

Seleksi Model pada *Peptide-receptor Radionuclide Therapy* dengan ^{177}Lu -DOTATATE untuk Dosimetri Ginjal

Rahmatul Hanifah*), Nur Atikah, M Zaidi Anwari, M Dlorifun Naqiyyun, Ade Riana dan Deni Hardiansyah

Jurusan Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

*Email korespondensi : denihardiansyah@ui.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.20527/flux.v19i2.12153>

Submitted: 9 Desember 2021; Accepted: 19 April 2022

ABSTRAK- Seleksi model merupakan aspek penting dari analisis data farmakokinetik. Seleksi model dilakukan untuk memperoleh fungsi terbaik yang selanjutnya digunakan dalam perhitungan nilai TIACs pada dosimetri individu. Data yang digunakan pada penelitian ini berupa data biodistribusi radiofarmaka ^{177}Lu -DOTATATE pada organ ginjal dari 8 pasien PRRT. Setiap data pasien difitting dengan menggunakan beberapa fungsi. Pada setiap fungsi yang diterapkan, dilakukan analisa *goodness of fit*. Pada setiap fungsi yang memenuhi kriteria *goodness of fit* dilakukan perhitungan nilai AICc dan nilai pembobotan AICc. Fungsi dengan nilai pembobotan AICc terbesar dipilih menjadi fungsi terbaik. Berdasarkan proses seleksi model yang dilakukan, fungsi $f_{2a,1ex}(t) = A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t}$ diperoleh sebagai fungsi terbaik untuk pasien 1,3,4,5,6, dan 7. Sementara itu, fungsi $f_{2b,2ex}(t) = A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} + (100 - A_1) e^{-\lambda_{phys}t}$ menjadi model terbaik untuk pasien 2 dan fungsi $f_{1a,1ex}(t) = A_1 e^{-\lambda_{phys}t}$ untuk pasien 8.

KATA KUNCI: ginjal; PRRT; seleksi model; TIAC

ABSTRACT- Model selection is an essential aspect of pharmacokinetic data analysis. Model selection is carried out to obtain the best function, which is then used in calculating TIACs values on individual dosimetry. The data used in this study were the bio-distribution data of radiopharmaceutical ^{177}Lu -DOTATATE in the kidneys of 8 PRRT patients. Each patient data was fitted using several functions. A goodness of fit analysis was carried out for each function. For each function that meets the goodness of fit criteria, the AICc value and AICc weighting value were calculated. The function with the most significant AICc weighting value was selected. Based on the model selection process, the function $f_{2a,1ex}(t) = A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t}$ were best for patients 1,3,4,5,6, and 7. Meanwhile, function $f_{2b,2ex}(t) = A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} + (100 - A_1) e^{-\lambda_{phys}t}$ became the best models for patients 2, and functions $f_{1a,1ex}(t) = A_1 e^{-\lambda_{phys}t}$ became the best models for patient 8.

KEYWORDS : kidney; model selection; PRRT ; TIAC

PENDAHULUAN

Untuk membantu menilai risiko dan manfaat pengobatan pada kedokteran nuklir, dibutuhkan dosimetri organ dan tumor (Hänscheid et al., 2018). Oleh sebab itu, dibutuhkan pengembangan dosimetri individu dalam terapi radiasi internal, sehingga memungkinkan setiap pasien untuk menerima dosis serap yang sesuai dengan kondisi fisiologis masing-masing pasien. Tujuan dari dosimetri individu dalam terapi internal yaitu untuk memaksimalkan dosis

radiasi ke lokasi tumor dan meminimalkan dosis radiasi ke organ berisiko (OAR) (Hardiansyah et al., 2016).

Skema dosimetri internal *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD) dari *Society of Nuclear Medicine* telah memberikan kerangka kerja yang luas untuk penilaian dosis yang diserap ke seluruh organ, subregion jaringan, struktur jaringan voxelized, dan kompartemen seluler individu untuk digunakan dalam diagnostik dan terapeutik. Pada formulasi yang dikembangkan oleh MIRD, terdapat dua

parameter utama yang menentukan besaran dosis serap, yaitu berupa *S-value* dan *Residence Time* atau yang dikenal dengan istilah *Time-Integrated Activity Coefficients* (TIACs) (Bolch et al., 2009).

