

## STUDI DOSIMETRI INTERNAL RADIOFARMAKA TERAPI KANKER PAYUDARA $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TRASTUZUMAB

Susyati<sup>1</sup>, Abdul Mutalib<sup>2</sup>, Muchtaridi<sup>2</sup>, Martalena Ramli<sup>3</sup>, Sri Aguswarini<sup>3</sup>, Karyadi<sup>3</sup>,  
Basuki Hidayat<sup>4</sup>, Stepanus Massora<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswi Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

<sup>3</sup>Pusat Teknologi Radioisotop Radiofarmaka – BATAN

<sup>4</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

email : bundasusyati@yahoo.com

### ABSTRAK

**STUDI DOSIMETRI INTERNAL RADIOFARMAKA TERAPI KANKER PAYUDARA  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TRASTUZUMAB.** Pengobatan terarah berbasis imunologik (Imunoterapi) kanker payudara dengan mekanisme pengikatan reseptor HER2/neu oleh antibodi spesifik telah dikembangkan oleh para peneliti sejak tahun 80-an. Trastuzumab adalah antibodi yang pertama disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika. Dari pemantauan diketahui bahwa pengobatan dengan trastuzumab selain berbiaya tinggi juga terjadi kardiotoxikitas dan resistensi obat. Mengantisipasi hal ini, para peneliti mulai mengembangkan trastuzumab dalam bentuk konjugat dengan suatu radionuklida (salah satunya adalah  $^{177}\text{Lu}$ ), sebagai farmaka Radioimunoterapi (RIT) baru. Sebagai penerapan aspek keselamatan untuk tujuan melakukan proteksi terhadap pasien dari efek samping pemberian dosis radiasi internal yang tidak akurat, studi dosimetri internal perlu dilakukan sejak awal pengembangan farmaka RIT baru. Tujuan studi dosimetri internal pada RIT adalah memastikan pemberian dosis radiasi internal yang akurat dan aman untuk setiap individu pasien/memaksimalkan dosis radiasi ke sel-sel kanker dan meminimalkan dosis radiasi ke sel-sel normal. Radiofarmaka baru ( $^{177}\text{Lu}$ )<sub>m</sub>-(DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab telah berhasil dipreparasi oleh para peneliti BATAN. Uji praklinik in vivo/uji biokinetik pada hewan coba mencit betina normal inbred substrain BALB/c paska pemberian dosis tunggal 100  $\mu\text{Ci}$  bolus intravena injeksi radiofarmaka  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-trastuzumab juga telah dilakukan. Ruang lingkup studi dosimetri internal yang dilakukan ini adalah melakukan penghitungan perkiraan dosis terabsorb oleh berbagai organ hewan coba berdasarkan data biokinetik hasil uji praklinik in vivo. Dari hasil penghitungan perkiraan dosis terabsorb menggunakan persamaan MIRD dengan bantuan data Fraksi absorpsi spesifik dari pustaka diketahui bahwa dosis terabsorb organ paru-paru paling tinggi diantara organ-organ lainnya, yaitu  $1,5 \times 10^{-2} \mu\text{Gy}$ . Dengan memperhitungkan faktor bobot tipe radiasi dan faktor bobot tipe jaringan/organ (sebagaimana tercantum pada Publikasi ICRP No.103 tahun 2007), diperoleh dosis ekuivalen dan dosis efektif organ paru-paru berturut-turut adalah  $1,5 \times 10^{-2} \mu\text{Sv}$  dan  $1,8 \times 10^{-3} \mu\text{Sv}$ . Dosis efektif seluruh tubuh hewan coba adalah  $4,2 \times 10^{-3} \mu\text{Sv}$ . Data biokinetik berbagai organ hewan coba dapat juga dipakai sebagai masukan (input) pada penghitungan perkiraan dosis terabsorb berbagai organ phantom manusia menggunakan *software* dosimetri internal tertentu, seperti OLINDA/EXM *software*.

**Kata kunci :** dosimetri internal, Radiofarmaka terapi kanker payudara,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-trastuzumab, Uji biokinetik, Dosis terabsorb, dosis ekuivalen, dosis efektif.

