

BAB 2

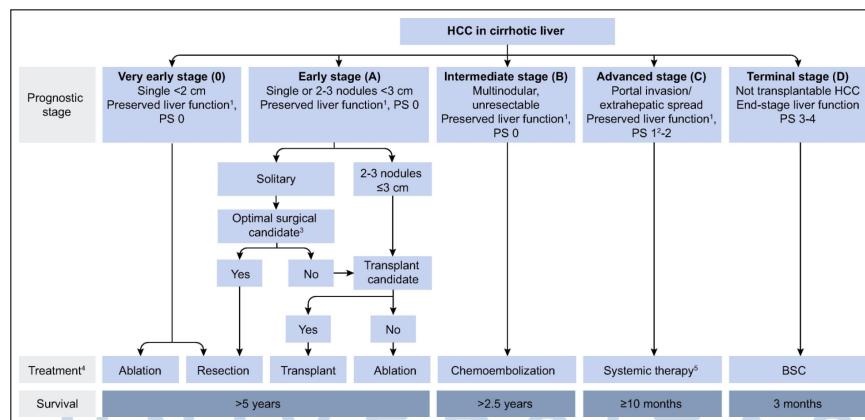
LANDASAN TEORI

2.1 Hepatocellular Carcinoma

Hepatocellular Carcinoma adalah tipe kanker hati primer yang paling umum, serta kanker ke-6 paling umum di dunia [1]. HCC adalah kanker yang berasal dari sel hati, dan seperti kanker lainnya dapat menyebar dan bersarang di luar hati, seperti vena porta, vena hepatic, dan juga kelenjar getah bening [14]. Faktor risiko terbesar untuk HCC adalah penyakit ginjal kronis, dan juga kerusakan hati (*cirrhosis*), yang umumnya disebabkan oleh virus Hepatitis (baik Hepatitis B maupun Hepatitis C) atau konsumsi alkohol berlebihan. NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) juga merupakan faktor risiko tinggi untuk HCC, yang dapat disebabkan oleh kondisi obesitas atau diabetes pada pasien [15]. Dengan kurangnya gejala pada stadium awal HCC, diagnosis sering kali tertunda hingga stadium pertengahan atau akhir, di mana prognosis pasien telah menurun drastis [4].

2.2 Kriteria BCLC

HCC sering kali dievaluasi menggunakan kriteria *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), sebuah kriteria yang dibuat khusus untuk menentukan stadium kanker hati. BCLC adalah sistem yang disusun berdasarkan relasi dengan kriteria lain, seperti *Child-Pugh Score*, ukuran tumor, dan *Performance Status* atau tingkat kinerja hati.



Gambar 2.1. Kriteria Stadium BCLC

Gambar 2.1 menunjukkan kriteria BCLC, sebuah kriteria yang dapat digunakan untuk membantu menentukan pengobatan yang tepat bagi pasien, sesuai dengan kondisi individual pasien. Pasien stadium awal, yaitu 0 hingga A, dianjurkan mendapatkan ablasi, reseksi, atau transplantasi. Stadium pertengahan, yaitu B hingga C, memiliki tiga pengobatan yang dianjurkan, yaitu transplantasi, TACE, dan juga pengobatan sistemik, yaitu prosedur administrasi obat atau radiasi ke seluruh tubuh untuk membunuh sel kanker, seperti administrasi sorafenib. Sementara itu, pasien stadium terminal (D) biasanya hanya akan mendapatkan intervensi paliatif, di mana fokus

dari intervensi tersebut adalah untuk mengurangi rasa sakit yang dialami pasien selama sisa hidup mereka, karena kanker sudah terlalu parah untuk diobati [16].

2.3 TACE

Transarterial Chemoembolization (TACE) adalah pengobatan efektif dan minimal invasif yang direkomendasikan untuk pasien stadium menengah dalam kriteria BCLC, yang mencakup pasien asimptomatik dengan lesi multinodul bersifat lokal yang tidak dapat direseksi atau diangkat dengan operasi, serta pasien dengan fungsi hati yang memadai [2].

Ada dua teknik TACE, yaitu *conventional TACE* (cTACE) dan *Drug-Eluting Beads TACE* (DEB-TACE). cTACE adalah prosedur lokoregional yang menargetkan tumor secara langsung melalui pembuluh darah. Pengobatan ini melibatkan injeksi obat sitotoksik (seperti doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitomycin C, atau cisplatin) ke dalam arteri yang telah diemulsifikasi dengan Lipiodol. Lalu, proses penyumbatan aliran darah ke hati dilakukan dengan penyuntikan agen embolisasi. Proses ini akan menghalangi pasokan darah yang diberikan kepada tumor (dan juga sel-sel sehat di hati) agar pertumbuhan tumor dapat dihentikan [17].

DEB-TACE adalah sebuah varian dari TACE yang dibuat untuk mengurangi paparan ekstrahepatik terhadap agen kemoterapi yang dapat terjadi ketika menjalani pengobatan menggunakan cTACE. Hal ini dilakukan dengan mengadministrasikan obat menggunakan alat bernama *microsphere*, yaitu bola kecil yang dapat melepaskan obat secara lebih perlahan dan bersifat lokal [17].