Perhitungan *Time-Integrated Activity Coefficients* (TIACs) adalah langkah penting dalam dosimetri untuk terapi radiasi internal. TIACs dapat dipresentasikan dengan *area under the curve* (AUC) dari grafik waktu peluruhan terhadap aktivitas. Menghitung TIACs secara akurat dan tepat dilakukan dalam beberapa tahap yaitu memilih set fungsi yang sesuai, menerapkan error model yang memadai, menemukan nilai parameter awal yang baik, memilih fungsi yang paling didukung oleh data, menghitung kesalahan standar parameter (SE), dan selanjutnya menghitung *area under the curve* (AUC) (Kletting et al., 2013). Studi terbaru menunjukkan bahwa nilai TIACs merupakan parameter yang memiliki pengaruh tertinggi pada variabilitas antar individu dalam menghitung dosis serap pada organ target (Zvereva, 2018). Oleh sebab itu, perlu dilakukan seleksi model dalam memilih model yang tepat untuk menggambarkan nilai TIACs.

Ginjal adalah OAR utama pada ¹⁷⁷Lu PRRT, total batas dosis yang diserap adalah 23 Gy (Sandström et al., 2010). Ginjal sering menjadi organ pembatas dosis dalam PRRT. Penyerapan peptida radiolabeled oleh ginjal yang tinggi dapat menyebabkan nefrotoksisitas yang membatasi dosis setelah PRRT. Pengurangan penyerapan ini dapat memungkinkan pemberian aktivitas yang lebih tinggi, yang meningkatkan efektivitas terapi (Vegt et al., 2010). Oleh karena itu, dosimetri yang dipersonalisasi untuk ginjal harus menjadi prosedur rutin dalam studi klinis PRRT untuk memastikan keselamatan pasien dan meningkatkan kemanjuran pengobatan (Del Prete et al., 2017).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan data pasien PRRT sebagai data sekunder. Radiofarmaka yang diinjeksikan berupa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

Data pasien yang digunakan berupa data biodistribusi radiofarmaka ¹⁷⁷Lu-DOTATATE pada organ ginjal dari 8 pasien. Data sesuai dengan pengobatan siklus 1, kecuali untuk pasien 2, yang dicitrakan setelah siklus 2. Waktu diukur dari awal pemberian ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Parameter pencitraan SPECT: Kolimator energi sedang, kristal 1,5 cm, matriks 256 x 256, 60 tampilan/head, 30 detik/tampilan, 20% jendela utama pada 208 keV dan 10% jendela pencah yang berdekatan. Rekonstruksi SPECT dilakukan dalam Siemens xSPECT Quant menggunakan: 48 iterasi 1 subset, pemulihan resolusi, koreksi redaman, koreksi pencah jendela energi tiga kali lipat dan matriks 256 x 256 ukuran voxel 2 mm³. Tidak ada perataan pasca-rekonstruksi yang digunakan. Pencitraan CT dilakukan dengan pernapasan bebas dalam mode dosis rendah (120 kVp, 80 mAs pada titik waktu pertama dan 15mAs pada titik waktu berikutnya). Ukuran matriks CT adalah 512 x 512 x 130 dengan ukuran voxel 0,97 x 0,97 x 3 mm³ (Devasia et al., 2021).

Metode Sum of Exponential

Setelah memilih data aktivitas dan waktu suatu organ, maka dilakukan fitting dengan menggunakan beberapa fungsi. Sebagian besar data farmakokinetik pada kedokteran nuklir dapat digambarkan dengan fungsi *sum of exponential* (Siegel et al., 1999). Persamaan *sum of exponential* yang digunakan pada penelitian ini dituliskan dari Pers. 1–12:

$$f_{1a,1ex}(t) = A_1 e^{-(\lambda_{phys})t} \quad (1)$$

$$f_{1b,1ex}(t) = 100 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} \quad (2)$$

$$f_{1c,1ex}(t) = A_1 t e^{-(\lambda_{phys})t} \quad (3)$$

$$f_{1d,1ex}(t) = 100 t e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} \quad (4)$$

$$f_{2a,1ex}(t) = A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} \quad (5)$$

$$f_{2b,1ex}(t) = A_1 t e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} \quad (6)$$

$$f_{2a,2ex}(t) = 100 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} \quad (7)$$

$$- 100 e^{-(\lambda_2 + \lambda_{phys})t}$$

$$f_{2b,2ex}(t) = A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} \quad (8)$$

$$+ (100$$

$$- A_1) e^{-(\lambda_{phys})t}$$

$$f_{2c,2ex}(t) = A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} - A_1 e^{-(\lambda_{phys})t} \quad (9)$$

$$f_{2d,2ex}(t) = -A_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} + A_1 e^{-(\lambda_{phys})t} \quad (10)$$

$$f_{2e,2ex}(t) = A_1 t e^{-(\lambda_{phys})t} + A_2 e^{-(\lambda_{phys})t} \quad (11)$$

$$f_{2f,2ex}(t) = A_1 t e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} + 100 e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} \quad (12)$$

dimana λ_{phys} adalah konstanta peluruhan radioaktif dari radionuklida, A_k adalah serapan fraksional dalam % aktivitas yang diberikan pada $t = 0$, dan λ_k adalah konstanta peluruhan biologis. Fungsi yang digunakan, dirancang untuk dipasang pada data dengan unit % aktivitas yang diinjeksi (Kletting et al., 2013).