### ABSTRACT

**INTERNAL DOSIMETRY STUDIES OF BREAST CANCER RADIOPHARMACEUTICAL THERAPY  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TRASTUZUMAB.** Breast cancer targeted therapy which mechanism is the binding of HER2/neu receptor with specific antibodies have been developed by researchers since the 80's. Trastuzumab is the first antibody approved by the US Food & Drug Administration. From monitoring known that treatment with trastuzumab also occur cardiotoxicity and drug resistance in addition to high costs. Anticipating this, the researchers began developing trastuzumab in the conjugate form with a radionuclide (one of which is  $^{177}\text{Lu}$ ) as a new pharmaceutical of Radioimmunotherapy (RIT). As the implementation of safety aspects in order to protect the patients from adverse effects of inaccurate internal radiation dose administration, internal dosimetry studies / assessment need to be done since the beginning of a new RIT pharmaceutical development. The objective of internal dosimetry study at RIT is to ensure accurate and safe internal radiation dose administration for each individual patients / to maximize the radiation dose to the cancer cells and minimize the radiation dose to the normal cells. The new RIT pharmaceutical  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-trastuzumab has been successfully prepared by BATAN researchers. In vivo preclinical trials/biokinetic testing in normal female mice inbred substrain BALB/c after administration of a single dose 100  $\mu\text{Ci}$  of bolus intravenous  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-trastuzumab radiopharmaceutical injection also been conducted. The scope of internal dosimetry studies conducted was absorbed dose calculation estimation of the various experimental animals organs based on biokinetic data of in vivo preclinical trials. Calculation estimation of Absorbed Dose using the MIRD (Medical Internal Radiation Dose) equation with the aid of SAFs (Specific absorbed fractions) data from reference known that Absorbed Dose of lungs organ is highest among other organs ie.  $1,5 \times 10^{-2} \mu\text{Gy}$ . Taking into account of recommended radiation weighting factors and tissue / organ weighting factors (as stated in ICRP Publication #103, 2007) obtained equivalent dose and effective dose of lungs organ is  $1,5 \times 10^{-2} \mu\text{Sv}$  and  $1,8 \times 10^{-3} \mu\text{Sv}$  respectively. The whole body effective dose of experimental animal is  $4,2 \times 10^{-3} \mu\text{Sv}$ . The biokinetic-test results data of the various experimental animal organs can also be used as an input on

the Absorbed dose calculation estimation of the various human phantom organs using certain internal dosimetry software (one example is OLINDA/EXM software).

**Keywords :** Internal dosimetry studies, breast cancer radiopharmaceutical therapy  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-trastuzumab, Biodistribution test, Specific Absorbed Fractions, Absorbed Dose, Equivalent Dose, Effective Dose.

## PENDAHULUAN

Hadirnya teknologi produksi antibodi monoklonal baik jenis *naked* maupun jenis *conjugate* pada kemoterapi terarah berbasis imunologik (*Immunologic-based Targeted chemotherapy*) kanker payudara, memenuhi harapan para penderita untuk terhindar dari berbagai efek samping pengobatan sistemik obat sitotoksik atau sitostatik yang dikenal dengan kemoterapi konvensional tak terarah (*Untargeted conventional chemotherapy*) yang merugikan. Pengobatan terarah berbasis imunologik (Imunoterapi) kanker payudara dengan mekanisme pengikatan reseptor HER2/neu oleh antibodi spesifik telah dikembangkan oleh para peneliti sejak tahun 80-an. (Olivia Pagani dkk, 2010)

Molekul Trastuzumab adalah molekul antibodi monoklonal jenis *naked* yang pertama disetujui oleh US FDA (United States Food and Drugs Administration) di tahun 1998 untuk pengobatan kanker payudara stadium lanjut metastatik HER2/neu positif, baik berbasis adjuvant maupun primer. (Genentech Inc. Media: Herceptin development timeline)

Dari pemantauan respon terapi, efek samping obat dan kajian keekonomian, diketahui bahwa 15% penderita kanker payudara HER2/neu positif stadium dini yang menerima kemoterapi Trastuzumab ternyata tetap berprogres ke stadium lanjut metastatik. Fakta ini menunjukkan adanya resistensi terhadap terapi Trastuzumab. Fakta lain adalah adanya efek samping pengobatan Trastuzumab berupa kardiomyopati akibat sifat Trastuzumab yang kardiotoxik. Biaya pengobatan dengan Trastuzumab yang tinggi, menyebabkan masyarakat ekonomi menengah kebawah tidak dapat terjangkau. (National Cancer Institute, 2013)

