

## BIODISTRIBUSI <sup>177</sup>LUTETIUM-(R)-NODAGA-PSMA PADA GINJAL DAN KANDUNG KEMIH TIKUS GALUR WISTAR JANTAN

Brigitta Silalahi<sup>1</sup>, A. Hussein S. Kartamihardja<sup>2</sup>, N.Elly Rosilawati<sup>2</sup>,  
Rini Shintawati<sup>2</sup>, Nur Rahmah Hidayati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Ilmu Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekular FK Unpad, RS. Hasan Sadikin,  
Bandung, Indonesia

<sup>3</sup>Bidang Teknik Nuklir Kedokteran dan Biologi Radiasi, PTKMR Batan, Jakarta Selatan,  
Indonesia.

Email : brigittasilalahi90@gmail.com

Diterima: 16-11-2018

Diterima dalam bentuk revisi: 16-11-2018

Disetujui: 27-02-2018

### ABSTRAK

**BIODISTRIBUSI <sup>177</sup>LUTETIUM-(R)-NODAGA-PSMA PADA GINJAL DAN KANDUNG KEMIH TIKUS GALUR WISTAR JANTAN.** <sup>177</sup>Lutetium (Lu)–(R)-NODAGA-PSMA merupakan perkembangan terapi radionuklida yang dapat digunakan untuk metastasized castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Di Indonesia, terapi kanker prostat menggunakan <sup>177</sup>Lu-(R)-NODAGA-PSMA masih tergolong baru. Data mengenai persentase efek samping terapi <sup>177</sup>Lu-(R)-NODAGA-PSMA pada organ kritis selain target, juga belum dikaji secara rinci. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui biodistribusi <sup>177</sup>Lu–(R)-NODAGA-PSMA pada ginjal dan kandung kemih hewan coba berupa tikus galur wistar jantan. Penelitian eksperimental laboratorik ini dilakukan di laboratorium Departemen Ilmu Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekular RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Subjek penelitian adalah 10 tikus galur wistar jantan dengan usia 8-12 minggu; berat 200-250 gram; dalam keadaan sehat. Tikus ditidurkan dengan agen anestesi ketamin, lalu dilakukan injeksi 1,3-1,7 mCi radiofarmaka <sup>177</sup>Lu–(R)-NODAGA-PSMA pada vena bagian ekor. Perhitungan cacahan organ total dilakukan pada menit ke 60, 90, dan 120. Selanjutnya tangkapan (uptake) ginjal dan kandung kemih ditentukan. Persentase rata-rata tangkapan radiofarmaka pada organ ginjal kanan, ginjal kiri, dan kandung kemih pada menit ke-60 adalah 4,35%, 5,91%, dan 6,54%; pada menit ke-90 adalah 6,31%, 7,6%, dan 7,95%; serta pada menit ke-120 adalah 6,89%, 8,48%, dan 9,60%. Hasil tangkapan organ target akan disajikan dalam tabel dan grafik. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tiga organ yang memiliki dosis internal tertinggi <sup>177</sup>Lu-(R)-NODAGA-PSMA adalah: ginjal kanan, ginjal kiri, dan kandung kemih. Hal ini disebabkan karena ginjal berperan sebagai organ ekskresi dari radiofarmaka. Terjadi peningkatan tangkapan radiofarmaka seiring dengan berjalannya waktu.

**Kata kunci :** <sup>177</sup>Lu, PSMA, Biodistribusi, Tikus Galur Wistar Jantan.

### ABSTRACT

**BIODISTRIBUTION OF <sup>177</sup>LUTETIUM-(R)-NODAGA-PSMA IN MALE WISTAR STRAIN RATS.** <sup>177</sup>Lutetium (Lu) –(R)-NODAGA-PSMA is the development of radionuclide therapy that can be used for study the metastasized castration-resistant prostate cancer (mCRPC) therapy. In Indonesia, Prostate cancer therapy uses <sup>177</sup>Lu–(R)-NODAGA-PSMA is still relatively new. Data about side effect percentage of <sup>177</sup>Lu–(R)-NODAGA-PSMA on critical organs beside the target organ has not been studied in detailed. The aim of this study was to know the biodistribution of <sup>177</sup>Lutetium (Lu) –(R)-NODAGA-PSMA in kidneys and bladder of