Seleksi Model

Setelah melakukan fitting menggunakan berbagai model fungsi, selanjutnya dilakukan seleksi model terbaik dengan menentukan hasil fitting kurva (*Goodness of fit*). *Goodness of fit* dapat ditentukan dengan melakukan visualisasi grafis, melihat nilai *Coefficient of Variation* (CV) serta *Correlation Matrix* ($CM_{i,j}$) yang diperoleh (Kletting et al., 2013). Visualisasi grafis dapat dilakukan dengan observasi secara langsung terhadap grafik yang terbentuk. Nilai *Coefficient of Variation* (CV) ditentukan dengan membandingkan nilai standar deviasi dengan nilai rata-ratanya, dimana nilai tersebut menggambarkan tingkat presisi parameter hasil fitting (Panichkitkosolkul, 2013). Nilai maksimum CV yang diterima kurang dari 50% dan apabila dibawah 25% maka dikatakan presisi. Sedangkan nilai *Correlation Matrix* ($CM_{i,j}$) menunjukkan linearitas antar parameter penyusun suatu fungsi, dengan nilai maksimum elemen *off-diagonal* $-0,8 \leq CM_{i,j} \leq 0,8$ (Kletting et al., 2013).

Setelah tahapan seleksi model dengan parameter *goodness of fit*, selanjutnya dilakukan pemilihan persamaan/model terbaik untuk masing-masing pasien menggunakan

parameter AICc (*corrected Akaike Information Criterion*). AICc digunakan untuk memilih persamaan terbaik pada model yang memiliki rasio antara jumlah titik data (N) dan jumlah parameter (K) kecil dari 40 (Glatting et al., 2010). Pada AICc terdapat dua macam pembobotan yaitu pembobotan absolut dan pembobotan relatif. Pembobotan absolut mengasumsikan tingkat kepercayaan terhadap error data, sedangkan pembobotan relatif mengasumsikan ketidakpercayaan terhadap error data yang diperoleh. Pada penelitian ini dilakukan perhitungan pembobotan absolut digunakan Pers. 13–15:

$$AICc = -2 \ln(P) - 2K + \frac{2K(K+1)}{N-K-1} \quad (13)$$

$$\Delta_i = AICc_i - AICc_{min} \quad (14)$$

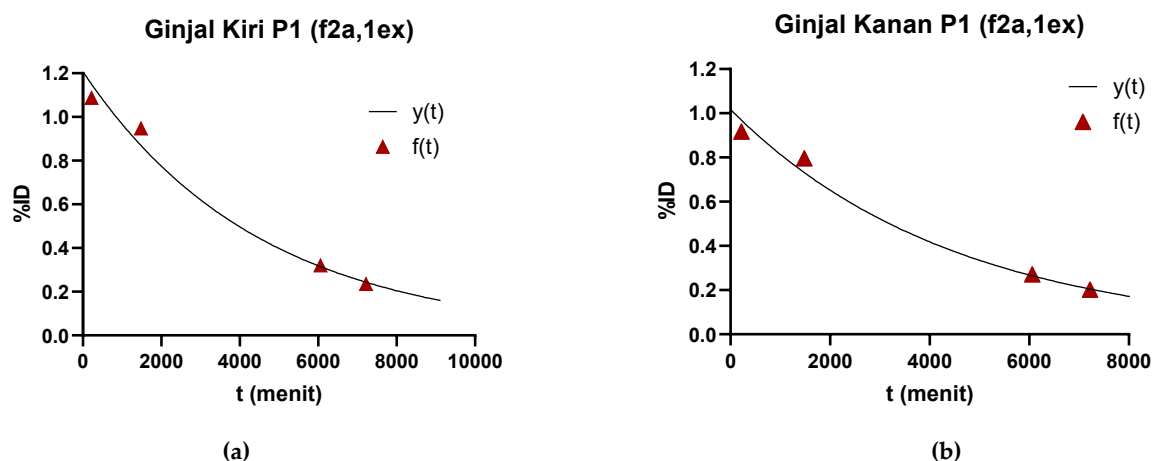
$$\omega_{AIC_i} = \frac{e^{-\Delta_i/2}}{\sum_{i=1}^F e^{-\Delta_i/2}} \quad (15)$$

