

## STUDI AWAL ESTIMASI DOSIS INTERNAL <sup>177</sup>Lu-DOTA TRASTUZUMAB PADA MANUSIA BERBASIS UJI BIODISTRIBUSI PADA MENCIT

Nur Rahmah Hidayati<sup>1)</sup>, Sri Setyowati<sup>2)</sup>, Sutari<sup>2)</sup>, Triningsih<sup>2)</sup>, Karyadi<sup>2)</sup>, Sri Aguswarini<sup>2)</sup>,  
Titis Sekar Human<sup>2)</sup>, Basuki Hidayat<sup>3)</sup>, Martalena Ramli<sup>2)</sup>, Stepanus Massora<sup>2)</sup>, Veronika  
Yulianti Susilo<sup>2)</sup>, Abdul Mutualib<sup>4)</sup>, Herry Sastramihardja<sup>3)</sup>, Johan S. Masjhur<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi BATAN  
Jl. Lebak Bulus Raya No.49, Jakarta 12040

<sup>2)</sup>Pusat Teknologi Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka,  
Kawasan PUSPIPTEK, Tangerang Selatan, Banten, 15310

<sup>3)</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jl. Prof. Eijkman Bandung 40161, Indonesia

<sup>4)</sup>Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran,  
Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia  
e-mail : inn98@batan.go.id

Diterima: 12-06-2015

Diterima dalam bentuk revisi: 26-06-2015

Disetujui: 03-07-2015

### ABSTRAK

**STUDI AWAL ESTIMASI DOSIS INTERNAL <sup>177</sup>Lu-DOTA TRASTUZUMAB PADA MANUSIA BERBASIS UJI BIODISTRIBUSI PADA MENCIT.** Radiofarmaka baru untuk pengobatan penyakit kanker payudara tipe HER-2, <sup>177</sup>Lu-DOTA Trastuzumab telah diproduksi oleh Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka BATAN. Demi keamanan produk dan keselamatan pasien, radiofarmaka baru tersebut perlu diketahui dosis internal melalui uji praklinis pada hewan coba. Studi ini bertujuan untuk melakukan estimasi dosis pada pasien yang dihitung berdasarkan data uji biodistribusi pada mencit. Dalam studi ini digunakan 25 ekor mencit dan biodistribusi radiofarmakanya diamati pada organ-organ diantaranya otak, perut, usus, jantung, ginjal, hati, paru-paru, otot, tulang, limpa dan kandung kemih, diambil pada jam ke 1, 2, 3, 4, 24, 48 pasca injeksi radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab dengan dosis sebesar 100  $\mu$ Ci. Hasil uji biodistribusi adalah dalam %ID/gram organ tikus, kemudian dilakukan konversi perhitungan ke %ID/gram organ manusia. Untuk mengestimasi dosis ke manusia, hasil %ID/gram organ tersebut dipakai sebagai input pada software dosimetri internal OLINDA/EXM dengan cara melakukan plotting %ID/gram versus waktu yang akan menghasilkan *residence time* untuk masing-masing organ. Setelah diperoleh *residence time*, dosis internal radiasi pada masing-masing organ dan seluruh tubuh dihitung dengan menggunakan metode *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) yang terdapat dalam menu perhitungan dosis OLINDA/EXM. Hasil studi menunjukkan bahwa tiga organ yang memiliki dosis internal tertinggi <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab adalah : paru-paru, hati dan ovarium dengan dosis masing-masing 0,063; 0,046 dan 0,025 mSv/MBq. Disimpulkan bahwa dosis internal radiasi total yang diperoleh manusia pada penyuntikan radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-DOTA Trastuzumab diperkirakan 0,21 mSv/MBq.

**Kata kunci:** dosimetri internal, <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab, biodistribusi, software 'LINDA/EXM

### ABSTRACT

**PRELIMINARY STUDY ON INTERNAL DOSE ESTIMATION OF <sup>177</sup>Lu-DOTA TRASTUZUMAB IN HUMAN BASED ON THE BIODISTRIBUTION DATA OF MICE.** A new radiopharmaceutical for treating Breast Cancer of HER-2 type, <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab had been produced by The Centre for Radioisotope and Radiopharmaceutical Technology-BATAN. With regard to the product security and patient safety, internal dosimetry data of this new drug development process is needed that obtained through preclinical study in animal. Hence, this study has been objected to estimate the internal radiation dose in human by performing the biodistribution test in mice. In this study, 25 mice were used and brain, stomach, intestine, heart, kidneys, liver, lungs, muscle, bone, spleen, and urinary bladder were taken at 1, 2, 3, 4, 24, 48