Male Wistar strain rats. This experimental study was done in Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung. The subject of the this study was 10 male Wistar strain rats with the age of 8-12 weeks; a weight of 200-250 grams; in healthy condition. The subjects were anesthetized using Ketamine and injected with 1,3-1,7 mCi radiopharmaceutical of  $^{177}\text{Lu}$ -(R)-NODAGA-PSMA into their veins at their tail. Organ total counting was done at 60,90, and 120 minutes after injection of radiopharmaceutical. The data were collected from both kidneys and bladder uptake. The mean percentage of radiopharmaceutical uptake at 60 minutes for right kidney, left kidney, and bladder were 4.35%, 5,91%, and 6.54% respectively. At 90 minutes, they were 6.31%, 7.6%, and 7.95%. At 120 minutes, they were 6.89%, 8.48%, and 9.60%. The percentage of the uptake in targeted organs were presented in tables and graphics. The result of this study showed that the three organs received the highest internal dose of  $^{177}\text{Lu}$ -(R)-NODAGA-PSMA are: right kidney, left kidney, and bladder. This is because kidney acts as excretory organ of  $^{177}\text{Lu}$ -(R)-NODAGA-PSMA. The increase in the radioactivity of targeted organs was recorded along with the time when the research was being conducted.

**Keywords:**  $^{177}\text{Lu}$ , PSMA, Biodistribution, Male Wistar Strain Rats.

## PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan jenis keganasan tersering dengan angka mortalitas yang tinggi pada pria di Eropa dan Amerika Serikat. (1) Di Asia pada tahun 2015, rata-rata insiden kanker prostat mencapai angka 7,2 per 100.000 pria per-tahun, dan di Indonesia, pada tahun 2008-2015 tercatat 1.102 pasien di 3 RS pusat pendidikan (Jakarta, Surabaya, dan Bandung) dengan rerata usia 67,18 tahun. Di RS. Hasan Sadikin Bandung, tercatat penderita kanker prostat 318 orang pada periode 2004-2010 dengan presentase keganasan lokal 60,7% dan yang telah mengalami metastasis 39,3%.(2)

Komplikasi umum dari kanker prostat adalah metastasis.(3) Pengobatan yang umumnya diberikan untuk kanker prostat metastasis adalah Androgen Deprivation Therapy (ADT) baik berupa obat maupun pembedahan (orhidektomi).(4) Jika setelah terapi aktif ADT, kadar PSA tetap meningkat, maka diperkirakan ini merupakan tanda dari metastasized castration-resistant prostate

cancer (mCRPC). (5) mCRPC merupakan fase mematikan dari kanker prostat stadium lanjut dengan perkiraan waktu kelangsungan hidup 9-13 bulan.(6) Pada pasien mCRPC, diperlukan terapi alternatif berbasis isotop untuk meningkatkan kualitas hidup.(1)

Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) merupakan perkembangan revolusioner dari cara pandang pengobatan kanker prostat. PSMA merupakan protein membran integral berupa reseptor pada permukaan sel prostat normal, yang mengalami overekspresi pada sel kanker prostat. Molekul peptida kecil dengan afinitas tinggi dapat menempel pada reseptor PSMA dan menimbulkan interaksi. Interaksi antar molekul peptida kecil dan reseptor PSMA ini diharapkan dapat menghasilkan pencitraan Positron Emission Tomography (PET) dengan kualitas tinggi dan spesifik.(7)

