dua populasi sehingga dapat menyebabkan pecahan terhadap sel yang diserang. Pada model ini kemoterapi dapat menyebabkan kerusakan terhadap semua populasi sebagai bagian dari efek samping pengobatan sehingga setiap populasi mengalami perpecahan sel dan sel imun yang bereaksi dengan sel tumor dapat membuat sel tumor tersebut pecah. Selain dari G, pertumbuhan populasi dapat dipengaruhi oleh populasi lain yaitu R. Jumlah sel NK dan sel CD8+T dapat bertambah ketika mendeteksi bahwa terdapat sel tumor dalam tubuh dan untuk sel CD8+T, jumlah selnya dapat bertambah dari hasil lisis sel NK dan limfosit terhadap tumor. Pada model ini, I merupakan sel yang menjadi tidak aktif karena berinteraksi secara langsung dengan sel lain tetapi tidak efektif seperti yang terjadi pada sel imun terhadap sel tumor. Pengaruh campur tangan manusia yaitu H disini hanya mempengaruhi pengobatan kemoterapi(H_M), imunoterapi(H_I), serta pada sel CD8+T(H_L). H pada kemoterapi dan imunoterapi merupakan konsentrasi jumlah kemoterapi dan IL-2(pada imunoterapi) yang masing-masing memiliki waktu kematian alami masing-masing. Pada CD8+T, H yang berpengaruh yaitu TILs, yang merupakan sel imun yang berpindah dari darah ke sel tumor,

dimana sel tersebut dapat mengenali dan membunuh sel tumor sehingga sel tersebut diambil dan diolah pada laboratorium untuk memperbanyak jumlahnya yang kemudian akan diinjeksikan kembali ke dalam tubuh[9].

Model PDB yang disusun[4] dituliskan dalam persamaan (8),(9),(10),(11),(12),dan(13).

$$\frac{dT}{dt} = G(T) - F_N(T,N) - F_L(T,L) - F_{MT}(T,M) \quad (8)$$

$$\frac{dN}{dt} = G(N) + R_N(T,N) - I_N(T,N) - F_{MN}(N,M) \quad (9)$$

$$\frac{dL}{dt} = G(L) + R_L(T,L) - I_L(T,L) + R_L(T,N) + R_L(T,C) - I_L(N,L) - F_{ML}(L,M) + F_{IL}(I,L) + H_L \quad (10)$$

yang terlibat tersebut setelah dijabarkan direpresentasikan dalam model sistem PDB

$$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - c\,N\,T - d\,D - K_T(1 - e^{-M})\,T \quad (11)$$

$$\frac{dN}{dt} = e\,C - f\,N + g\,\frac{T^2}{h+T^2}\,N - p\,N\,T - K_N(1 - e^{-M})\,N \quad (12)$$

$$\frac{dL}{dt} = -m\,L + j\,\frac{\frac{k}{d^2}}{\frac{k}{d^2} + D^2}\,L - q\,L\,T + (r_1\,N + r_2\,C)\,T - K_L(1 - e^{-M})\,L \quad (13)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta\,C - K_C(1 - e^{-M})\,C \quad (14)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t) \quad (15)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_i\,I + v_I(t) \quad (16)$$

$$\frac{dC}{dt} = G(C) - F_{MC}(C,M) \quad (17)$$

$$\frac{dM}{dt} = G(M) + H_M \quad (18)$$

$$\frac{dI}{dt} = G(I) + H_I \quad (19)$$

Dimana T(t) merupakan populasi tumor pada waktu t, N(t) merupakan efektifitas sel NK pada waktu t, L(t) merupakan efektifitas sel CD8+T pada waktu t, C(t) merupakan jumlah limfosit yang beredar pada waktu t, M(t) merupakan konsentrasi kemoterapi dalam tubuh,dan I(t) merupakan konsentrasi imunoterapi dalam tubuh. Interaksi antar sel-sel seperti dituliskan dalam sistem persamaan (14),(15),(16),(17),(18),(19),dan(20).

$$D = \frac{(\frac{L}{T})^y}{s + (\frac{L}{T})^y}\,T \quad (20)$$

dengan D merupakan sel tumor yang dilisis oleh sel CD8+T. parameter Deskripsi p_L, I_{g_i}, dan $v_L(t)$ pada tabel 2(lampiran).

C. Data

Referensi data yang digunakan dalam penelitian ini untuk menentukan nilai parameter yaitu menggunakan data dari pengujian klinis pasien manusia yaitu Pasien 9, yang didapatkan dari kurva pencocokan yang dilakukan oleh de Pillis[5], data uji klinis pengobatan kemoterapi dan kombinasi[6],dan model Kuzenetsov[7]. Nilai parameter data pasien 9 dituliskan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Nilai parameter data pasien 9

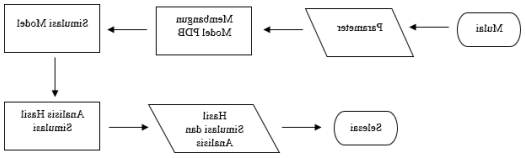
a =0.43078	b =1x10^{-9}	c =6.41x10^{-11}	e =2.08x10^{-7}
f =0.0412	g =0.01245	h =2.019x10^{7}	j =0.0249
k =3.66x10^{7}	r_1 =1.1x10^{-7}	u =3x10^{-10}	α =7.5x10^{8}
β =0.012	μ_1 =10	p_1 =0.1245	g_1 =2x10^{7}
d =2.3389	y =2.0922	m =0.2044	p =1x10^{-7}
q =1.422x10^{-6}	r_2 =2x10^{-11}	s =0.0839	

Meskipun data uji klinis yang didapatkan berasal dari pengobatan kemoterapi dan pengobatan kombinasi kemoterapi-imunoterapi, tetap dapat dilakukan simulasi model untuk pengobatan imunoterapi sendiri walaupun tidak terdapat pengujian klinis khusus karena faktor resiko yang tinggi. Hal ini dapat dilakukan karena sudah terdapat data aktual yang dapat dibandingkan dengan pengobatan kemoterapi serta pengobatan kombinasi, sehingga dapat dilakukan kalibrasi nilai parameter[4].