hour after the injection of 100  $\mu$ Ci of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab. These results of biodistribution test then were converted into dose per gram human organ (%ID/gr). To estimate the internal dose in human, the data of %ID/Gram in human was used as input for OLINDA/EXM, a software for internal dosimetry to calculate the residence time by plotting %ID/gram versus time for each organ. From this residence time, internal dose for each organ and whole body were calculated by MIRD method which has been utilized in OLINDA/EXM. Results showed that there were three organs that received the highest internal radiation dose due to the administration of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab, these are: lungs, liver, and ovaries at approximately 0,063; 0,046 and 0,025 mSv/MBq respectively. To conclude, the total internal dose in human reference model due to the administration of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA Trastuzumab has been estimated to be 0,21 mSv/MBq.

**Keywords:** internal dosimetry,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab, biodistribution, OLINDA/EXM software

## 1. PENDAHULUAN

Perkembangan kedokteran nuklir di Indonesia akhir-akhir ini ditandai dengan banyak penelitian beberapa radiofarmaka jenis baru, baik untuk tujuan diagnostik maupun terapi. Salah satu radiofarmaka untuk tujuan terapi yang telah dikembangkan dan diproduksi oleh Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR) BATAN adalah  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab yang diproduksi dengan tujuan untuk pengobatan penyakit kanker payudara dengan tipe keganasan HER-2 (1).

Menurut studi yang dilakukan oleh Kimman dkk (2012), menyebutkan bahwa insiden kanker di Indonesia mencapai 25,5 % dari total insiden kanker, dengan laju mortalitas sebesar 19,2 % dari laju mortalitas total penderita kanker di Indonesia (2). Oleh karena itu, diharapkan dengan dikembangkannya produksi radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab, pengobatan kanker payudara dengan menggunakan radioisotop dapat dipakai sebagai salah satu opsi pengobatan penyakit kanker payudara di Indonesia (3).

Perkembangan produksi radiofarmaka ini sudah seharusnya diiringi dengan

dukungan pengkajian keselamatan pada pasien dalam hal pemberian dosis radiofarmaka kepada pasien. Hal ini disebabkan dalam setiap prosedur pelayanan kedokteran nuklir secara in-vivo, pasien akan menerima dosis internal radiasi yang diakibatkan oleh keberadaan radiofarmaka ke dalam tubuh dan terakumulasi pada organ-organ tertentu di dalam tubuh (4).

Terkait dengan pengembangan dan produksi radiofarmaka baru, pengkajian dosimetri internal radiasi merupakan salah satu kajian penting yang diperlukan untuk mendukung aspek keamanan dan keselamatan produk radiofarmaka yang dihasilkan. Pengkajian dosimetri internal radiasi tersebut harus dilakukan sejak studi praklinis pada hewan, hingga studi klinis pada manusia (5).

Dalam uji praklinis yang dilakukan pada hewan coba, radiofarmaka disuntikkan ke dalam tubuh hewan, kemudian diamati biodistribusinya melalui metode pembandahan ataupun dengan menggunakan instrumen pencitraan hewan seperti *micro* Positron Emission Tomography (PET), *mini gamma camera*, ataupun dengan menggunakan alat autoradiografi scanner (6).

Uji biodistribusi dengan cara pembedahan dilakukan dengan pengambilan organ-organ yang diinginkan untuk diamati proses biodistribusi dalam organ-organ yang dituju pada rentang waktu tertentu. Menurut Stabin (7), hasil uji biodistribusi pada hewan coba dapat digunakan untuk memprediksi dosis internal radiasi pada manusia, dengan cara melakukan perhitungan konversi data prosentasi dosis (% *Injected Dose*, ID) pada saat pembedahan dibandingkan dengan dosis awal injeksi. Tulisan ini bertujuan untuk melakukan estimasi dosis <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab yang akan diterima tubuh manusia sebagai data dukung produksi radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-DOTA Trastuzumab di Indonesia, dengan menggunakan data hasil uji biodistribusi pada hewan, yang kemudian diplotkan sebagai input pada program OLINDA/EXM untuk memperoleh estimasi dosis yang akan diterima oleh pasien dalam terapi radioisotope menggunakan <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab.