$^{177}\text{Lu}$  adalah pemancar radiasi  $\beta$  medium dengan energi 490 keV dan waktu paro selama 6.65 hari (7). Energi ini mampu

melakukan penetrasi jaringan sekitar < 2 mm, sehingga ideal untuk penanganan penyakit yang telah metastasis. Penetrasi pendek ini membantu mengurangi efek terhadap jaringan normal yang berada di sekitar target. Emisi foton gamma  $^{177}\text{Lu}$  juga berenergi rendah, yaitu 113 keV dan 208 keV dengan kelimpahan 6% dan 11%. Sifat ini mengurangi kemungkinan dosis radiasi yang tidak perlu ke organ selain target. Energi rendah ini juga ideal untuk digunakan dalam pencitraan (imaging) dan pelacakan jalur radiofarmaka dalam tubuh, sehingga data hasil pencitraan umumnya dapat digunakan untuk biodistribusi sekaligus penghitungan dosimetri pasien secara spesifik. Karakteristik ini menjadikan  $^{177}\text{Lu}$ - $(\text{R})$ -NODAGA-PSMA yang saat ini banyak dikembangkan untuk terapi kanker prostat. Terapi ini bertujuan untuk menurunkan ukuran tumor dan menghentikan perkembang-biakan selnya, meringankan gejala serta meningkatkan waktu kelangsungan hidup.(7)

Di Indonesia, terapi kanker prostat menggunakan  $^{177}\text{Lu}$ - $(\text{R})$ -NODAGA-PSMA masih tergolong baru. Data mengenai persentase efek samping terapi  $^{177}\text{Lu}$ - $(\text{R})$ -NODAGA-PSMA pada organ kritis selain target, juga belum dikaji secara rinci. Data yang menggambarkan biodistribusi  $^{177}\text{Lu}$ - $(\text{R})$ -NODAGA-PSMA saat ini belum tersedia di Departemen Ilmu Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekular di RSUP Dr. Hasan Sadikin. Sebelum sediaan digunakan untuk pengobatan diperlukan berbagai tahap penelitian dimulai dari tahapan formulasi, pre-klinis, uji khasiat dan uji klinis.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui biodistribusi  $^{177}\text{Lu}$ - $(\text{R})$ -NODAGA-PSMA pada ginjal dan kandung kemih tikus galur wistar jantan.

#### **TATAKERJA**

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Juni sampai Agustus 2018 di Departemen Ilmu Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekular RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung menggunakan sarana laboratorium dan spesimen hewan uji. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Padjajaran Bandung pada tanggal 18 Mei 2018 dengan No.524/UN6.KEP/EC/2018.

Kriteria inklusi adalah tikus galur wistar jantan berusia 8-12 minggu, dengan berat antara 200 – 250 gram. Tikus dalam keadaan sehat dengan ciri-ciri: rambut bersih, bergerak aktif, dan tidak ada luka. Tikus belum pernah digunakan pada penelitian sebelumnya. Kriteria eksklusi adalah tikus yang memiliki kelainan morfologi anatomis, yakni setelah disuntikkan ketamine tikus mati, atau dalam proses penyuntikan  $^{177}\text{Lu}$ - $(\text{R})$ -NODAGA-PSMA terjadi ekstrasvasasi atau tikus mati.

Persiapan kit radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}$ - $(\text{R})$ -NODAGA-PSMA dilakukan melalui proses penandaan, kontrol kualitas termasuk pemeriksaan kemurnian radiokimia dan pengukuran pH. Hasil dari persiapan kit radiofarmaka adalah efisiensi penandaan  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA  $\geq 95\%$ , Rf (Relative Front) terukur adalah 0-0,2, dan pH 4,5-5.

Subjek penelitian menggunakan 10 ekor tikus. Tikus terlebih dahulu ditidurkan

dengan anestesi ketamin, diberikan injeksi  $^{177}\text{Lu}-(\text{R})\text{-NODAGA-PSMA}$  sebanyak 1,3-1,7 mCi.(8). Tikus kemudian diletakkan di bawah kamera gamma untuk memulai pencitraan biodistribusi.