III. METODE

A. Rancangan Sistem

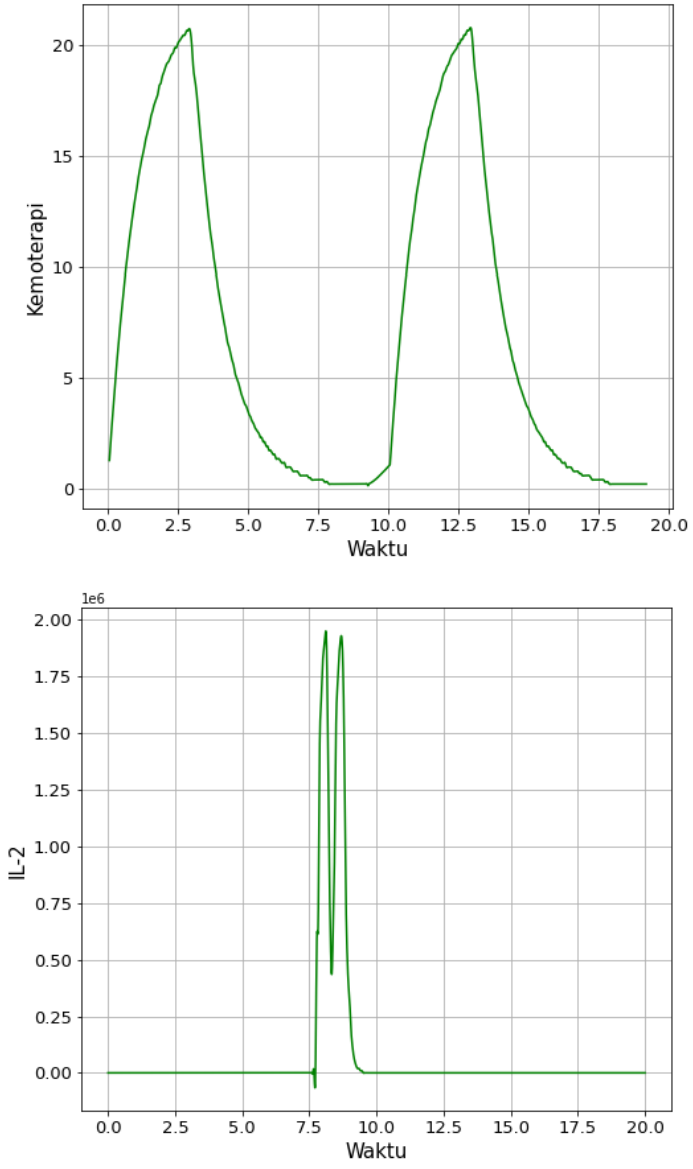
Flowchart pengerjaan penelitian secara keseluruhan digambarkan dalam Gambar 4.



Gambar 4. Flowchart perancangan sistem

B. Ekstraksi data eksperimen

Dikarenakan dalam[4] hanya diberikan hasil eksperimen berupa grafik, maka ekstraksi data dilakukan menggunakan website WebPlotDigitizer(https://apps.automeris.io/wpd/) yaitu sebuah website yang dapat menampilkan sejumlah data dari hasil grafik. Didapatkan data nilai konsentrasi pengobatan IL-2 untuk imunoterapi dan nilai konsentrasi pengobatan kemoterapi untuk data pasien 9 terhadap waktu. Data tersebut didapatkan dengan menetapkan *step size* waktu sebesar 0.001. Didapatkan pada pengobatan kemoterapi dan imunoterapi dilakukan pengobatan sebanyak 2 kali. Beberapa sampel data yang diekstrasi dituliskan dalam Tabel 4,dan Tabel 5.



Gambar 5. Konsentrasi pengobatan kemoterapi v_m(atas) dan konsentrasi pengobatan imunoterapi v_I(bawah)

Tabel 4. Hasil ekstraksi konsentrasi pengobatan kemoterapi(v_m)

	t	v_m
0	0.05169	0.12617
1	0.05265	0.12802
⋮	⋮	⋮

20001	19.19769	0.01914

Tabel 5. Hasil ekstraksi konsentrasi pengobatan imunoterapi(v_I)

	t	v_I
0	0	0
1	0.001	0
⋮	⋮	⋮
20001	20	0

Nilai parameter yang digunakan untuk simulasi model yaitu nilai parameter yang terdapat pada Tabel 1,Tabel 3,Tabel 4,dan Tabel 5. Untuk nilai parameter $v_L(t)$ yang merupakan banyaknya konsentrasi TILs yang diinjeksikan bernilai $1.2x10^{10}$ [6].