## 2. TEORI

Salah satu metode pengkajian dosimetri internal radiasi yang sering dipakai oleh praktisi Kedokteran Nuklir adalah metode pengkajian dosimetry internal yang dipublikasi oleh Komite *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD) yang dibentuk oleh Asosiasi Kedokteran Nuklir Amerika Serikat (6). Konsep MIRD menyebutkan bahwa Dosis Internal Radiasi merupakan perkalian aktivitas kumulatif  $A_h$  dan faktor S sebagaimana persamaan berikut:

$$D_{r_k} = \sum_h A_h S(r_k - r_h) \quad (1)$$

dengan :

D = dosis serap (rad h<sup>-1</sup> atau Gy s<sup>-1</sup>),  
 $A_h$  = aktifitas kumulatif ( $\mu$ Ci or MBq),  
S = faktor  $S(r_k - r_h)$

dengan

$$A_h = \frac{A_0}{\tau} \quad (2)$$

$A_h$  = Aktifitas kumulatif  
Ao = Aktivitas mula –mula  
 $\tau$  = *residence time*

$$S(r_k - r_h) = \frac{k \sum_i n_i E_i \varphi_i (r_k - r_h)}{m_{r_k}} \quad (3)$$

k = konstanta proporsionalitas (g  $\mu$ Ci<sup>-1</sup>h-MeV<sup>-1</sup>)  
n = jumlah radiasi per energi E  
E = energi per radiasi  
 $\varphi$  = fraksi energi yang diserap target  
m = massa target (g atau kg).  
 $r_k$  = daerah target internal radiasi  
 $r_h$  = daerah sumber internal radiasi

Untuk mempermudah perhitungan dosis internal radiasi, software MIRDose dibuat pada tahun 1996 dengan menggunakan model sebanyak 6 fantom, dan dilengkapi dengan perhitungan faktor S. Tetapi pada bulan Juni 2003, distribusi MIRDose 3 dihentikan karena dianggap sebagai alat medis. Pada tahun 2005, Software OLINDA/EXM dikembangkan berbasis metode MIRDose3, dan telah disetujui oleh FDA untuk dipakai di kalangan Kedokteran Nuklir (8). Software ini telah digunakan secara luas oleh kalangan praktisi kedokteran nuklir untuk mempermudah proses pengkajian dosimetri internal di kedokteran nuklir.

Software OLINDA/EXM mampu menampilkan berbagai macam model fantom organ dan memiliki 800 radionuklida sebagai data basenya. Tidak seperti software pendahulunya, menu dalam

OLINDA/EXM memungkinkan untuk melakukan modifikasi massa organ, sehingga dapat disesuaikan dengan massa organ pada etnis lain selain *Caucasian* untuk perhitungan dosis internal radiasi yang lebih presisi.

### 3. TATA KERJA

Penelitian ini adalah penelitian yang menggunakan hewan coba yang telah melalui pengkajian dan telah disetujui oleh Ketua Komisi Penggunaan dan Pemeliharaan Hewan Percobaan (KEPPHP) BATAN pada tanggal 24 Juli 2015 dengan No.004/KEPPHP-BATAN/VII/2015.

#### 3.1 Bahan yang digunakan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab produksi PTRR, mencit, ketamine, syringe 1 ml, plastik klip dan pot sampel. Sedangkan peralatan yang digunakan adalah pisau bedah, timbangan digital, pinset, alat pencacah gamma Nucleus dan software OLINDA/EXM.

##### 3.1.a Uji biodistribusi $^{177}\text{Lu}$ pada mencit

Sebanyak 25 mencit dibagi dalam enam kelompok masing-masing 4 ekor. Mencit yang digunakan adalah Mencit (*Mus musculus*) galur Swiss Webster (betina, umur 2-3 bulan, dengan berat 25-35 gram) yang telah ditidurkan dengan menggunakan agen anestesi, ketamin, diberikan suntikan  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab sebanyak 100  $\mu\text{Ci}$  sebagaimana telah dilakukan oleh Ray (9) dan Hoppin, et al (10). Pembedahan dilakukan pada jam ke-1, 2, 3, 4, 24 dan ke-48 pasca penyuntikan  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab. Pengamatan dilakukan pada berbagai waktu

tersebut untuk mendapatkan hasil pengamatan biodistribusi yang maksimal. Tiap organ ditimbang untuk mendapatkan bobot organ dan banyaknya aktivitas  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab pada organ tersebut ditentukan berdasarkan cacahan menggunakan pencacah gamma Nucleus di Laboratorium Hewan Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka.

##### 3.1.b Proses pembedahan dan pencacahan

Tiap pembedahan terhadap mencit dilakukan dari ventral. Sebelum pencacahan organ, terlebih dahulu diambil  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-trastuzumab sebanyak 100  $\mu\text{Ci}$  sebagai larutan standar. Larutan standar diletakkan dalam tabung reaksi berisi kertas tissue sebagai penyerap larutan. Organ hasil diseksi diletakkan dalam wadah sampel bertutup yang terlebih dahulu telah ditimbang dan dicacah dalam keadaan kosong. Wadah sampel yang telah berisi organ kemudian ditimbang bobotnya dan diukur cacahannya. Pencacahan dilakukan menggunakan alat pencacah gamma Nucleus selama satu menit setiap organ. Pencacahan larutan standar dilakukan pada awal dan akhir pencacahan organ-organ dari hewan coba Mencit. Hasil penimbangan dan pencacahan organ dicatat, kemudian dihitung %ID/gram organ untuk dipakai sebagai dasar perhitungan %ID/gram organ manusia.

