

# Studi parameter fisiologis terpenting menggunakan gsa dengan metode sobol dan model PBPK untuk individualisasi peptide-receptor radionuclide therapy = Study of the most important physiologic parameter using gsa with sobol method and a PBPK model for individualization of peptide-receptor radionuclide therapy.

Luthfy Dzikrillah Hanindi Alfaqih Mas`udi, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20508603&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Di dalam studi ini, kami mengidentifikasi parameter fisiologis yang paling penting dalam menentukan dosis serap (DS) individual organ at risk (OAR) dan tumor di dalam Peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT). Oleh karena itu, global sensitivity analysis (GSA) dengan metode Sobol dan model physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) digunakan. Model PBPK seluruh-tubuh yang telah dibangun untuk perencanaan pengobatan PRRT untuk pasien-pasien meningioma digunakan. Parameter-parameter fisiologis of interest untuk analisis GSA merupakan parameter yang sebelumnya telah diestimasi dari data biokinetik dan dilaporkan di dalam literature, yaitu densitas reseptor organ  $R_d$ , aliran serum organ  $f$ , laju degradasi, dan laju pengikatan peptide. GSA dengan metode Sobol dipilih berdasarkan akurasinya untuk studi-studi sensitivitas. Sebuah toolbox GSA berbasis MATLAB yang umum digunakan (<https://www.safetoolbox.info/>) dan program in-house berbasis software MATLAB (versi R2018b) digunakan untuk analisis. Metode sampling dengan distribusi log-normal digunakan untuk menghindari nilai-nilai negatif dari parameter-parameter yang disampel. Efek-efek utama  $S_i$  dan efek-efek total  $S_{Ti}$  dihitung dan dianalisis menggunakan program GSA dan model PBPK untuk identifikasi pentingnya masing-masing parameter model untuk individualisasi DS di dalam PRRT. Untuk menjamin konvergensi dari nilai  $S_i$  and  $S_{Ti}$ , berbagai jumlah simulasi model hingga 15000 sampel digunakan. Variabilitas inter-individual DS tumor (koefisien variasi KV mencapai 97.05%) lebih tinggi dibandingkan OAR (mis. Ginjal KV sekitar 31.59%). Densitas reseptor teridentifikasi sebagai parameter yang paling penting yang menentukan DS dari tumor, mis.  $[R_d]_{TU2}$ :  $S_i = 0.856$ ,  $S_{Ti} = 0.951$ . Hasil yang sama juga ditemukan untuk OAR dimana densitas reseptor memiliki efek utama dan efek total yang paling tinggi  $[R_d]_K$ :  $S_i = 0.802$ ,  $S_{Ti} = 0.963$ . Kami telah menunjukkan implementasi GSA yang pertama kali dengan metode Sobol untuk identifikasi parameter-parameter yang paling penting untuk individualisasi DS di dalam PRRT. Hasil yang kami miliki menyarankan pengukuran yang akurat terhadap densitas-densitas reseptor untuk sebuah penentuan DS tumor dan OAR yang akurat.

---

In this study, we identified the most important physiologic parameters determining the individual organ at risk and tumor absorbed doses (ADs) in Peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT). Therefore, a global sensitivity analysis (GSA) with Sobol method and a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model were used. A whole-body PBPK model that has been developed for treatment planning in PRRT therapy for

meningioma patients was used. The physiologic parameters of interest for the GSA analysis were the parameters that have been previously estimated from the biokinetic data and were reported in the literature, i.e. the organ receptor densities  $R_d$ , organ flows  $f$ , organ release rates, and peptide binding rate. GSA with Sobol method was chosen based on its accuracy for sensitivity studies. A widely used GSA MATLAB-based toolbox (<https://www.safetoolbox.info/>) and an in-house program based on MATLAB software (version R2019b) were used for the analysis. The sampling method with a log-normal distribution was used to avoid any negative values of the sampled parameters. The main effects  $S_i$  and total effects  $ST_i$  were calculated and analyzed using the GSA program and the PBPK model to identify the importance of each model parameter  $i$  for the individualization of the ADs in PRRT. To warrant the convergence of the calculated  $S_i$  and  $ST_i$ , various numbers of model simulations up to 15000 samples were used. The inter-individual variability of tumor ADs (coefficients of variation CV up to 97.05%) was higher than that in the organ at risk (e.g. kidneys CV around 31.59%). Receptor density was identified as the most important parameters determined the ADs of tumors, e.g.  $[R_dTU2]$ :  $S_i = 0.856$ ,  $ST_i = 0.951$ . The same results was found for the organ at risk where the receptor density had the highest main effect and total effect values, e.g.  $[R_dK]$ :  $S_i = 0.802$ ,  $ST_i = 0.963$ . We have shown the first implementation of the GSA with the Sobol method to identify the most important parameters for the individualization of the calculated ADs in PRRT. Our results suggested an accurate measurement of the receptor densities for an accurate determination of the tumor and organ at risk ADs.