2.4 Kriteria mRECIST

Modified RECIST (mRECIST) adalah sebuah kriteria hasil modifikasi dari kriteria RECIST, yang dibuat secara khusus untuk mengevaluasi efektivitas pengobatan bersifat sistemik atau lokoregional pada HCC, menggantikan RECIST yang awalnya merupakan kriteria utama untuk mengevaluasi respons tumor terhadap suatu pengobatan. Tujuan utama penyusunan kriteria RECIST adalah untuk mengevaluasi performa agen sitotoksik dalam mengurangi ukuran tumor pasien. Karena dimensionalitas kriteria ini yang sangat terbatas untuk mengevaluasi hasil pengobatan, kriteria RECIST memiliki korelasi rendah antara nilai kriteria RECIST dan efektivitas pengobatan bersifat sistemik maupun lokoregional [18].

Perbedaan sentral antara RECIST dan mRECIST adalah bahwa RECIST tidak mempertimbangkan nekrosis atau kematian tumor dalam evaluasi efektivitas pengobatan. Nekrosis tumor dapat terjadi ketika pasokan darah ke tumor diputus, sehingga membunuh sel tumor. Proses ini tidak mengecilkan ukuran tumor yang ada, namun membunuh tumor tersebut. Nekrosis tumor dapat dideteksi melalui kurangnya *arterial intratumoral enhancement*, yang dapat diamati sebagai peningkatan intensitas tumor pada citra CT atau MRI setelah pemberian agen kontras. Oleh karena itu, mRECIST juga mempertimbangkan peningkatan intensitas tumor dalam pencitraan radiologi dengan agen kontras. Selain itu, mRECIST lebih efektif dalam mengevaluasi perubahan pada HCC tipe infiltratif (di mana tumor tidak menggumpal menjadi satu struktur besar, namun terpencar dalam ukuran kecil), karena pencatatan perubahan ukuran sangat sulit dilakukan untuk lesi kecil [19].

2.5 Radiomik

Radiomik merupakan disiplin yang mencakup ekstraksi dan analisis fitur kuantitatif dari data pencitraan radiologi, dan dapat diterapkan pada berbagai modalitas pencitraan, seperti *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Computed Tomography* (CT), dan *Positron Emission Tomography* (PET) [20]. Analisis fitur-fitur yang diekstraksi melalui metode radiomik dilakukan dengan tujuan mencari pola tertentu dalam citra untuk aplikasi medis, seperti melakukan diagnosis, memprediksi kecocokan biologis pasien terhadap suatu metode pengobatan [7], maupun probabilitas rekurensi suatu penyakit [21].

Fitur hasil ekstraksi radiomik umumnya dapat dibagi menjadi tiga orde. Fitur orde pertama merupakan kumpulan fitur yang mendeskripsikan distribusi setiap *voxel* (yang merupakan satuan *pixel* hasil pemindaian), seperti *mean*, *median*, dan *mode* dari intensitas *voxel*, serta nilai maksimum dan minimum dari intensitas tersebut. Fitur-fitur ini dihitung menggunakan histogram yang menganalisis densitas dan frekuensi dari tipe *voxel* tertentu.

Fitur orde kedua merupakan fitur yang mendeskripsikan geometri atau bentuk yang dibentuk oleh susunan *voxel* pada citra, yang dihitung menggunakan statistik untuk menganalisis hubungan antar *voxel*. Fitur orde kedua dapat dihitung menggunakan beberapa alat statistik, seperti *Gray Level Co-Occurrence Matrix*, yaitu matriks yang menghitung insidensi *voxel* dengan intensitas yang sama pada arah tertentu dalam citra, atau *Gray Level Run Length Matrix* (GLRLM) yang mengkuantifikasi jumlah *voxel* dengan intensitas yang sama pada suatu arah [22].

Fitur orde ketiga (atau disebut juga sebagai *higher-order features*) adalah fitur yang diperoleh melalui penerapan *filter* pada citra, seperti *filter wavelet*, *laplace*, dan sebagainya. Tujuan penggunaan *filter* adalah untuk mengekstraksi pola yang tidak dapat ditemukan pada citra asli. Implementasi fitur orde ketiga membutuhkan kekuatan komputasi yang jauh lebih besar dibandingkan ekstraksi fitur tanpa *filter*, namun telah ditemukan bahwa penerapan *filter* dapat meningkatkan performa pada aplikasi radiomik tertentu [23].