##### 3.2 Konversi %ID hewan ke manusia

Dari hasil uji distribusi diperoleh %ID/gram organ hewan (A), kemudian ditentukan nilai %ID/gram organ pada manusia (H), berdasarkan rumus yang

dipaparkan Stabin (6) dan Shanesazzadeh (11) sebagai berikut :

$$\left(\frac{\%ID}{\text{org}}\right)_H = \left[\left(\frac{\%ID}{\text{org}}\right)_A \times (\text{kg}_{TB})_A\right] \times \left(\frac{\text{g}_{\text{org}}}{\text{kg}_{TB}}\right)_H \quad (4)$$

Hasil akhir dari perhitungan menggunakan rumus tersebut adalah %ID/organ. %ID ini kemudian diplotkan untuk memperoleh *Residence time*  $^{177}\text{Lu}$  di tiap-tiap organ yang dikehendaki, untuk kemudian dipakai sebagai dasar perhitungan dosis internal menggunakan software OLINDA/EXM.

### 3.3. Estimasi dosis internal radiasi menggunakan OLINDA/EXM

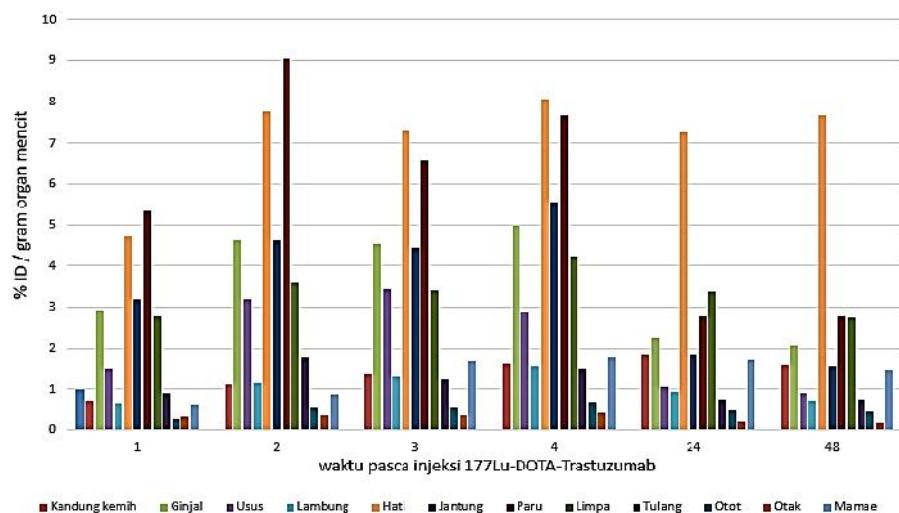
Untuk menghitung dosis internal radiasi, sebelumnya harus dihitung *residence time* atau disebut juga koefisien aktivitas yang terintegrasi dengan waktu (*Time integrated activity Coefficient, TIAC*) yang dapat diperoleh dengan cara mengintegralkan kurva aktivitas (%ID/gram organ) terhadap waktu. Perhitungan *residence time* tersebut dapat diperoleh menggunakan program MS-

Excel ataupun program *fitting plot* lainnya. Akan tetapi, OLINDA juga menyediakan program ini dalam salah satu menunya, kemudian menampilkan *residence time* yang akan dipakai dalam perhitungan dosis.