Pencitraan biodistribusi dengan menggunakan kamera gamma diawali dengan pengukuran aktivitas spuit berisi  $^{177}\text{Lu}-(\text{R})\text{-NODAGA-PSMA}$ , yang kemudian dilakukan pencacahan menggunakan kamera gamma (pre-injeksi). Radiofarmaka lalu disuntikkan melalui pembuluh darah vena tikus melalui ekor. Spuit pasca injeksi diukur kembali aktivitasnya dan dilakukan pencacahan kembali dengan menggunakan kamera gamma (post-injeksi). Setelah itu, dilakukan pencitraan statik pada tikus yang telah diinjeksi pada menit ke 60, 90, dan 120.

Analisis radio diawali dengan membuat Region Of Interest (ROI) pada organ kritis selain target yang menerima aktivitas  $^{177}\text{Lu}-(\text{R})\text{-NODAGA-PSMA}$ , yang dalam penelitian ini yaitu ginjal kanan dan kiri serta kandung kemih, kemudian dicatat total count dari setiap organ tersebut dan kemudian dimasukkan dalam rumus untuk menghitung persentase tangkapan pada organ yaitu:

$$\% \text{ tangkapan} = \frac{A}{Z} \times 100\%, \text{ dimana:}$$

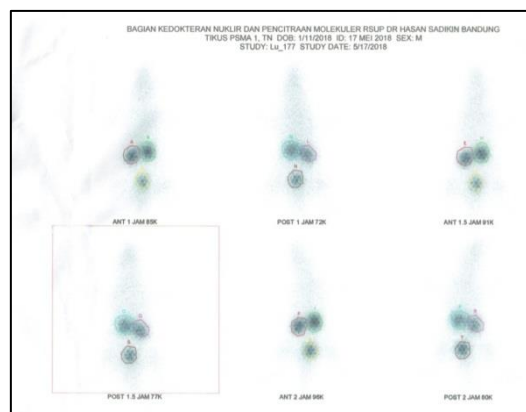
A = Total count dari ROI organ non-target (count per second ).

Z = Total count pre-injeksi – total count post injeksi (count per second ).

Kemudian data diolah menggunakan perangkat lunak Microsoft excel 2010 dan dimasukkan kedalam tabel serta disajikan dalam bentuk grafik.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Prinsip dasar terapi radionuklida adalah memberikan dosis radiasi yang tinggi, untuk kemudian dapat diserap oleh jaringan target tanpa menghasilkan efek toksik pada jaringan sehat. Terapi radionuklida aman dan efektif, merupakan prasyarat yang tetap untuk terapi radionuklida.(9)



Gambar 1. Hasil pencitraan kamera gamma pada tikus pada waktu-waktu setelah disuntik  $^{177}\text{Lu}-(\text{R})\text{-NODAGA-PSMA}$  dengan aktivitas 1,3-1,7 mCi

Pada penelitian uji preklinis menggunakan hewan uji tikus, 2 tikus mati setelah disuntik ketamine, 2 tikus mati dalam proses penyuntikan radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}-(\text{R})\text{-NODAGA-PSMA}$ , dan 2 tikus mengalami ekstrasvasasi saat penyuntikan radiofarmaka. Sampel penelitian akhir yang digunakan dalam penelitian ini 4 ekor tikus, dengan penyebab kematian tikus yang belum diketahui. Hasil Pencitraan menggunakan kamera gamma pada tikus galur wistar jantan yang diberi radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}-(\text{R})\text{-NODAGA-PSMA}$  menunjukkan bahwa, organ yang menangkap aktivitas

radiofarmaka tertinggi adalah ginjal kanan dan kiri, serta kandung kemih seperti yang ditampilkan dalam Gambar 1.