Mengantisipasi hal tersebut, para peneliti mulai mengembangkan trastuzumab dalam bentuk konjugat, sebagai farmaka Radioimunoterapi (RIT) baru. Penggunaan Trastuzumab jenis *naked* berangsur-angsur diganti dengan jenis *conjugate*. Salah satunya adalah konjugat antibodi monoklonal berlabel radionuklida yang disebut juga dengan ARC (*Antibody Radionuclide Conjugate*) yaitu Trastuzumab yang dilabel dengan radionuklida pemancar partikel  $\beta$  dan  $\gamma$  (salah satunya adalah radionuklida  $^{177}\text{Lu}$ ).

Trastuzumab yang diarahkan untuk berikatan dengan molekul target HER2/neu, diberi tugas tambahan membawa/mengangkut radionuklida pemancar partikel  $\beta$  dan  $\gamma$  menuju sel target. Sesampainya di sel target, radionuklida akan melepas energi partikel radioaktifnya langsung pada sel target tersebut (sel kanker) dan menghancurkannya. Dari kemampuan ini, dapat dinyatakan bahwa pengobatan dengan ARC, atau disebut juga Radioimunoterapi (RIT), selain bersifat selektif dan spesifik, juga efisien dan efektif.

Banyak tahapan penelitian yang perlu dilakukan untuk dapat mempersiapkan molekul antibodi monoklonal Trastuzumab pentarget sel kanker payudara HER2/neu

positif berlabel radionuklida (misalnya  $^{177}\text{Lu}$ ) dengan efisiensi yang optimal, yaitu yang mengandung seminimal /sedikit mungkin jumlah antibodi monoklonal Trastuzumab dan semaksimal mungkin radionuklida  $^{177}\text{Lu}$  guna memancarkan semaksimal mungkin dosis radiasi internal. Tujuan utamanya adalah agar masalah biaya pengobatan yang tinggi, efek samping kardiotoxik dan terjadinya resistensi dari penggunaan sejumlah banyak antibodi Trastuzumab dapat teratasi.

*Labelling*/penandaan suatu antibodi monoklonal dengan radionuklida logam perlu dibantu oleh agen pengkhatel fungsi ganda atau disebut juga Bi Functional Chelating Agent (BFCA) makrosiklik misalnya 1,4,7,10 - tetra aza cyclo dodecane - 1,4,7,10 - tetra acetic acid (DOTA). DOTA dipilih sebagai pengkhatel  $^{177}\text{Lu}$  karena kompleks  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA yang terbentuk, terbukti stabil. (Samira Rasanah dkk, 2009; Martalena R. dkk, 2011)

Trastuzumab berlabel  $^{177}\text{Lu}$  yang telah berhasil dipreparasi oleh para peneliti BATAN adalah ( $^{177}\text{Lu}$ )<sub>m</sub>-(DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab. Imunokonjugat tersebut menggunakan molekul NHS-DOTA dan molekul Trastuzumab dalam jumlah yang optimum. Banyaknya molekul NHS-DOTA dalam imunokonjugat memperbanyak kemungkinan terikatnya radionuklida  $^{177}\text{Lu}$  pada pengkhatel, yang berakibat meningkatnya aktivitas spesifik dari  $^{177}\text{Lu}$  radioaktif sehingga dosis radiasi internal yang diperlukan untuk tujuan membunuh sel-sel kanker dapat tercapai dan telah diatur sedemikian rupa sehingga masih tertoleransi oleh sel-sel normal.

Uji praklinik in vivo yaitu uji biokinetik pada hewan coba mencit betina normal inbred substrain BALB/c paska pemberian dosis tunggal 100  $\mu\text{Ci}$  injeksi bolus intravena juga telah dilakukan. (Martalena R. dkk, 2011)

Sebagai penerapan dari aspek keselamatan untuk tujuan melakukan proteksi terhadap pasien penerima RIT dari efek samping pemberian dosis radiasi internal yang tidak akurat, studi dosimetri internal perlu dilakukan sejak awal pengembangan farmaka-farmaka RIT baru.