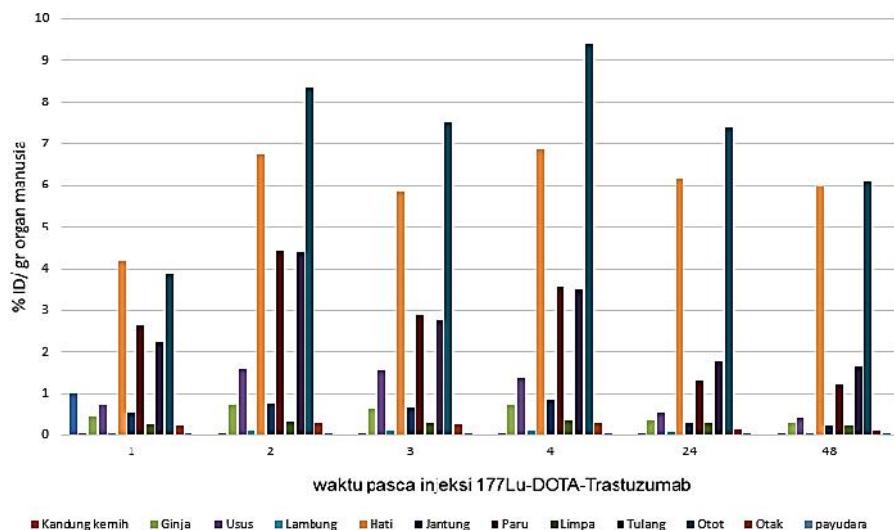
## 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Estimasi dosis ke manusia berbasis data biodistribusi telah banyak dilakukan untuk produksi radiofarmaka baru (12,13). Dengan cara yang sama, pada studi ini telah dilakukan estimasi dosis dari hasil uji biodistribusi, dengan hasil perhitungan berupa %ID/gram organ mencit, kemudian dikonversikan ke %ID/gr organ manusia dengan menggunakan persamaan (4). Berat organ yang dipakai dalam persamaan tersebut adalah berat organ yang dirujuk dari ICRP Standar Reference Man (14).

Hasil perhitungan konversi %ID/gr organ  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA trastuzumab mencit ke %ID  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA trastuzumab/gr organ manusia diperoleh bahwa beberapa organ yang memiliki aktivitas uptake tinggi adalah otot, hati, paru-paru, dan tulang, yang ditampilkan dalam Gambar 1.



Gambar 1. Hubungan %ID/gr organ mencit terhadap waktu pasca penyuntikan  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Trastuzumab pada beberapa organ



Gambar 2. Hubungan estimasi %ID/gr organ manusia terhadap waktu pasca penyuntikan <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab pada beberapa organ

Dari Gambar 1 terlihat bahwa sampai jam ke 48 pasca penyuntikan, radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-DOTA Trastuzumab, beberapa organ yang mendominasi uptake radiofarmaka pada mencit diantaranya adalah : hati, paru, ginjal dan jantung. Akan tetapi ketika nilai uptake pada mencit (% ID/gr organ mencit) dikonversi ke manusia, terjadi perbedaan organ-organ yang mendominasi nilai uptake pada manusia, yaitu otot, hati, tulang dan paru-paru, seperti pada Gambar 2.

Dalam studi Bélanger (12) telah dinyatakan bahwa ketika proses estimasi dosis pada manusia didasarkan pada eksperimen menggunakan hewan, akan terjadi perbedaan hasil. Perbedaan juga muncul ketika estimasi dosis dilakukan pada hewan dengan spesies yang berbeda, misalnya estimasi dari mencit ke tikus. Meskipun demikian, estimasi dosis ke manusia berdasar data hewan coba tetap bermanfaat dalam pengujian obat baru (13),

terutama dalam memprediksi total estimasi dosis yang akan diterima manusia.

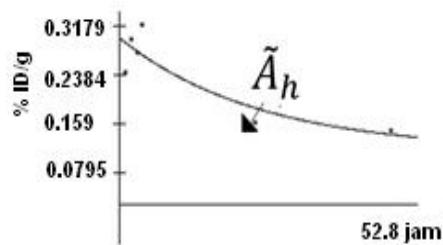
Dalam penelitian ini pengamatan lebih difokuskan pada 4 jam pertama, dan setelah itu pada jam ke 24 dan hanya sampai jam ke-48 pasca injeksi <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab, meskipun umur paruh dari <sup>177</sup>Lu adalah 6,02 hari. Hal ini dilakukan karena menurut beberapa referensi (15-17) setelah jam ke 48, uptake <sup>177</sup>Lu pada mencit akan konstan.

Selain dilakukan proses plot %ID dan waktu untuk mendapatkan gambaran uptake pada masing-masing organ, %ID tiap organ diplotkan dalam grafik tersendiri untuk mendapatkan nilai *residence time*. *Residence time* suatu organ dapat diperoleh dengan mengintegrasikan kurva aktivitas versus waktu tiap-tiap organ yang secara hipotetis menunjukkan waktu tinggal radiofarmaka di masing-masing organ (18).

Dalam penelitian ini untuk mendapatkan *residence time* tersebut

dilakukan dengan menggunakan menu yang terdapat di dalam OLINDA/EXM.

Gambar 3 memperlihatkan salah satu contoh hasil plot %ID yang diperoleh dari OLINDA/EXM. Dalam persamaan (2) dijelaskan bahwa *residence time* merupakan hasil bagi  $\tilde{A}_h$  dengan Aktivitas mula-mula ( $A_0$ ). Sebagaimana dijelaskan oleh Stabin (6,7) Nilai  $\tilde{A}_h$  adalah jumlah luasan dibawah kurva plot %ID vs waktu.