C. Rancangan Model Tiga Komponen untuk Imunoterapi (Model Tiga-Komponen Imun-Tumor)

Model PDB yang dirancang pada penelitian ini merupakan model yang dikembangkan yang terinspirasi dari model PDB tiga-komponen Wen-song Hong dan Gang-qing Zhang[3] dan model PDB imun-tumor pengobatan kemoterapi-imunoterapi oleh William Chang, et al[4]. Model yang dirancang menggabungkan kedua model PBD tersebut sehingga dapat menggambarkan sistem dinamik pada sel tumor dimana pertumbuhan tumor terjadi dalam 3 fase yaitu saat sel membelah, sel *quiescent*,dan sel mati serta memperhitungkan reaksi sistem imun yaitu sel NK, sel $CD8^+T$ dan jumlah limfosit yang beredar. Model ini akan menyimulasikan bagaimana perkembangan sel tumor tanpa dan dengan adanya pengobatan imunoterapi. Model yang dirancang dituliskan dalam persamaan (21),(22),(23),(24),(25),(26),(27),dan(28).

$$\frac{dT_A}{dt} = a\,T_A - b\,T_A \ln(T_A) - (x_{12} + x_{13})\,T_A + x_{21}\,T_Q - c\,N\,T_A - d\,D \quad (21)$$

$$\frac{dT_Q}{dt} = x_{12}\,T_A - (x_{21} + x_{23})\,T_Q - c\,N\,T_Q - d\,D \quad (22)$$

$$\frac{dT_D}{dt} = x_{13}\,T_A + x_{23}\,T_Q - \eta\,T_D \quad (23)$$

$$\frac{dN}{dt} = e\,C - f\,N + g\,\frac{(T_A+T_Q)^2}{h + (T_A+T_Q)^2}\,N - p\,N\,(T_A+T_Q) \quad (24)$$

$$\frac{dL}{dt} = -m\,L + j\,\frac{D^2}{\frac{k}{d^2} + D^2}\,L - q\,L\,(T_A+T_Q) + (r_1 N + r_2 C)(T_A+T_Q) - u\,N\,L^2 + \frac{p_i\,I}{g_i + I} + v_I(t) \quad (25)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta\,C \quad (26)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_i\,I + v_I(t) \quad (27)$$

$$D = \frac{\left(\frac{L}{T_A+T_Q}\right)^y}{s + \left(\frac{L}{T_A+T_Q}\right)^y}\,(T_A+T_Q) \quad (28)$$

Dibandingkan dengan model tiga-komponen[3], pada persamaan (21)dan(22) populasi tumor pada fase sel tumor yang membelah(T_A) dan sel tumor *quiescent*(T_Q) terdapat interaksi tambahan yaitu dengan sistem imun sel NK(N) dan sel CD8+T(L). Hal ini dikarenakan sistem imun tidak hanya menyerang sel tumor yang sedang membelah tetapi juga sel tumor yang *quiescent*[10] sehingga pada persamaan(24) dan(25) interaksi dengan sel tumor terjadi juga dengan kedua fase tersebut. Sedangkan pada sel yang mati(T_D), seperti pada model tiga-komponen, tidak terpengaruh dengan adanya pengobatan maupun tidak, sehingga tidak ada interaksi dengan sistem imun.

D. Simulasi Model

Untuk model PDB pada penelitian ini, dilakukan simulasi dengan menggunakan bahasa pemrograman python dengan memanfaatkan modul scipy. Runge-Kutta orde-4 digunakan sebagai metode numerik untuk menyimulasikan model PDB ini karena memiliki tingkat akurasi yang tinggi. Dilakukan simulasi untuk model imun-tumor dan model tiga-komponen imun-tumor yang kemudian hasil simulasi akan dibandingkan.

E. Skenario Evaluasi

Untuk melihat efektifitas model dalam menganalisa respon tumor dan imun terhadap perkembangan tumor, skenario evaluasi yang dilakukan yaitu:

3.5.1 Menganalisa perbandingan antara hasil simulasi tanpa pengobatan pada model

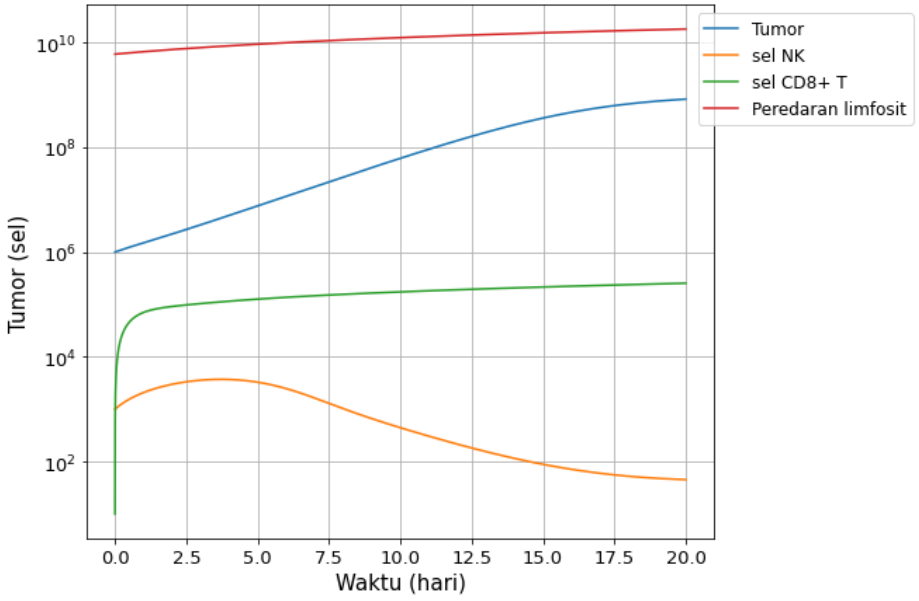
imun-tumor dan model tiga-komponen imun-tumor

3.5.2 Menganalisa perbandingan antara hasil simulasi model imun-tumor dan hasil simulasi model tiga-komponen imun-tumor dengan pengobatan imunoterapi