Tujuan studi dosimetri internal pada RIT adalah memastikan pemberian dosis radiasi internal yang akurat dan aman untuk setiap individu pasien, yaitu memaksimalkan dosis radiasi ke sel-sel kanker dan meminimalkan dosis radiasi ke sel-sel normal.

Ruang lingkup studi dosimetri internal yang dilakukan ini adalah sebatas pada area praklinik in vivo menggunakan subjek hewan coba (tidak masuk ke area klinik menggunakan subjek manusia), menggunakan hewan coba normal (tidak menggunakan hewan coba terimplan sel kanker HER2/neu positif) dan menggunakan software umum yaitu *Microsoft office excel software* (tidak menggunakan software khusus untuk studi dosimetri internal, misalnya software OLINDA/EXM).

Yang dilakukan pada studi ini adalah penghitungan perkiraan/estimasi dosis terabsorb (*Absorbed dose*), dalam satuan Gy atau  $\mu\text{Gy}$ , yaitu dosis radiasi internal yang diserap oleh berbagai organ hewan coba / oleh sebanyak

12 organ hewan coba : darah, jantung, paru-paru, lambung, usus kecil & besar, hati, limfa, ginjal, kandung kemih, tulang, otak dan otot (pada tabel data dan gambar, digunakan nama organ : *Blood, Heart, Lungs, Stomach, S&L Intestine, Liver, Spleen, Kidneys, Bladder, Bone, Brain and Muscles*), menggunakan persamaan MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*), berbasis data biokinetik hasil uji praklinik in vivo dan data Fraksi absorpsi spesifik (SAFs, *Specific Absorbed Fractions*) hasil penelitian yang dilakukan oleh Mohammadi A. dkk, 2011.

Selanjutnya, dari nilai *Absorbed dose* tersebut, dengan memperhitungkan rekomendasi faktor bobot tipe radiasi (*recommended radiation weighting factors*) dan faktor bobot tipe jaringan/organ (*recommended tissue/organ weighting factors*) sebagaimana yang tercantum pada publikasi ICRP No. 103 tahun 2007, dilakukan penghitungan nilai dosis ekuivalen berbagai organ hewan coba (dalam satuan  $\mu\text{Sv}$ ) dan dosis efektif seluruh tubuh hewan coba (dalam satuan  $\mu\text{Sv}$ ).

Data biokinetik dapat juga dipakai sebagai masukan pada penghitungan perkiraan/estimasi dosis terabsorb (*Absorbed dose*) oleh berbagai organ phantom manusia, menggunakan *software* khusus studi dosimetri internal (salah satu contohnya adalah *software* OLINDA/EXM).

## TEORI

Uji praklinik in vivo/uji biokinetik (distribusi dan eliminasi/eksresi) radiofarmaka dilakukan dengan cara mengukur radioaktivitas organ-organ sebagian hewan coba (*sub kohort*) dari sejumlah hewan coba (*kohort*) pada rentang waktu - rentang waktu tertentu paska pemberian/penyuntikan radiofarmaka, dengan 2 cara, yaitu metode diseksi postmortem dan metode imejing in vivo.

Metode diseksi postmortem (umumnya diterapkan pada hewan coba ukuran kecil seperti mencit, tikus, kelinci), diawali dengan pemberian/penyuntikan radiofarmaka uji pada sejumlah hewan coba (*kohort*), selanjutnya pada serial rentang waktu tertentu paska injeksi, dilakukan sakrifasi sejumlah tertentu hewan coba (*sub kohort*) yang diawali dengan pemberian injeksi anestetik sedatif dan dilanjutkan dengan diseksi, pengambilan organ-organ serta pengukuran radioaktivitas organ-organ menggunakan alat ukur radioaktivitas yang sesuai dengan karakter radionuklida yang digunakan sebagai label/penanda. Hasil pengukuran dianalisis menggunakan perangkat *software* tertentu misalnya *Microsoft office excel software*.