Dari Gambar 1 terlihat bahwa mulai menit ke 60 pasca penyuntikan radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-(R)-NODAGA-PSMA, organ yang mendapatkan tangkapan radiofarmaka tertinggi pada tikus

diantaranya adalah ginjal kanan dan ginjal kiri serta kandung kemih, yang berlanjut sampai menit ke 120. Apabila dilihat dari hasil cacah count per second didapatkan bahwa hasil tangkapan organ akan meningkat seiring dengan berjalannya waktu penelitian seperti yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil pencacahan kamera gamma pada 4 tikus galur wistar jantan pasca injeksi <sup>177</sup>Lu-(R)-NODAGA-PSMA

Subjek Penelitian	Waktu Penelitian	Tangkapan organ target ( <i>count per second</i> )		
		Ginjal Kanan	Ginjal Kiri	Kandung Kemih
Tikus 1	60 menit	407,7	1024,9	585,8
	90 menit	1026,95	1174,35	722,55
	120 menit	1129,3	1313,6	920,75
Tikus 2	60 menit	1028,35	810,35	1430,75
	90 menit	883,5	737,15	1780,95
	120 menit	604,9	520,25	1708,45
Tikus 3	60 menit	575,75	684,35	316,05
	90 menit	725,55	1017,2	550,7
	120 menit	780,35	1075	611,8
Tikus 4	60 menit	418,9	518,25	944,8
	90 menit	483,95	572,55	1218,2
	120 menit	527,65	661	1458,05

Biodistribusi <sup>177</sup>Lu-PSMA pada hewan coba, menghasilkan perbedaan organ kritis selain target yang menangkap aktivitas radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-PSMA dan perbedaan persentase tangkapan organ antar tikus.(11,12,8) Studi menunjukkan bahwa ginjal termasuk salah satu organ yang menangkap aktivitas radiofarmaka tertinggi, baik secara in vivo maupun secara ex vivo melalui hewan coba, dan berdasarkan perhitungan cacah per organ target.

Persentase penangkapan radioaktivitas dilakukan dengan

memasukkan hasil cacah organ dan spuit injeksi radiofarmaka <sup>177</sup>Lu-(R)-NODAGA-PSMA ke dalam rumus:

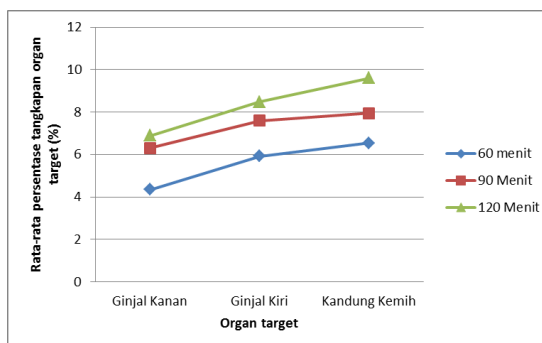
$$\% \text{ tangkapan} = \frac{A}{Z} \times 100\%$$

Persentase ini akan menunjukkan tangkapan radiofarmaka oleh setiap organ per waktu penelitian. Tujuannya untuk mengetahui persentase dinamik tangkapan organ kritis selain target. Persentase organ per waktu penelitian disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Persentase tangkapan organ target per waktu penelitian pada tikus galur wistar jantan pasca injeksi  $^{177}\text{Lu}-(\text{R})\text{-NODAGA-PSMA}$ .

Subjek Penelitian	Waktu Penelitian	Tangkapan organ target (%)		
		Ginjal Kanan	Ginjal Kiri	Kandung Kemih
Tikus 1	60 menit	3.78	9.50	5.43
	90 menit	9.52	10.89	6.70
	120 menit	10.47	12.18	8.54
Tikus 2	60 menit	5.76	4.54	8.01
	90 menit	4.95	4.13	9.98
	120 menit	3.39	2.91	9.57
Tikus 3	60 menit	2.93	3.49	1.61
	90 menit	3.70	5.18	2.81
	120 menit	3.98	5.48	3.12
Tikus 4	60 menit	4.93	6.10	11.12
	90 menit	5.69	6.74	14.33
	120 menit	6.21	7.78	17.16

Berdasarkan penelitian ini, ditemukan bahwa persentase tangkapan radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}-(\text{R})\text{-NODAGA-PSMA}$  pada organ kritis meningkat seiring dengan berjalannya waktu. Perbedaan persentase tangkapan radiofarmaka juga terjadi ketika tikus buang air kecil saat pencitraan statik kamera gamma (Tikus 2). Oleh karena itu setelah menit ke 60, persentase radiofarmaka yang ditangkap oleh ginjal dan kandung kemih akan menurun di menit ke 90 dan 120. Gambar 2,3,4, dan 5 menunjukkan perjalanan serial dinamik radiofarmaka pada organ ginjal dan kandung kemih selama 120 menit dalam bentuk grafik.