Gambar 3. Plot %ID/ gram terhadap waktu pasca injeksi dengan menggunakan OLINDA/EXM

Dalam hal ini, OLINDA/EXM memberikan fasilitas untuk menghitung *residence time* dengan cara menghitung luasan kurva hubungan antara %ID terhadap waktu pasca injeksi dan ditampilkan pada display menu *residence time* dengan satuan jam.

*Residence Time* yang diperoleh dari OLINDA/EXM ditampilkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hasil perhitungan Residence Time dengan menggunakan OLINDA/EXM.

Organ	Residence time (jam)
Otot	17,80
Hati	14,40
Tulang	5,51
Paru	4,77
Usus	1,87
Ginjal	1,10
Jantung	1,10
Limpa	0,72
Otak	0,24
Lambung	0,19
Kandung kemih	0,07
payudara	0,04

Setelah diperoleh *residence time*, perhitungan dosimetri internal dan hasilnya berupa dosis efektif yang ditampilkan dalam Tabel 2. Hasil estimasi dosis pada manusia diperoleh beberapa organ tertinggi yaitu paru-paru, hati, dan indung telur (*ovaries*) dengan nilai estimasi dosis (mSv/MBq) sebesar 0,063; 0,046; dan 0,025 dengan nilai total dosis efektif sebesar 0,21 mSv/MBq. Nilai ini bukan merupakan pembatas dosis untuk menyatakan keamanan produk, akan tetapi dipakai sebagai faktor konversi jika radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab akan diinjeksikan kepada manusia, maka dosis yang diinjeksi (dalam MBq) dapat dikalikan dengan faktor nilai 0,21 untuk memperoleh perkiraan dosis efektif total dalam mSv. Sedangkan untuk estimasi dosis untuk masing-masing organ, nilainya dapat dikalikan dengan hasil perhitungan dengan OLINDA/EXM yang dapat dilihat dalam Tabel 2.

Tabel 2. Hasil perhitungan dosis internal OLINDA/EXM sebagai dosis efektif

Organ	Dosis Efektif (mSv/MBq)
Paru paru	0,063
Hati	0,046
<i>Ovaries</i>	0,025
Perut	0,019
Usus	0,015
Sel darah merah	0,011
Sell Osteogenik	0,007
Kandung Kemih	0,007
Tiroid	0,006
Limfa	0,002
Ginjal	0,002
Usus Halus	0,002
Kulit	0,001
Payudara	0,001
Empedu	0,001
Kelenjar adrenalin	0,001
Dinding perut	0,001
Rahim	0,001
Kelenjar <i>Thymus</i>	0,001
Otot	0,001
Dosis Total	0,209

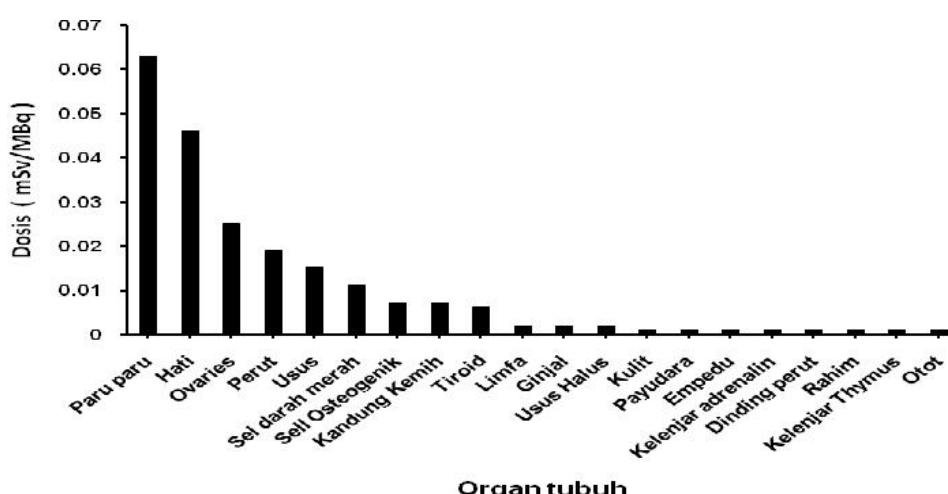
Jika diamati, maka hati dan otot adalah organ dengan *residence time* tertinggi diantara organ-organ yang lainnya. Tetapi dalam teori MIRD (8), otot dianggap sebagai sumber dan bukan target, sehingga setelah dilakukan perhitungan dosis, otot dianggap menerima dosis internal sebesar 0,001 mSv/MBq (Tabel 2).