Metode imejing in vivo (umumnya diterapkan pada hewan coba ukuran lebih besar seperti babi, anjing, kera/primata), diawali dengan pemberian/penyuntikan radiofarmaka uji pada sejumlah hewan coba (*kohort*), selanjutnya pada serial berbagai rentang waktu tertentu paska injeksi, dilakukan akusisi imejing statik tanpa sakrifasi menggunakan kamera gamma mikro dan atau kamera positron/kamera PET mikro sejumlah tertentu hewan coba (*sub kohort*) yang dilanjutkan dengan proses dan analisis data menggunakan *software* tertentu yang terintegrasi dengan kamera gamma/kamera PET.

Studi dosimetri internal yang dilakukan ini adalah merupakan studi dosimetri internal praklinik tahap awal

atas pemberian injeksi radiofarmaka (<sup>177</sup>Lu)<sub>m</sub>-(DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab pada hewan coba mencit betina normal inbred substrain BALB/c menggunakan metode diseksi postmortem.

Parameter dosimetri radiasi internal yang dihitung adalah berupa perkiraan dosis radiasi internal terabsorb (*Absorbed Internal Radiation Dose*) atau dinyatakan sebagai dosis terabsorb (AD, *Absorbed Dose*) oleh organ-organ hewan coba paska pemberian injeksi radiofarmaka (<sup>177</sup>Lu)<sub>m</sub> - (DOTA)<sub>n</sub> - trastuzumab, menggunakan data hasil uji biokinetik.

Parameter *Absorbed Dose* dihitung dengan menggunakan persamaan MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) sebagai berikut:

$$D = \frac{k \tilde{A} \sum_i n_i E_i \phi_i}{m}$$

dimana,

$D$  : *Absorbed dose* (rad or Gy).

$\tilde{A}$  : *Cumulated activity* ( $\mu\text{Ci}$  hour or MBq sec).

$n_i$  : *Number of radiations with energy E emitted per nuclear transition.*  $\rightarrow \sim y_i$

$E_i$  : *Energy per radiation* (MeV).

$\phi_i$  : *Fraction of energy absorbed in the target organ ~ Absorbed Fractions.*

$m$  : *Mass of the target organ* (g or kg).

$k$  : *Proportionality constant* (rad-g /  $\mu\text{Ci} - \text{hr} - \text{MeV}$  atau Gy-kg / MBq - sec - MeV).

Dari hasil pelaksanaan eksperimen di laboratorium, diketahui bahwa ternyata tidak mudah untuk mendapatkan nilai *Absorbed Fractions* ( $\phi_i$ ), karena disamping memperhitungkan faktor *self irradiation/self dose, cross irradiation/cross dose/cross-fire*, radionuklida sumber foton yang multienergetik dan radiation transport yang terkait dengan densitas organ, juga melibatkan faktor geometri, tata letak, posisi dan susunan organ-organ yang saling tumpang tindih didalam tubuh hewan coba (bentuk organ, ukuran organ dan jarak antar organ) yang sulit diukur secara akurat. Semua data tersebut sulit diperoleh dari eksperimen. Keterbatasan peralatan yang dimiliki menyebabkan tidak atau belum memungkinkan untuk melakukan penghitungan nilai *Absorbed Fractions* ( $\phi_i$ ) sendiri.

Hasil penelitian Akram Mohammadi dan Sakae Kinase, 2011 berupa data foton *Specific Absorbed Fractions* ( $\Phi$ ) untuk energi foton kisaran 10 keV - 4 MeV, yang dihitung/ditentukan/disimulasi dengan *software* Monte Carlo code EGS4-UCSAF menggunakan phantom digital mencit berbasis voxel (*Digimouse*<sup>®</sup>) akan digunakan oleh studi dosimetri internal ini untuk menghitung/ mengestimasi Dosis terabsorb oleh berbagai organ hewan coba paska pemberian radiofarmaka (<sup>177</sup>Lu)<sub>m</sub> - (DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab.

## TATA KERJA

Desain yang diterapkan pada uji biokinetik adalah desain eksperimen semu/quasi eksperimen (*Quasi Experimental design*) tipe *post-test only, time series design*.