Gambar 2. Grafik Rata-rata hasil persentase tangkapan organ target per waktu penelitian pada tikus galur wistar jantan pasca injeksi  $^{177}\text{Lu}-(\text{R})\text{-NODAGA-PSMA}$ .

Tabel 2 dan gambar grafik 2 menunjukkan bahwa selama 2 jam pertama, dosis internal radiasi terbesar adalah ginjal dan kandung kemih. Dosis efektif hasil tangkapan organ ini dapat berasal dari organ itu sendiri atau organ lain yang secara anatomis berada dalam jarak yang dekat, sehingga organ-organ ini juga menjadi target radiasi dalam terapi radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}$ -*(R)*-NODAGA-PSMA untuk kanker prostat.

Studi biodistribusi PSMA pertama yaitu  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 pada manusia, memperlihatkan bahwa tangkapan perunut tertinggi terjadi pada ginjal dan kelenjar ludah, tangkapan dalam tahap moderat di hati, limpa, dan usus kecil, serta beberapa tangkapan kecil di usus besar dan kandung kemih.(10,13) Hal ini menunjukkan bahwa beberapa organ normal selain kelenjar prostat, memiliki ekspresi PSMA fisiologis dalam tingkat yang jauh lebih rendah daripada kelenjar prostat.(9) Maka dari itu, dosis radiasi yang diberikan pada terapi  $^{177}\text{Lu}$ -*(R)*-NODAGA-PSMA juga akan sampai pada organ-organ tersebut. Dosis radiasi yang sampai pada organ selain target organ memiliki potensi yang besar untuk menimbulkan efek samping. 7 Perhitungan dosimetri untuk terapi radionuklida sangatlah kompleks, sehingga membutuhkan pengetahuan tentang biodistribusi in vivo dan biokinetik radiofarmaka.(13)

Menurut studi yang dilakukan oleh Fendler dkk (2017), tikus yang diinjeksi dengan radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA dan

dilakukan pencitraan dengan PET/CT (*Positron Emission Tomography/Computed Tomography*) menyebutkan bahwa, organ yang menangkap radiofarmaka adalah kandung kemih, ginjal, hati, paru-paru, dan kelenjar ludah. Persentase tangkapan radioaktivitas antar organ berbeda, namun ginjal merupakan organ yang menyerap persentase radioaktivitas tertinggi.

Hati adalah organ yang sering digunakan sebagai organ pembatas dosis pada proses perencanaan terapi radionuklida (*dose limiting organ*). (14,15) Hati merupakan organ kritis yang paling peka apabila terjadi kerusakan karena pemberian radiofarmaka pada terapi radionuklida, sehingga batasan dosis pada hati merupakan batas ambang atas dari dosis terapi radiofarmaka.(16) Pada penelitian ini, hati tidak dapat dievaluasi sebagai organ penangkap radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}$ -*(R)*-NODAGA-PSMA, karena kamera yang digunakan bukan kamera gamma digital untuk hewan. Hal ini menyebabkan pencitraan tidak dapat terfokus pada satu organ tunggal. Radiofarmaka yang ditangkap oleh hati dapat berhimpitan atau bertumpukan dengan radiofarmaka yang ditangkap oleh ginjal kanan.