Dalam terapi menggunakan radio-nuklida, hati adalah organ yang sering digunakan sebagai organ pembatas dosis (*dose limiting organ*) pada proses perencanaan terapi (19,20). Organ pembatas dosis merupakan organ kritis yang paling peka terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh pemberian dosis radiofarmaka dalam molekular radionuklida terapi (21). Hal ini juga terjadi pada kasus terapi *Neuro-endocrine tumor* (NET) yang menggunakan metode *Peptide Receptor Radionuclide Therapy* (PRRT), hati merupakan organ yang diprediksi menerima dosis tertinggi, sehingga hati dianggap sebagai *organ at risk* (OAR) dan sebagai organ pembatas

dosis, dimana dosis terapi yang diberikan tidak boleh melebihi batasan dosis untuk hati, untuk mencegah terhadanya *radiation nephropathy* pada hati (22).

Dari hasil tersebut, dibuat ke dalam tampilan berbentuk grafik pada Gambar 4 yang memperlihatkan estimasi distribusi dosis pada manusia pasca penyuntikan <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab selama 48 jam pertama.

Gambar 4 memperlihatkan bahwa selama 48 jam pertama, dosis internal radiasi terbesar adalah pada paru-paru (lung), hati (liver), indung telur (ovaries), kemudian diikuti oleh organ-organ lainnya seperti perut (stomach), usus, sumsum darah merah (red marrow), bladder dan tiroid (thyroid). Distribusi dosis yang diperoleh merupakan dosis efektif dari masing-masing organ yang dapat berasal dari organ itu sendiri ataupun berasal dari organ terdekat lainnya, sehingga organ yang terkena paparan radiasi internal tersebut menjadi target bagi sumber radiasi lain.



Gambar 4. Estimasi distribusi dosis <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab pada manusia

Hasil estimasi dosis ini merupakan studi awal estimasi dosis pada manusia dengan model *female* ICRP standard yang secara *default* sudah ada dalam OLINDA/EXM. Sehingga untuk dapat diaplikasikan pada pasien di Indonesia, massa organ yang dipakai perlu disesuaikan dengan data anatomi orang Indonesia.

Menurut Hanson et al, 2012 (23) dosimetri internal yang dilakukan pada beberapa model group/ras di Asia dengan menggunakan OLINDA/EXM, dilaporkan bahwa perbedaan massa organ di masing-masing group/ras dapat mengakibatkan hasil perhitungan dosis efektif yang berbeda. Oleh karena itu, untuk menyesuaikan dengan anatomi manusia model yang sesuai, sebaiknya dalam perhitungan dosis internal digunakan massa organ yang sesuai dengan ras/model yang akan dihitung, ataupun menggunakan data anatomi/fisiologi pasien secara individu sehingga dapat menghasilkan data dosis internal individu (24).

Metode estimasi dosis ke manusia berdasarkan hasil biodistribusi hewan coba telah diakui sebagai metode yang paling bermanfaat dalam memprediksi dosis radiofarmaka baru (11,13,25). Meskipun demikian, karena studi ini merupakan studi awal dalam proses menuju sertifikasi produk radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab, maka perlu dilakukan uji lanjutan pada manusia berbasis hasil estimasi dosis pada penelitian ini.

## 5. KESIMPULAN

Hasil studi menunjukkan bahwa tiga organ yang memiliki dosis internal tertinggi

<sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab adalah : paru-paru, hati dan ovarium dengan dosis masing-masing : 0,063; 0,046 and 0,025 mSv/MBq, dengan hasil estimasi dosis internal radiasi total yang diperoleh manusia pada penyuntikan radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab adalah 0,21 mSv/MBq.

## 6. DAFTAR PUSTAKA

1. Proposal Kegiatan BATAN Fokus Bidang Kesehatan, Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka 2014.
2. Kimman M, Norman R, Jan S. Kingston D, and Woodward M. The burden of cancer in member countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). Asian Pacific journal of cancer prevention 2012; 13(2): 411–420.
3. Ramli M, Hidayat B, Ardiyatno CN, Aguswarini S, Karyadi, Rustendi CT, et al. Preclinical study of <sup>177</sup>Lu-DOTA-trastuzumab, a potential radiopharmaceutical for therapy of breast cancer positive HER-2. Proceedings of the 2nd International Seminar on Chemistry; 2011 Nov 24-25; Jatinangor, Indonesia: Unpad; 2011.
4. Vaz P. Radiation protection and dosimetry issues in the medical applications of ionizing radiation. Radiation Physics and Chemistry 2014; 104:23–30.
5. Rasaneh S, Rajabi H, Babaei MH, Daha FJ. Synthesis and biodistribution studies of <sup>177</sup>Lu-trastuzumab as a therapeutic agent in the breast cancer mice model. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 2010; 53(9):575–579.