## Bahan dan Peralatan yang Digunakan

Bahan dan peralatan yang digunakan adalah injeksi radiofarmaka ( $^{177}\text{Lu}$ )<sub>m</sub>-(DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab; injeksi KTM-100<sup>®</sup> (Ketamin HCl 100mg/mL); hewan coba mencit betina normal inbred substrain BALB/c; *usual mice cage*; *disposable syringe* Terumo<sup>®</sup>; sarung tangan; masker; peralatan bedah sederhana secukupnya; timbangan mikro digital; jangka sorong mini digital; *micropipette* Eppendorf<sup>®</sup>; pencacah gamma (*Gamma counter*) Nucleus<sup>®</sup> dan pengukur dosis (*Dose calibrator*) Nucleus<sup>®</sup>.

## Uji biokinetik

Uji biokinetik dilakukan terhadap sebanyak 30 hewan coba mencit betina normal *inbred substrain* BALB/c dengan berat 25 - 35g, yang dibagi dalam 6 kelompok pengamatan dimana masing-masing kelompok terdiri dari 5 hewan coba (n = 5). (Lassmann M dkk, 2011).

Dilakukan pemberian injeksi 0,1 mL larutan steril radiofarmaka ( $^{177}\text{Lu}$ )<sub>m</sub>-(DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab dengan dosis tunggal 70 MBq/kg BB atau setara dengan 2,1 MBq atau 56,7  $\mu\text{Ci}$  secara bolus intra vena di bagian ekor. Pada rentang waktu - rentang waktu tertentu, yaitu pada 24, 48, 120, 144, 168 dan 192 jam paska injeksi, dilakukan pemberian injeksi KTM-100<sup>®</sup> (Ketamin HCl 100mg/mL) dengan dosis 80-100 mg/kg BB atau setara dengan 2,4 mg atau 0,024 mL per kelompok hewan coba, untuk tujuan memberi efek anestetik dan sedatif. Selanjutnya dilakukan pengamatan/observasi berupa diseksi ventral/ pembedahan dari bagian depan yang dilanjutkan dengan pengambilan organ-organ (yaitu organ darah, jantung, paru-paru, lambung, usus kecil dan besar, hati, limfa, ginjal, kandung kemih, tulang, otak dan otot), penimbangan organ-organ dan pengukuran cacahan masing-masing organ menggunakan pencacah gamma (*Gamma counter*) Nucleus<sup>®</sup>, sesuai dengan jadwal pengamatan untuk tiap kelompok hewan coba.

Terhadap data mentah hasil cacahan organ-organ tersebut, dilakukan analisis/penghitungan menggunakan *Microsoft office excel software* untuk memperoleh nilai parameter biokinetik masing-masing organ, diantaranya adalah %ID/g organ. Dilakukan juga penghitungan ID (*Injected dose*) dan pembuatan diagram garis tren/garis regresi yang membentuk pola/pattern/kurva biokinetik radiofarmaka pada masing-masing organ selama rentang waktu pengamatan.

## Studi Dosimetri Internal

Untuk tujuan studi dosimetri internal, dilakukan pembuatan KWA, Kurva Waktu - Aktivitas (TAC, *Time Activity Curve*), penghitungan *Cumulated activity* ( $\tilde{A}$ ) yaitu penghitungan luas AUC (*Area under the Curve / Area under the Time Activity Curve*) menggunakan *Rectangular rule* (untuk rentang waktu 0-24 jam paska injeksi) dan *Trapezoidal rule* (untuk rentang waktu 24-192 jam paska injeksi dan 24-*infinite* jam paska injeksi) kecuali untuk organ darah, menggunakan *Trapezoidal rule* seluruhnya (baik untuk rentang waktu 0-24 jam paska injeksi maupun 0-*infinite* jam paska injeksi) dan penghitungan RT, *Residence Time* ( $T$ ) menggunakan rumus sebagai berikut:

$$T = \tilde{A} / A_o$$

dimana,

$T$  : *Residence Time* (hour)

$\tilde{A}$  : *Cumulated activity ~ AUC, Area under the curve* (cpm.hour)

$A_o$  : *Injected dose* (cpm)

Dari TAC, AUC dan RT yang dibuat berdasarkan data masing-masing organ, dapat diketahui pola distribusi lokalisasi / akumulasi / retensi dan pola eliminasi / eksresi radiofarmaka, sekaligus diketahui juga organ apa yang paling banyak dan paling lama melokalisasi / mengakumulasi / meretensi radiofarmaka.