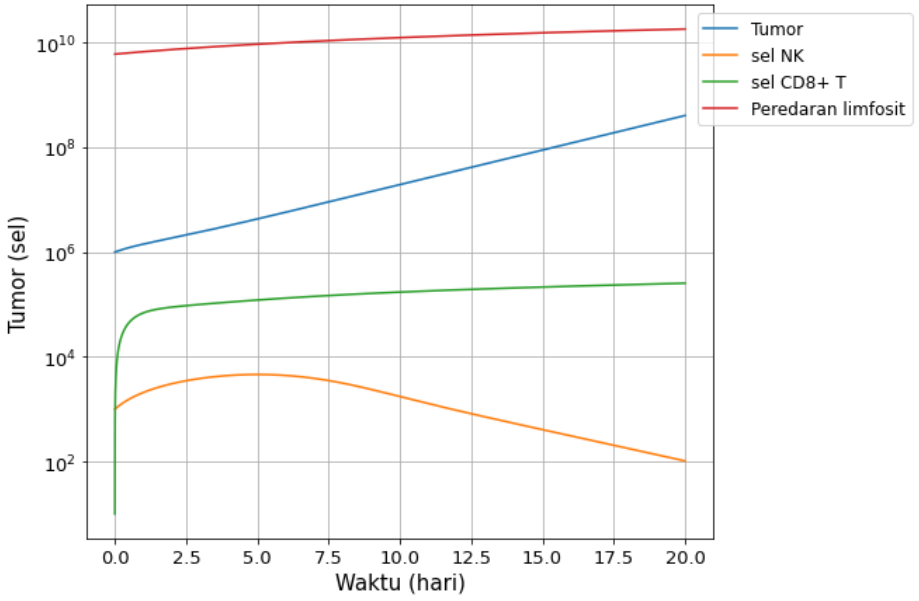
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Perbandingan Hasil Simulasi Tanpa Pengobatan

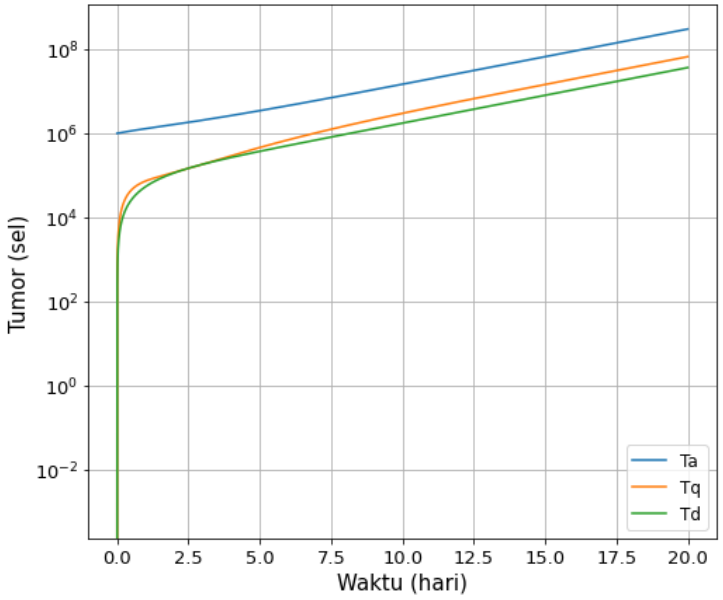
Perbedaan utama antara model imun-tumor dan model tiga-komponen imun-tumor yaitu dipecahnya pertumbuhan tumor menjadi tiga fase yaitu T_A,T_Q,T_D dan jenis model yang digunakan pada pertumbuhan tumor. Pada model imun-tumor digunakan model matematika logistik sedangkan pada model tiga-komponen imun-tumor menggunakan model gompertz. Terdapat dua simulasi yang dibandingkan untuk melihat pengaruh imunoterapi terhadap model pertumbuhan sel tumor yaitu simulasi tanpa pengobatan dan simulasi dengan pengobatan imunoterapi. Hasil simulasi dengan skenario tanpa pengobatan disajikan pada Gambar 6.,Gambar 7.,dan Gambar 8.



Gambar 6. Hasil simulasi model imun-tumor tanpa pengobatan



Gambar 7. Hasil simulasi model tiga-komponen imun-tumor tanpa pengobatan



Gambar 8. Hasil simulasi 3 fase tumor pada model tiga-komponen imun-tumor tanpa pengobatan

Masing-masing simulasi memiliki kondisi awal yang sama, yaitu: 10^6 sel untuk sel tumor($T(0)$), 10^6 sel tumor yang membelah($T_A(0)$), 0 sel tumor *quiescent*($T_Q(0)$), 0 sel tumor mati($T_D(0)$), 10^3 sel NK($N(0)$), 10 sel CD8+T($L(0)$), $6x10^9$ sel limfosit yang beredar($C(0)$). Kondisi awal tersebut merupakan kondisi untuk pasien 9 saat memiliki sistem imun yang tidak sehat. Untuk simulasi tanpa pengobatan ini, diatur untuk variabel kemoterapi(M),dan imunoterapi(I) bernilai nol.

Gambar 6. merupakan hasil simulasi tanpa pengobatan yang menggunakan model imun-tumor yang mengacu dari persamaan (14),(15),(16),(17),(18),(19),dan(20) untuk solusi jumlah sel tumor, sel NK, sel CD8+T,dan perederan limfosit. Demikian juga pada Gambar 7., namun Gambar 7. diperoleh dari model tiga-komponen imun-tumor yang mengacu dari persamaan (21),(22),(23),(24),(25),(26),(27),dan(28) dimana sel tumor dibagi menjadi T_A,T_Q,T_D yang kemudian dijumlahkan untuk menunjukkan jumlah sel tumor secara keseluruhan. Hasil dari kedua simulasi tersebut menunjukan bahwa sel tumor tidak terpengaruh terhadap sistem imun yang lemah dan terus mengalami peningkatan. Terdapat perbedaan dari nilai pertumbuhan komponen dari sistem model PDB pada Gambar 6. dan Gambar 7. Hal ini disebabkan karena pada model logistik yang digunakan pada simulasi Gambar 6. dan model Gompertz yang digunakan pada simulasi Gambar 7. terdapat nilai batasan pertumbuhan sehingga kedua model tersebut dapat memprediksi pertumbuhan tumor yang mengalami pembelahan hingga mencapai ukuran maksimum tumor tersebut dan mencapai titik kestabilan[11]. Hal ini juga terjadi pada sistem nyata dimana pertumbuhan sel tumor hanya dapat terus tumbuh hingga mencapai *carrying capacity*, dimana hal itu dilakukan karena sel tumor perlu menyebar untuk mendapatkan asupan oksigen dan nutrisi dari peredaran darah sehingga dapat bertahan.