6. Stabin MG. Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry, Springer, New York.2008: 79-85.
7. Stabin M. Nuclear medicine dosimetry. Physics in Medicine and Biology. Phys.Med. Biol 2006; 51(13):187–202.
8. Stabin MG, Sparks RB, and Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. Journal of Nuclear Medicine. Official Publication, Society of Nuclear Medicine 2005; 46(6):1023–1023.
9. Ray GL, Baidoo KE, Keller LMM, Albert PS, Brechbiel MW, and Milenic DE. Pre-clinical assessment of <sup>177</sup>Lu-labeled trastuzumab targeting HER2 for treatment and management of cancer patients with disseminated intraperitoneal disease. Pharmaceuticals 2011;5(1):1-15.
10. Hoppin J, Orcutt KD, Hesterman JY, Silva, MD, Cheng D, Lackas C, et al. Assessing antibody pharmacokinetics in mice with in vivo imaging. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2011; 337(2): 350–358.
11. Shanehsazzadeh S., Lahooti A., Sadeghi HR., and Jalilam A.R. Estimation of human effective absorbed dose of <sup>67</sup>Ga-cDTPA-gonadorelin based on biodistribution rat data, Nuclear Medicine Communications 2011; 32(1):37–43.
12. Bélanger MJ, Krause SM, Ryan C, Sanabria-Bohorquez S, Li W, Hamill TG, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of <sup>18</sup>F-PEB in nonhuman primates. Nucl Med Commun 2008;29:915-919.
13. Kesner AL1, Hsueh WA, Czernin J, Padgett H, Phelps ME, and Silverman DH. Radiation dose estimates for <sup>18</sup>F-5-fluorouracil derived from pet-based and tissue-based methods in rats. Mol Imaging Biol 2008; 10(6): 341–348.
14. ICRP, Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values (ed. J Valentine), Pergamon, ICRP Publication 89, 2003.
15. Yousefni H, Jalilian AR., Bahrami-Samani, A, Mazidi M, Ghannadi Maragheh M, and Abbasi-Davani F. Development of <sup>177</sup>Lu-phytate complex for radiosynovectomy. Iranian Journal of Basic Medical Sciences 2013; 16(5): 705–9.
16. Yousefnia, H., Jalilian, A. R., Zolghadri, S., Bahrami-samani, A., and Shirvani-arani, S. Preparation and quality control of lutetium-177 bleomycin as a possible therapeutic agent 2010;55(March):285-291.
17. Muller C, Struthers H., Winiger C, Zhernosekov K, and Schibli R. DOTA conjugate with an albumin-binding entity enables the first folic acid-targeted <sup>177</sup>Lu-radionuclide tumor therapy in mice. Journal of Nuclear Medicine 2013; 54(1): 124-131.
18. Zanzonico PB and Divgi C. Patient-specific radiation dosimetry for radionuclide therapy of liver tumors with intrahepatic artery rhenium-188 lipiodol. Semin Nucl Med 2008;38(2):S30-9.
19. Wierts R, Pont CDJMD, Brans B, Mottaghay, FM, and Kemerink GJ. Dosimetry in molecular nuclear therapy. Methods 2011; 55(3):196-202.
20. Loke KS, Padhy AK, Ng DC, Goh AS,

- and Divgi C. Dosimetric considerations in radioimmunotherapy and systemic radionuclide therapies: a review. *World Journal of Nuclear Medicine* 2011; 10(2): 122-138.
21. Sathekge M. Targeted Radionuclide Therapy. *CME*. 2013; 31(8):289-294.
22. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, and Krenning E.P. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best practice and research clinical endocrinology & metabolism* 2007; 21(1):111–129.
23. Hanson E, McParland BJ, and Bernhardt P. The internal radiation dosimetry of diagnostic radiopharmaceuticals across different Asian populations [M.Sc. Thesis]. Gothenburg; University of Gothenburg 2012.
24. Wehrmann C, Senglleben S, Zachert C, Müller D, and Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$  DOTA-TATE and  $^{177}\text{Lu}$  DOTA-NOC. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2007; 22(3): 406–16.
25. Vakili A, Jalilian AR, Moghadam AK, Ghazi-Zahedi M, and Salimi B. Evaluation and comparison of human absorbed dose of  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-Cetuximab in various age groups based on distribution data in rats. *Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India* 2012; 37(4), 226–234.