Dari penghitungan perkiraan dosis terabsorb (*Absorbed dose*) yang memperhitungkan faktor biologik (yaitu AUC), faktor fisik (yaitu *S-value / S-factor*) dan paparan dosis dari organ-organ sekitar akan diketahui organ apa yang paling banyak menerima dosis radiasi internal dan dinyatakan sebagai organ yang paling berisiko menerima dosis radiasi internal melebihi batas dosis maksimum tertoleransi.

Berdasarkan data Dosis terabsorb, dilakukan juga penghitungan Dosis ekuivalen dan Dosis efektif dengan memperhitungkan faktor bobot tipe radiasi dan faktor bobot tipe jaringan/organ, sebagai kuantitas dosis yang berkaitan dengan probabilitas terjadinya risiko efek stokastik yaitu dampak biologik suatu paparan radiasi pada tubuh manusia, berupa penyakit kanker atau penyakit yang dapat di turunkan (*heritable disease*).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan analisis/penghitungan parameter biokinetik radiofarmaka (dalam hal ini parameter distribusi dan eliminasi/eksresi) dan parameter yang berkaitan langsung dengan dosis radiasi internal, dari data mentah hasil uji biokinetik yang dilakukan oleh peneliti BATAN (Martalena R., dkk, 2011) menggunakan *Microsoft office excel software*. Dan hasilnya adalah sebagai berikut:

### 1. Injected Dose

*Injected Dose* adalah cacahan netto dosis terinjeksi yaitu dosis radiofarmaka yang diinjeksikan kepada hewan coba. Disebut juga dengan dosis / aktivitas awal ( $A_o$ ).

Pada sebelum dan sesudah dilakukan pemberian injeksi radiofarmaka kepada hewan coba, dilakukan pencacahan *full syringe*, *empty syringe* dan *injection site* (dalam hal ini adalah vena bagian ekor).

Dosis terinjeksi adalah hasil pengurangan cacahan *Full Syringe* (FS) dengan cacahan *Empty Syringe* (ES) + cacahan *Injection Site* (IS), paska dilakukan koreksi terhadap cacahan background dan peluruhan fisik (*physical decay*) radiouklida  $^{177}\text{Lu}$  Lutesium.

$$\text{Injected dose (cpm)} = \text{cpm FS} - (\text{cpm ES} + \text{cpm IS})$$

Selanjutnya dilakukan rekapitulasi atas data dosis terinjeksi dari sebanyak 30 kali penyuntikan pada uji biokinetik distribusi (6 kali pengamatan yang masing-masing pengamatan menggunakan 5 hewan coba = 30 hewan coba) dan hasilnya seperti pada Tabel 1. Dari

Tabel 1 diketahui bahwa dosis terinjeksi (*Injected Dose*) atau Ao adalah  $6186456,27 \pm 1479680,87$  cpm.

Tabel 1. *Injected dose.*

Time after inj. (hours)	Ao, Injected dose (cpm)						Mean	SD
	24	48	120	144	168	192		
Animal #								
1	8058795,00	8361828,00	4166401,00	5830794,00	5108370,00	6596679,00	6020994,50	1786747,57
2	8345131,00	8026668,00	5055578,00	6010478,00	5066944,00	5052655,00	620109,00	1539693,62
3	7281259,00	8195913,00	5530771,00	5959645,00	5368577,00	4782773,00	6175338,00	1301452,38
4	7518790,00	7961678,00	4940188,00	5893662,00	5404158,00	4708337,00	6071305,50	1382337,93
5	8504148,00	8102811,00	5937576,00	5899383,00	5082195,00	4891493,00	640534,33	1536601,65
Mean	7941604,60	8129011,60	5126222,80	5918792,40	5208448,00	4794167,40		6186456,27
SD	526253,27	156433,72	667400,04	680616,06	164027,09	180185,01		153007,95

2. %ID/g organ

Nilai %ID/g organ adalah nilai persentase dosis radiofarmaka terinjeksi (ID, *Injected Dose*) yang terlokalisasi/terakumulasi / ter-retensi pada 1(satu) g organ tertentu, selama rentang waktu tertentu paska injeksi.