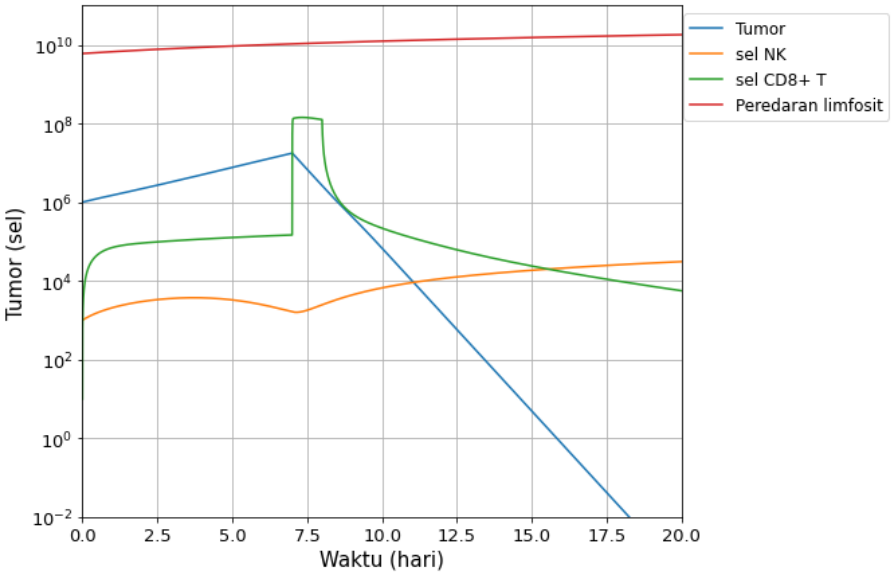
Gambar 8. merupakan hasil simulasi model tiga-komponen imun-tumor yang menunjukkan pertumbuhan masing-masing fase sel tumor yang berasal dari Gambar 7. Pada sel tumor yang membelah(T_A), tidak mendapat pengaruh dari sistem imun yang lemah. Namun, pada sel *quiescence*(T_Q),dan sel mati(T_D) terdapat sedikit pengaruh dari sistem imun pada tahap awal sehingga nilainya mendekati nol yang kemudian kembali meningkat karena jumlah sel *quiescence* menjadi sel yang membelah sedangkan pada sel mati tidak ada nilai tingkatan kematian sel.

Dilakukan uji eror untuk mempresentasikan kedekatan antara solusi-solusi pada model tiga-komponen imun-tumor dan model acuannya yaitu model imun-tumor dengan menggunakan pengukuran *Root Mean Square Error* (RMSE),dan pengukuran akurasi dalam bentuk persentase menggunakan pengukuran *Mean Absolute Percentage Error*

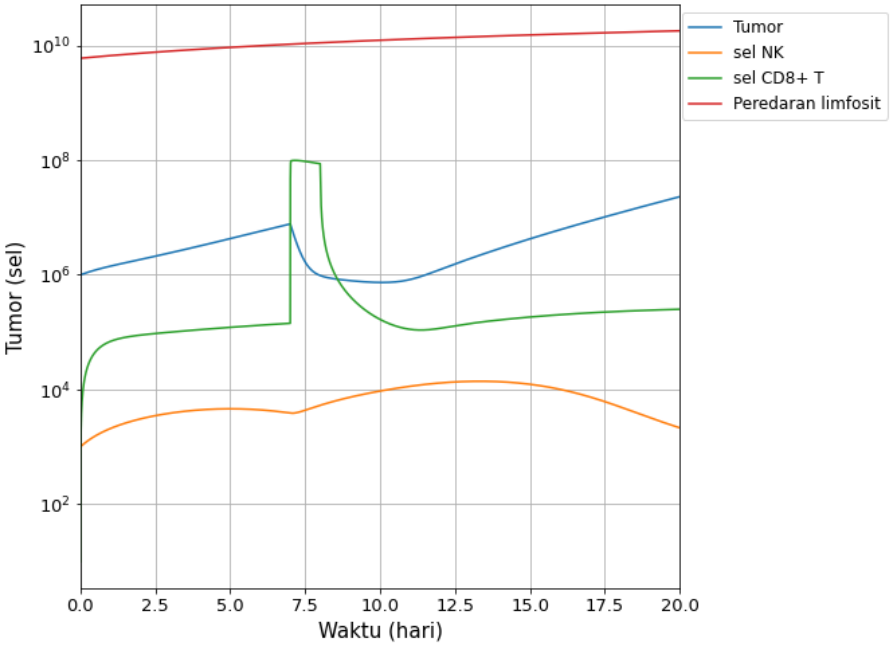
(MAPE). Untuk skenario simulasi tanpa pengobatan, RMSE yang didapatkan pada sel tumor sebesar 0.218 cm^3, sel NK sebesar $1.058x10^{-6}$ cm^3, sel CD8+T sebesar $2.476x10^{-6}$ cm^3,dan peredaran limfosit sebesar $1.945x10^{-5}$ cm^3. Sedangkan nilai MAPE yang didapatkan yaitu sebesar 0.55 untuk sel tumor, 1.953 untuk sel NK, 0.014 untuk sel CD8+T,dan $1.774x10^{-6}$ untuk peredaran limfosit. Nilai-nilai ini dapat menunjukkan bahwa untuk RMSE dan MAPE yang mendekati nol berarti model tiga-komponen imun-tumor memiliki perbedaan eror yang kecil pada semua solusi dengan model acuan.

b. Perbandingan Hasil Simulasi Dengan Pengobatan

Untuk mengamati reaksi tumor terhadap pengobatan imunoterapi pada model tiga-komponen imun-tumor, dilakukan kembali simulasi perbandingan dengan model imun-tumor. Namun, pada skenario ini, variabel kemoterapi(M) pada model imun-tumor diatur bernilai nol sehingga terdapat kesamaan dalam jenis pengobatan. Hal ini dilakukan untuk mengamati apakah pengobatan dengan imunoterapi cukup efektif atau tidak. Hasil simulasi dengan skenario pengobatan imunoterapi disajikan pada Gambar 9.,dan Gambar 10.