di mana N adalah jumlah titik data, K adalah jumlah parameter dalam fungsi fitting, F adalah ukuran set model, $AICc_{min}$ adalah AICc terkecil dari semua fungsi yang digunakan, Δ_i adalah perbedaan nilai AICc dengan $AICc_{min}$, dan ω_{AIC_i} adalah bobot yang sesuai, dan $-2\ln(P)$ adalah nilai estimasi objective function pada minimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Seleksi model merupakan aspek penting dari analisis data farmakokinetik. Analisis data seringkali membutuhkan pendekatan multi model, yaitu model terbaik dipilih dari serangkaian kandidat model yang dipilih dengan baik. Model yang paling didukung oleh data harus dipilih menggunakan salah satu dari berbagai kriteria seleksi. Pada penelitian ini model terbaik untuk setiap pasien diperoleh dari analisa parameter *goodness of fit*, lalu dilanjutkan dengan perhitungan pembobotan AICC.

Pada tahapan pertama dalam seleksi model, yaitu dengan menganalisa parameter *goodness of fit*, visualisasi grafis salah satu fungsi pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva hasil fitting (a) Ginjal Kiri dan (b) Ginjal Kanan pada Pasien 1

Tabel 1 Hasil seleksi model dari data biokinetik organ ginjal

Pasien	Organ	Fungsi	% CV MAX	CM	AICc	Pembobotan AICc
1	Ginjal Kiri	f2a,1ex	23.6	0.799	-4.43	0.99
	Ginjal Kanan	f2a,1ex	17.2	0.782	-5.85	0.99
2	Ginjal Kiri	f2b,2ex	4.2	0.080	1.03	0.92
	Ginjal Kanan	f2b,2ex	4.1	-0.131	-1.00	0.79
3	Ginjal Kiri	f2a,1ex	15.1	0.868	-7.51	0.95
	Ginjal Kanan	f2a,1ex	15.0	0.866	-7.13	0.96
4	Ginjal Kiri	f2a,1ex	31.7	0.771	-6.80	0.99
	Ginjal Kanan	f2a,1ex	29.9	0.759	-6.70	0.99
5	Ginjal Kiri	f2a,1ex	14.3	0.734	2.30	0.99
	Ginjal Kanan	f2a,1ex	13.6	0.736	-6.21	1.00
6	Ginjal Kiri	f2a,1ex	25.8	0.776	-8.55	0.98
	Ginjal Kanan	f2a,1ex	23.4	0.778	-9.93	0.99
7	Ginjal Kiri	f2a,1ex	14.5	0.819	-7.53	0.99
	Ginjal Kanan	f2a,1ex	14.0	0.815	-7.21	0.99
8	Ginjal Kiri	f1a,1ex	7.6	-	-7.68	1.00
	Ginjal Kanan	f1a,1ex	7.6	-	-6.62	1.00

Berdasarkan visualisasi grafik yang terbentuk, dapat dilihat bahwa model-model tersebut cukup mendekati titik-titik data. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa secara analisa visual, model-model tersebut merupakan model terbaik untuk menggambarkan data.

Parameter *goodness of fit* selanjutnya yaitu nilai *Coefficient of Variation* (CV) serta *Correlation Matrix* (CM_{ixj}) yang diperoleh.

Pada umumnya model dengan visualisasi grafis yang bagus memiliki nilai *Coefficient of Variation* (CV) dan *Correlation Matrix* (CM_{ixj}) yang berada di dalam rentang nilai yang diperbolehkan. Namun, beberapa fungsi

terbaik dari setiap data memiliki nilai CM yang berada di luar rentang nilai yang diperbolehkan, seperti yang terdapat pada Tabel 1.

Akan tetapi, tahapan yang paling menentukan dalam seleksi model untuk memilih fungsi atau model terbaik adalah nilai AICc dan pembobotan AICc. Setelah menganalisa *goodness of fit* dari setiap fungsi yang difitting, dilakukan perhitungan AICc dan pembobotan AICc. Fungsi dengan nilai AICc paling kecil dan nilai pembobotan AICc paling besar merupakan fungsi terbaik di antara kandidat fungsi yang dipilih pada saat proses fitting. Nilai AICc dan pembobotan

AICc dari fungsi terbaik untuk setiap data pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan hasil proses fitting dan tahapan seleksi model yang telah dilakukan, diperoleh bahwa fungsi $f_{2a,1ex}$ menjadi model terbaik untuk menggambarkan biodistribusi radiofarmaka ^{177}Lu -DOTATATE pada organ ginjal pasien 1,3,4,5,6, dan 7. Sementara itu, model terbaik untuk pasien 2 adalah $f_{2b,2ex}$ dan untuk pasien 8 adalah fungsi $f_{1a,1ex}$. Fungsi-fungsi terbaik yang telah diperoleh dapat digunakan untuk menghitung nilai TIACs secara lebih akurat, sehingga tujuan dari dosimetri individu dapat tercapai secara optimal.

