# MATHEMATICAL MODELS OF TUMOR GROWTH WITH IMMUNOTHERAPY AND CHEMOTHERAPHY

EDWIN SETIAWAN NUGRAHA

MASTER OF SCIENCE
UNIVERSITI MALAYSIA TERENGGANU
MALAYSIA

2010

# MATHEMATICAL MODELS OF TUMOR GROWTH WITH IMMUNOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY

EDWIN SETIAWAN NUGRAHA

**Thesis Submitted in Fulfillment of the Requirement for the Degree of Master of Science in the Faculty of Science and Technology Universiti Malaysia Terengganu**

**August 2010**

*to my son Muhammad Dzaky Aldrian who very funny and my wife who very beautiful Vony Nur Santi, for support and time They gave to me*

Abstract of thesis presented to the Senate of Universiti Malaysia Terengganu in fulfillment of the requirement for the degree of Master of Science

# MATHEMATICAL MODELS OF TUMOR GROWTH WITH IMMUNOTHERAPY DAN CHEMOTHERAPY

**Edwin Setiawan Nugraha**

**August 2010**

**Chairperson** : **Assoc. Prof. Mustafa bin Mamat, Ph.D.**

**Member** : **Agus Kartono, Ph.D.**

**Faculty** : **Science and Technology**

Immunotherapy is a relatively new cancer treatment currently being investigated intensively. The goal of the treatment is to strengthen the body's own natural ability to combat cancer by enhancing the effectiveness of the immune system. Immunotherapy is divided into three groups: immune response modifier, monoclonal antibody and cancer vaccines. The first group contains substances that affect immune response, such as interleukin-2 (IL-2), interferon-$\alpha$ (INF-$\alpha$), tumor necrosis factors, colony-stimulating factors. The second group is the type of immunotherapy by injecting of antibodies to directly patient. The last, cancer vaccines are designed to therapeutically, treating the disease after it has begun and preventing the disease from recurring. Usually in practice, the immunotherapy treatment is in combination with other treatment such as chemotherapy to obtain best results.

In this research, mathematical model of immunotherapy and chemotherapy involving the presence of INF-α not only IL-2 and tumor infiltrating lymphocytes is proposed. The model expressed in form of ordinary differential equations and describes the dynamics of tumor cells and immune cells under the influence of immunotherapy and chemotherapy. Analysis and characterize the model in the absence of treatment both immunotherapy and chemotherapy is presented by locating equilibrium points, determining stability properties, and performing a parameter bifurcation. Numerical simulations that describe the stability of analysis are also presented.

Then, there are two main parts numerical results in this study. Firstly, numerical simulations for various types of cancer treatment such as immunotherapy, chemotherapy and immunotherapy-chemotherapy sequence are presented by using de Pillis's model. The aim is to find a treatment strategy that gives better results. For certain tumor size, the result show immunotherapy-chemotherapy sequence is more effective in controlling the tumor cells than immunotherapy alone and chemotherapy alone. Comparison between this treatment with mixed immunotherapy and chemotherapy from previous work is also presented. Secondly, numerical simulations for several of cancer treatment involving immunotherapy and chemotherapy by using proposed model are presented. The results show that the INF-α has an important role in modifier of the immune response on tumor cells. In some cases, immunotherapy with INF-α can cause the immune system is able to kill tumor cells more quickly than without INF-α. The results also show that mixed immunotherapy and chemotherapy is able to kill the larger tumor.

Abstrak thesis yang dikemukakan kepada Senat Universiti Malaysia Terengganu sebagai memenuhi keperluan untuk ijazah Master Sains

# MODEL-MODEL MATEMATIK PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN IMUNOTERAPI AND KEMOTERAPI

**Edwin Setiawan Nugraha**

**Ogos 2010**

**Pengerusi : Assoc. Prof. Mustafa bin Mamat, Ph.D.**

**Ahli : Agus Kartono, Ph.D.**

**Fakulti : Sains dan Teknologi**

Imunoterapi adalah sebuah rawatan kanser yang relatif baru sahaja sedang dalam penyelidikan intensif. Tujuan rawatan ini adalah untuk menguatkan kebolehan semulajadi diri sendiri untuk melawan kanser dengan meningkatkan keberkesanan sistem imun. Imunoterapi terbahagi kepada tiga kumpulan: pengubah respon imun, antibodi monoklonal dan vaksin kanser. Kumpulan pertama yang mengandungi zat akan mempengaruhi kekebalan tubuh, seperti interleukin-2 (IL-2), interferon-$\alpha$ (INF-$\alpha$), tumor nekrosis faktor, faktor ransangan koloni. Kumpulan kedua adalah sejenis imunoterapi melalui suntikan antibodi secara terus kepada pesakit. Kumpulan terakhir adalah vaksin kanser yang direka untuk terapi, mengubati penyakit selepas bermula dan mencegah penyakit daripada berulang. Biasanya dalam amalan, rawatan

imunoterapi adalah kombinasi dengan rawatan lain seperti kemoterapi untuk mendapatkan hasil yang terbaik.

Dalam kajian ini, model matematik bagi imunoterapi dan kemoterapi melibatkan kehadiran INF-α tidak hanya IL-2 dan tumor infiltrating lymphocytes seperti dicadangkan. Model dinyatakan dalam bentuk persamaan pembezaan biasa dan menjelaskan dinamika sel tumor dan sel kekebalan di bawah pengaruh imunoterapi dan kemoterapi. Analisis dan ciri-ciri model dalam ketiadaan rawatan bagi kedua-dua kemoterapi dan imunoterapi dibentangkan dengan menempatkan titik-titik keseimbangan, menentukan sifat kestabilan, dan melakukan parameter bifurkasi. Simulasi berangka yang menggambarkan kestabilan analisis juga dibentangkan.

Kemudian, terdapat dua bahagian utama keputusan berangka dalam kajian ini. Pertama, simulasi berangka untuk pelbagai jenis rawatan kanser seperti imunoterapi, kemoterapi dan urutan imunoterapi -kemoterapi turut dibentangkan dengan menggunakan model de Pillis. Tujuannya adalah untuk mencari strategi rawatan yang memberikan hasil yang lebih baik. Bagi ukuran tumor tertentu, hasil keputusan menunjukkan susunan imunoterapi-kemoterapi lebih berkesan dalam mengawal sel tumor daripada imunoterapi dan kemoterapi sendirian sahaja. Perbandingan antara perubatan dengan gabungan imunoterapi dan kemoterapi daripada tugas sebelum ini dibentangkan. Kedua, simulasi berangka untuk beberapa rawatan kanser yang melibatkan imunoterapi dan kemoterapi dengan menggunakan model yang dicadangkan turut dibentangkan. Keputusan kajian menunjukkan bahawa INF-α mempunyai peranan penting dalam penerang respon imun dalam sel

tumor. Dalam beberapa kes, imunoterapi dengan INF-α boleh menyebabkan sistem imun tubuh dapat membunuh sel tumor dengan lebih cepat berbanding tanpa INF-α. Keputusan kajian juga menunjukkan bahawa gabungan imunoterapi dan kemoterapi boleh membunuh tumor yang lebih besar.