Gambar 9. Hasil simulasi model imun-tumor dengan pengobatan imunoterapi

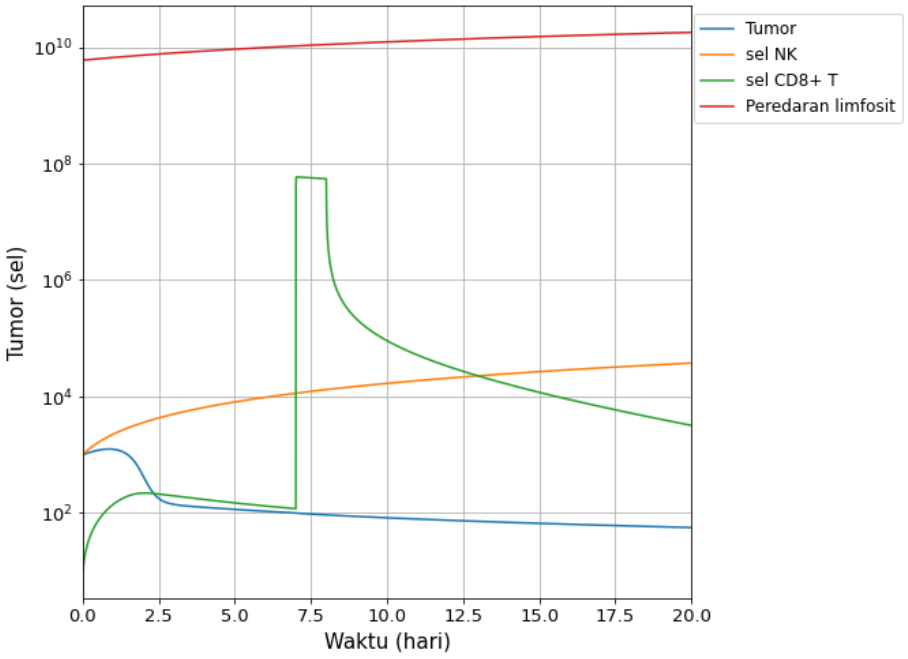


Gambar 10. Hasil simulasi model tiga-komponen imun-tumor dengan pengobatan imunoterapi

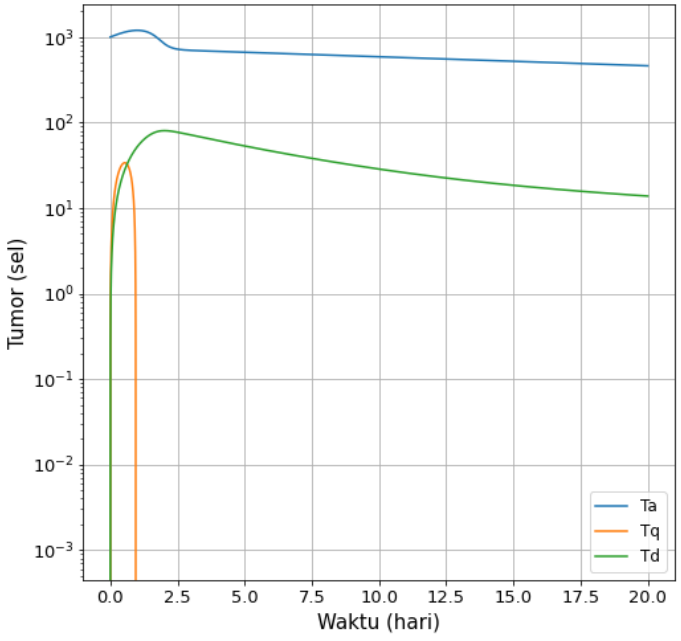
Masing-masing simulasi memiliki kondisi awal yang sama, yaitu: 10^6 sel untuk sel tumor($T(0)$), 10^6 sel tumor yang membelah($T_A(0)$), 0 sel tumor *quiescent*($T_Q(0)$), 0 sel tumor mati ($T_D(0)$), 10^3 sel NK($N(0)$), 10 sel CD8+T($L(0)$), $6x10^9$ sel limfosit yang beredar($C(0)$),dan 10^5 untuk pengobatan imunoterapi($I(0)$). Untuk konsentrasi imunoterapi IL-2 yang diinjeksikan menggunakan nilai pada Tabel 5., serta untuk imunoterapi TILs menggunakan nilai $1.2x10^{10}$ yang diinjeksikan pada selang waktu hari ke- 7 dan hari ke-8.