2.6 ElasticNet dengan Logistic Regression

2.6.1 Logistic Regression

Logistic Regression adalah algoritma klasifikasi biner yang menghasilkan nilai probabilitas, yang sering disebut sebagai *logits*. Nilai probabilitas yang dihasilkan model dihitung sebagai kombinasi linear dari koefisien atau fitur yang digunakan.

$$z = \sum_{i=1}^n W_i X_i + b \quad (2.1)$$

Rumus 2.1 menunjukkan ekspresi linear untuk *Logistic Regression*, dimana z adalah skor linear hasil kombinasi antara fitur dan bobot. W_1 hingga W_n merupakan bobot atau tingkat kepentingan yang diberikan kepada setiap fitur X_1 hingga X_n , dengan n sebagai jumlah fitur yang digunakan sebagai *input* untuk model *Logistic Regression*. Untuk mengubah fungsi linear menjadi probabilitas, maka fungsi sigmoid digunakan.

$$\sigma(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (2.2)$$

Representasi matematis dari fungsi sigmoid dapat dilihat di Rumus 2.2. Rumus tersebut memastikan hasilnya sebuah kurva berbentuk "S" dengan rentang (0,1).

2.6.2 ElasticNet

Regularisasi merupakan konsep fundamental dalam *machine learning* yang digunakan untuk mengurangi kecenderungan model mengalami *overfitting*, yaitu kondisi di mana model mempelajari hubungan antar fitur yang tidak dapat digeneralisasikan ke *test set*. Fenomena *overfitting* cenderung terjadi ketika data memiliki jumlah fitur yang besar (*high-dimensional*), karena meningkatkan peluang bagi model untuk mempelajari hubungan antar fitur yang terjadi secara kebetulan [24]. Penalti digunakan untuk memfasilitasi proses regularisasi ini, dan secara umum terdapat tiga jenis penalti utama, yaitu penalti L1, penalti L2, dan penalti ElasticNet, yang merupakan gabungan dari penalti L1 dan L2.

Untuk data berdimensi tinggi dan memiliki multikolinearitas seperti data radiomik, ElasticNet merupakan penalti yang paling sesuai karena mampu menyeimbangkan kemampuan penalti L1 dalam mendorong bobot fitur yang tidak berkontribusi menjadi nol, serta kemampuan penalti L2 dalam mempertahankan fitur-fitur yang lemah secara individual, namun dapat menjadi *predictor* yang kuat ketika dikombinasikan dengan fitur lain yang berkorelasi [25].

$$\text{Penalty}(W) = \lambda \left(\alpha \sum_{j=1}^n |W_j| + \frac{1-\alpha}{2} \sum_{j=1}^n W_j^2 \right) \quad (2.3)$$

ElasticNet dapat direpresentasikan secara matematis dengan Rumus 2.3. Dalam rumus tersebut, W_j adalah bobot koefisien dari fitur X_j , λ adalah koefisien kekuatan regularisasi, dan α adalah rasio L1 dengan rentang (0,1). Pada $\alpha = 0$, regularisasi bersifat murni L2; pada $\alpha = 1$, bersifat murni L1; dan pada $0 < \alpha < 1$, regularisasi memiliki kombinasi sifat keduanya.

2.7 Metrik Pembelajaran

Berikut adalah metrik-metrik yang digunakan untuk mengevaluasi performa model dalam penelitian ini:

1. Akurasi

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (2.4)$$

Rumus 2.4 menunjukkan formulasi metrik *Accuracy* atau Akurasi, yang merupakan proporsi prediksi yang benar yang dihasilkan oleh model. Dalam rumus tersebut, TP (*True Positive*) dan TN (*True Negative*) adalah jumlah sampel positif dan negatif yang diprediksi dengan

benar, sedangkan FP (*False Positive*) dan FN (*False Negative*) adalah jumlah sampel positif dan negatif yang diprediksi salah.

2. AUC-ROC

$$\text{AUC-ROC} = \int_0^1 TPR(FPR) d(FPR) \quad (2.5)$$

Rumus 2.5 menunjukkan formulasi matematis metrik *Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve* (AUC-ROC), yang merupakan integral kurva ROC dari batas 0 hingga 1. AUC-ROC merepresentasikan kemampuan model dalam membedakan antara kelas positif dan negatif. Nilai AUC-ROC yang mendekati 1 menunjukkan performa model yang semakin baik, sedangkan nilai mendekati 0.5 menunjukkan performa setara dengan tebakan acak.

3. AUC-PRC

$$\text{AUC-PRC} = \int_0^1 \text{Precision}(Recall) d(Recall) \quad (2.6)$$

Rumus 2.6 menunjukkan formulasi matematis metrik *Area Under the Precision Recall Curve* (AUC-PRC). AUC-PRC merupakan area di bawah kurva *Precision-Recall*, yang merepresentasikan semua kemungkinan nilai *precision* dan *recall* pada setiap *decision threshold* model.

4. Nilai F1

$$\text{F1 Score} = \frac{2 \cdot \text{Precision} \cdot \text{Recall}}{\text{Precision} + \text{Recall}} \quad (2.7)$$

Rumus 2.7 menunjukkan persamaan untuk Nilai F1. Nilai tersebut merupakan rata-rata harmonik dari *precision* dan *recall*, yang digunakan untuk mengukur *trade-off* antara kedua metrik tersebut.