Hasil penelitian biodistribusi radiofarmaka pada hewan coba telah diakui sebagai metode yang bermanfaat dalam memprediksi dosis radiofarmaka baru.(17) Studi ini merupakan penelitian awal percobaan terapi radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}$ -*(R)*-NODAGA-PSMA di Departemen Ilmu Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekular di RSUP Dr. Hasan Sadikin, maka perlu

dilakukan uji lanjutan pada hewan dengan menggunakan kamera gamma digital untuk hewan, berbasis hasil biodistribusi pada penelitian ini.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tiga organ yang memiliki dosis internal tertinggi  $^{177}\text{Lu}$ -(R)-NODAGA-PSMA adalah: ginjal kanan, ginjal kiri, dan kandung kemih. Hal ini disebabkan karena ginjal berperan sebagai organ ekskresi dari radiofarmaka. Terjadi peningkatan tangkapan radiofarmaka seiring dengan berjalannya waktu.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Studi ini merupakan bagian dari IAEA Coordinated Research Project E2.30.05 dengan judul "Dosimetry in Radiopharmaceutical therapy for personalized patient treatment" oleh Nur Rahmah Hidayati, M.Sc. Terima kasih atas bantuan dr.Arifudin Achmad, Ph.D, Ridwan Nuryadin, Amd. Rad. , Rima Hangggara Putri, AMd. Rad, dan Mumuh Muhidin dari Laboratorium Farmakologi RSHS.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Haberkorn U, Eder M, Kopka K, Babich JW, Eisenhut M. New strategies in prostate cancer: Prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):9–15.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kanker Prostat. Panduan Penatalaksanaan Kanker Prostat. 2015;47.
3. Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004–2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis* (Internet). 2016;19(4):395–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/pcan.2016.30>
4. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, Crawford ED, Koshy M, Sher DJ, et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2835–42.
5. Merseburger AS, Bellmunt J, Jenkins C, Parker C, Fitzpatrick JM. Perspectives on treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist* (Internet). 2013;18(5):558–67. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3662847&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65(11):1180–92.
7. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* (Internet). 2017;64(1):52–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303694>  
<http://www.pubmedcentral>.



- nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5355374%0Ahttp://doi.wiley.com/10.1002/jmrs.227
8. Fendler WP, Stuparu AD, Evans-axelsson S, Katharina L, Wei L, Kim W, et al. Syngeneic Model of Murine Prostate Cancer. 2017;58(11):1786–93.
  9. Kabasakal L, AbuQbeitah M, Aygün A, Yeyin N, Ocak M, Demirci E, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(13):1976–83.
  10. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a (<sup>68</sup>Ga)gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):486–95.
  11. Chatalic KLS, Heskamp S, Konijnenberg M, Molkenboer-Kuenen JDM, Franssen GM, Clahsen-van Groningen MC, et al. Towards personalized treatment of prostate cancer: PSMA I&T, a promising prostate-specific membrane antigen-targeted theranostic agent. *Theranostics*. 2016;6(6):849–61.
  12. Behe M, Alt K, Deininger F, Bühler P, Wetterauer U, Weber WA, et al. In vivo testing of <sup>177</sup>Lu-labelled anti-PSMA antibody as a new radioimmunotherapeutic agent against prostate cancer. *In Vivo (Brooklyn)*. 2011;25(1):55–9.
  13. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Akyel R, Nematyazar J, Aygun A, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a <sup>68</sup> Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun*. 2015;36(6):582–7.
  14. Wierts R, de Pont CDJM, Brans B, Mottaghy FM, Kemerink GJ. Dosimetry in molecular nuclear therapy. *Methods*. 2011;55(3):196–202.
  15. Loke K, Ng D, Divgi C, Padhy A, Goh A. Dosimetric Considerations in Radioimmunotherapy and Systemic Radionuclide Therapies: A Review. *World J Nucl Med (Internet)*. 2011;10(2):122. Available from: <http://www.wjnm.org/text.asp?2011/10/2/122/89780>
  16. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):111–29.
  17. Hidayati NR, Setyowati S, Sutari, Triningsih, Karyadi, Aguswarini S, et al. Studi Awal Estimasi Dosis Internal <sup>177</sup>Lu-DOTA TRASTUZUMAB Pada Manusia Berbasis Uji Biodistribusi Pada Mencit. *J Sains dan Teknol Nukl Indones*. 2015;16(Agustus):1–12.

-- Halaman Pembatas --