Gambar 9. merupakan hasil simulasi dengan pengobatan imunoterapi yang menggunakan model imun-tumor yang mengacu dari persamaan (14),(15),(16),(17),(18),(19),dan(20) untuk solusi jumlah sel tumor, sel NK, sel CD8+T,dan perederan limfosit. Demikian juga pada Gambar 10., namun Gambar 10. diperoleh dari model tiga-komponen imun-tumor yang mengacu dari persamaan (21),(22),(23),(24),(25),(26),(27),dan(28) dimana sel tumor dibagi menjadi T_A,T_Q,T_D yang kemudian dijumlahkan untuk menunjukkan jumlah sel tumor secara keseluruhan. Karena pengaruh pengobatan imunoterapi TILs, pada hasil dari kedua simulasi tersebut terjadi peningkatan jumlah sel CD8+T yang signifikan ketika diberikan pengobatan tersebut pada selang waktu hari ke-7 dan hari ke-8. Seiring dengan meningkatnya sel CD8+T pada Gambar 9., ditunjukkan adanya penurunan yang lebih signifikan yang terjadi untuk sel tumor dan juga terjadi peningkatan jumlah sel NK. Namun, pada Gambar 10., ketika terjadi peningkatan sel CD8+T, terjadi sedikit penurunan pada sel tumor akan tetapi pada sekitar hari ke-10, sel tumor kembali mengalami peningkatan. Hal ini juga terjadi pada sel NK pada Gambar 10., dimana sel tersebut mengalami sedikit peningkatan karena pengaruh pengobatan, akan tetapi kemudian mengalami penurunan. Hal ini dapat ditunjukkan bahwa pada model tiga-komponen imun-tumor, sistem imun yang sudah diberikan pengobatan imunoterapi gagal melawan sel tumor sepenuhnya dan tidak mampu mematikan sel tumor sebesar 10^6 sel.

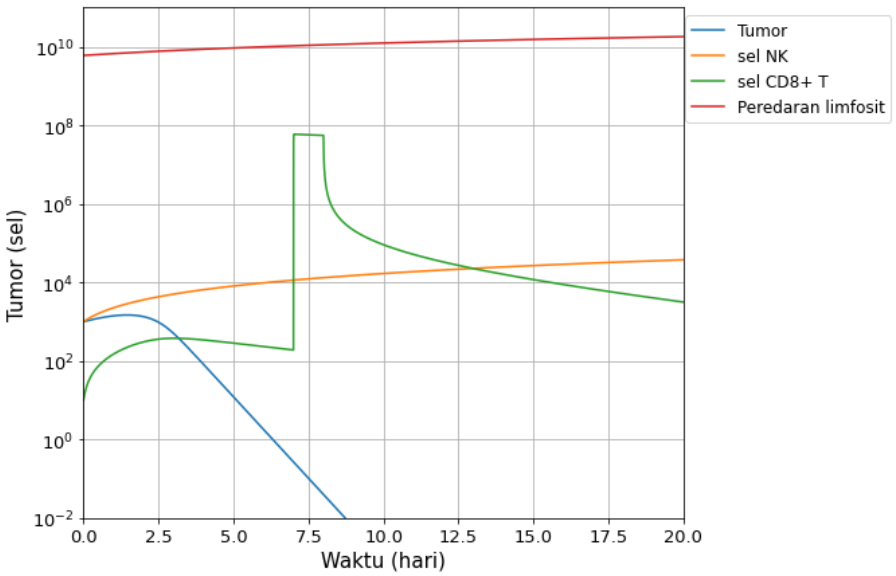
Dilakukan uji eror menggunakan RMSE dan MAPE pada skenario simulasi dengan pengobatan. RMSE yang didapatkan pada pertumbuhan sel tumor sebesar 0.006 cm^3, pada sel NK sebesar $9.829x10^{-6}$ cm^3, pada sel CD8+T sebesar 0.009 cm^3,dan pada peredaran limfosit sebesar 0.0004 cm^3. Sedangkan nilai MAPE yang didapatkan yaitu sebesar $147x10^{10}$ untuk pertumbuhan sel tumor, 0.469 untuk sel NK, 5.861 untuk sel CD8+T,dan 4.504 untuk peredaran limfosit. Nilai-nilai ini dapat menunjukkan bahwa untuk nilai RMSE yang mendekati nol berarti model tiga-komponen imun-tumor memiliki perbedaan eror yang kecil pada semua solusi dengan model acuan. Untuk nilai MAPE pada sel NK, sel CD8+T dan peredaran limfosit yang bernilai dibawah 10 mengindikasikan bahwa solusi dari komponen-komponen tersebut masih memiliki jarak perbedaan yang kecil dengan nilai solusi sebenarnya pada model acuan. Akan tetapi, pada pertumbuhan sel tumor yang bernilai lebih dari 100 menunjukkan bahwa ketepatan nilai eror untuk sel tumor pada model tiga-komponen imun-tumor masih kurang tepat.



Gambar 11. Hasil simulasi model tiga-komponen imun-tumor dengan pengobatan imunoterapi dimana terdapat 10^3 sel tumor



Gambar 12. Hasil simulasi simulasi 3 fase tumor pada model tiga-komponen imun-tumor dengan pengobatan imunoterapi dimana terdapat 10^3 sel tumor



Gambar 13. Hasil simulasi model imun-tumor dengan pengobatan imunoterapi

Peningkatan CD8+T pada model tiga-komponen imun-tumor tidak memberikan banyak pengaruh pada penurunan sel tumor sehingga dilakukan simulasi dengan menggunakan ukuran sel tumor yang lebih kecil untuk menentukan apakah pada model ini imunoterapi sendiri dapat mematikan sel tumor. Hasil simulasi model tiga-komponen imun-tumor dengan ukuran sel tumor lebih kecil disajikan pada Gambar 11. dan Gambar 12. Perbandingan dilakukan dengan hasil simulasi model imun-tumor dengan menggunakan ukuran tumor yang sama yang disajikan pada Gambar 13. Simulasi yang dilakukan menggunakan nilai awal ukuran sel tumor yang membelah($T_A(0)$) sebesar 10^3 sel dan sel tumor($T(0)$) sebesar 10^3 sel.