KESIMPULAN

Fungsi terbaik dalam menggambarkan biodistribusi radiofarmaka ^{177}Lu -DOTATATE pada organ ginjal 8 pasien PRRT diperoleh dari serangkaian tahapan. Tahapan tersebut berupa analisa goodness of fit, dan perhitungan nilai AICc serta pembobotan AICc. Fungsi $f_{2a,1ex}$ diperoleh sebagai fungsi terbaik untuk pasien 1,3,4,5,6, dan 7. Fungsi $f_{2b,2ex}$ menjadi fungsi terbaik untuk pasien 2, dan fungsi $f_{1a,1ex}$ menjadi fungsi terbaik untuk pasien 8.

DAFTAR PUSTAKA

- Bolch, W. E., Eckerman, K. F., Sgouros, G., Thomas, S. R., Brill, A. B., Fisher, D. R., Howell, R. W., Meredith, R., & Wessels, B. W. (2009). MIRD pamphlet No. 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry-standardization of nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(3), 477–484. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>
- Del Prete, M., Buteau, F. A., & Beauregard, J. M. (2017). Personalized ^{177}Lu -octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: a simulation study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(9), 1490–1500. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3688-2>
- Devasia, T. P., Dewaraja, Y. K., Frey, K. A., Wong, K. K., & Schipper, M. J. (2021). A Novel Time-Activity Information-Sharing Approach Using Nonlinear Mixed Models for Patient-Specific Dosimetry with Reduced Imaging Time Points: Application in SPECT/CT After ^{177}Lu -DOTATATE. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 62(8), 1118–1125. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.256255>
- Glatting, G., Kletting, P., Reske, S. N., Hohl, K., Ring, C., Glatting, G., Kletting, P., & Reske, S. N. (2010). Choosing the optimal fit function: Comparison of the Akaike information criterion and the F-test. *Choosing the optimal fit function: Comparison of the Akaike information criterion and the F-test*. 4285(2007). <https://doi.org/10.1118/1.2794176>
- Hänscheid, H., Lapa, C., Buck, A. K., Lassmann, M., & Werner, R. A. (2018). Dose mapping after endoradiotherapy with ^{177}Lu -DOTATATE/DOTATOC by a single measurement after 4 days. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(1), 75–81. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.193706>
- Hardiansyah, D., Maass, C., Attarwala, A. A., Müller, B., Kletting, P., Mottaghy, F. M., & Glatting, G. (2016). The role of patient-based treatment planning in peptide receptor radionuclide therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(5), 871–880. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3248-6>
- Kletting, P., Schimmel, S., Kestler, H. A., Hänscheid, H., Luster, M., Fernández, M., Bröer, J. H., Nosske, D., Lassmann, M., & Glatting, G. (2013). Molecular radiotherapy: The NUKFIT software for calculating the time-integrated activity coefficient. *Medical Physics*, 40(10). <https://doi.org/10.1118/1.4820367>
- Panichkitkosolkul, W. (2013). *Confidence Intervals for the Coefficient of Variation in a Normal Distribution with a Known Population Mean*. 2013.
- Sandström, M., Garske, U., Granberg, D., Sundin, A., & Lundqvist, H. (2010). Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with ^{177}Lu -DOTA-

D-Phe1-Tyr3-octreotate. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(2), 212–225. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1216-8>

Siegel, J. A., Thomas, S. R., Stubbs, J. B., Stabin, M. G., Hays, M. T., Koral, K. F., Robertson, J. S., Howell, R. W., Wessels, B. W., Fisher, D. R., Weber, D. A., & Brill, A. B. (1999). MIRDPamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *Journal of Nuclear Medicine*, 40(2), 37–61.

Vegt, E., Jong, M. De, Wetzels, J. F. M., Masereeuw, R., Melis, M., Oyen, W. J. G., Gotthardt, M., & Boerman, O. C. (2010). Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: Mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(7), 1049–1058. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075101>

Zvereva, A. (2018). *Impact of interpatient variability on organ dose estimates according to MIRDP schema: Uncertainty and variance-based sensitivity analysis. Medical Physics*. <https://doi.org/10.1002/mp.12984>