Pada Gambar 11., dapat ditunjukkan bahwa model tiga-komponen imun-tumor dengan pengobatan imunoterapi masih memberikan respon yang baik. Hal ini ditunjukkan dengan menurunnya jumlah sel tumor secara perlahan saat hari ke-20. Akan tetapi, pada Gambar 11. sel NK mengalami kenaikan yang dapat mengindikasikan bahwa sistem imun terhadap ukuran sel tumor dibawah 10^3 melakukan beberapa penyerangan terhadap sel tumor yang efektif walaupun tidak berdampak secara maksimal. Namun, jika dibandingkan dengan Gambar 13, pada model imun-tumor terjadi penurunan yang signifikan dengan waktu lebih cepat pada jumlah sel tumor bahkan sebelum diberikan pengobatan imunoterapi yang mengakibatkan meningkatnya sel CD8+T pada hari ke-7.

Pada Gambar 12. merupakan hasil simulasi model tiga-komponen imun-tumor yang menunjukkan pertumbuhan masing-masing fase sel tumor yang berasal dari Gambar 11. Dari gamber tersebut, ditunjukkan bahwa ketiga fase sel tumor mendapat pengaruh dari pengobatan imunoterapi. Pada sel tumor yang membelah(T_A), tidak mengalami peningkatan sel yang lebih dan cenderung menurun secara stabil. Pada sel *quiescence*(T_Q), terjadi lebih banyak faktor yang menyebabkan sel *quiescence* menjadi sel mati dibandingkan dengan sel yang membelah. Dan untuk sel mati(T_D), terjadi peningkatan jumlah sel mati yang ditunjukkan dengan adanya penurunan pada grafik.

V. KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa model PDB tiga-komponen imun-tumor pengobatan imunoterapi yang dibangun, dirancang dengan menggabungkan studi model tiga-komponen yaitu dimana pertumbuhan tumor terbagi menjadi tiga fase, dengan model imun-tumor yaitu model yang menggambarkan interaksi tumor dengan sistem imun terhadap pengobatan kemoterapi dan imunoterapi. Pada hasil simulasi yang ditampilkan model PDB tiga-komponen imun-tumor, terdapat perbedaan dari nilai pertumbuhan komponen dari sistem model PDB dengan model acuan saat tidak diberikan pengobatan, dimana nilai uji eror RMSE yang didapatkan pada sel tumor sebesar 0.218 cm^3, sel NK sebesar 1.058×10^{-6} cm^3, sel CD8+T sebesar 2.476×10^{-6} cm^3,dan peredaran limfosit sebesar 1.945×10^{-5} cm^3 dan nilai MAPE yang didapatkan yaitu sebesar 0.55 untuk sel tumor, 1.953 untuk sel NK, 0.014 untuk sel CD8+T,dan 1.774×10^{-6} untuk peredaran limfosit. Sedangkan hasil simulasi dengan pengobatan mendapatkan nilai uji eror RMSE

REFERENSI

[1] A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward and D. Forman,"Global cancer statistics,"*CA: a cancer journal for clinicians 61,no. 2*,2011.

[2] "How cancer starts, grows and spreads,"Cancer Canadian Society,[Online].Available: https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/how-cancer-starts-grows-and-spreads/?region=on.[Accessed 7 October 2020].

[3] W.-s. Hong and G.-q. Zang,"Simulation analysis for tumor radiotherapy based on three-component mathematical models,"*Journal of applied clinical medical physics*,2019.

[4] W. Chang, L. Crowl, E. Malm, K. Todd-Brown, L. Thomas and M. Vrable,"Analyzing Immunotherapy and Chemotherapy of tumors through mathematical modeling,"*Department of Mathematics, Harvey-Mudd University*,2003.

[5] d. Pillis, L. G., A. E. Radunskaya and C. L. Wiseman,"A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth,"*Cancer research 65,no. 17*,2005.

[6] M. E. Dudley and e. al.,"Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes,"*Science 298,no. 5594*,2002.

[7] D. Kirschner and J. C. Panetta,"Modeling immunotherapy of the tumor–immune interaction,"*Journal of mathematical biology*,1998.

[8] S. Benzekry, C. Lamont, A. Beheshti, A. Tracz, J. M. Ebos, L. Hlatky and P. Hahnfeldt,"Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth,"*PLoS computational biology 10,no. 8*,2014.

[9] "T-cell Transfer Therapy,"National Cancer Institute,2020.[Online].Available: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/t-cell-transfer-therapy.[Accessed 18 January 2022].

[10] A. Corthay, T. Bakacs, G. Thangavelu and C. C. Anderson,"Tackling cancer cell dormancy: Insights from immune models, and transplantation,"*Seminars in Cancer Biology.Academic Press*,2021.

[11] H. Murphy, H. Jaafari and H. M. Dobrovolny,"Differences in predictions of ODE models of tumor growth: a cautionary example,"*BMC cancer*,2016.

pada sel tumor sebesar 0.006 cm^3, sel NK sebesar $9.829x10^{-6}$ cm^3, sel CD8+T sebesar 0.009 cm^3,dan peredaran limfosit sebesar 0.0004 cm^3 dan nilai MAPE yang didapatkan yaitu sebesar $147x10^{10}$ untuk sel tumor, 0.469 untuk sel NK, 5.861 untuk sel CD8+T,dan 4.504 untuk peredaran limfosit. Pada nilai MAPE untuk pertumbuhan sel tumor yang sebesar $147x10^{10}$ dapat menunjukkan ketepatan nilai eror untuk sel tumor pada model tiga-komponen imun-tumor masih kurang tepat. Karena hal tersebut, pada model yang dibangun ini hanya efektif mematikan sel tumor yang berukuran dibawah 10^3 sel.

Namun, masih banyak yang perlu dikembangkan pada penelitian ini dan menjadi *Future Work* seperti perlu adanya validasi kembali dengan hasil eksperimen dan perlunya menerapkan beberapa skenario lain seperti pada pengobatan radioterapi.