$$\%ID/g = (\text{Cacahan 1g organ/Cacahan dosis terinjeksi}) * 100$$

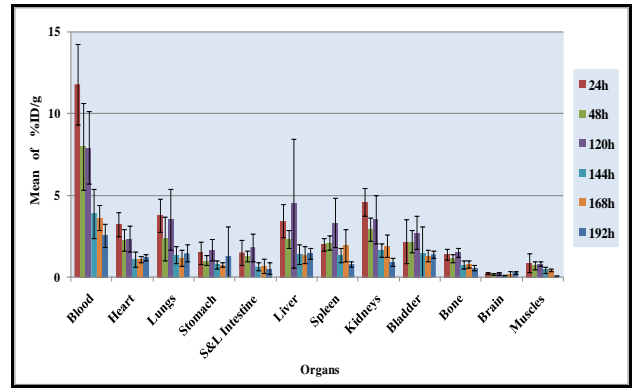
Sebanyak 12 (dua belas) organ-organ hewan coba (n=5) telah dihitung nilai %ID/g -nya pada 6 (enam) waktu pengamatan yaitu 24; 48; 120; 144; 168 dan 192 jam (hari ke-1 sampai ke-8) paska injeksi dan hasilnya adalah sebagai berikut (Tabel 2, Gambar 1 dan 2).

Tabel 2. %ID/g berbagai organ pada berbagai waktu pengamatan.

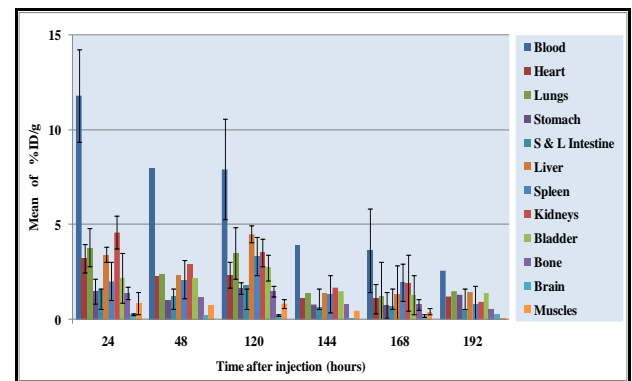
Mean of % ID/g ± SD (n=5) at 24; 48; 120; 144; 168; 192 hours after injection						
Time (hours)	24	48	120	144	168	192
1.Blood	11,78 ± 2,44	7,99 ± 2,66	7,92 ± 2,21	3,90 ± 1,51	3,64 ± 0,76	2,56 ± 0,71
2.Heart	3,24 ± 0,75	2,29 ± 0,66	2,35 ± 0,77	1,11 ± 0,47	1,11 ± 0,18	1,21 ± 0,21
3.Lungs	3,80 ± 1,01	2,36 ± 1,36	3,52 ± 1,84	1,37 ± 0,53	1,20 ± 0,48	1,48 ± 0,50
4.Stomach	1,49 ± 0,67	1,03 ± 0,30	1,66 ± 0,66	0,78 ± 0,25	0,76 ± 0,14	1,29 ± 1,83
5.S & L Intestine	1,51 ± 0,75	1,27 ± 0,33	1,81 ± 0,86	0,65 ± 0,24	0,68 ± 0,43	0,55 ± 0,34
6.Liver	3,42 ± 1,01	2,34 ± 0,54	4,51 ± 3,95	1,40 ± 0,63	1,37 ± 0,54	1,45 ± 0,34
7.Spleen	2,01 ± 0,40	2,12 ± 0,44	3,33 ± 1,49	1,34 ± 0,44	1,95 ± 0,97	0,79 ± 0,16
8.Kidneys	4,59 ± 0,86	2,92 ± 0,72	3,53 ± 1,47	1,66 ± 0,40	1,92 ± 0,66	0,93 ± 0,24
9.Bladder	2,19 ± 1,32	2,18 ± 0,69	2,73 ± 1,03	1,48 ± 1,63	1,31 ± 0,38	1,40 ± 0,23
10.Bone	1,38 ± 0,33	1,16 ± 0,27	1,49 ± 0,28	0,77 ± 0,27	0,79 ± 0,23	0,57 ± 0,15
11.Brain	0,25 ± 0,04	0,20 ± 0,05	0,23 ± 0,06	0,10 ± 0,03	0,19 ± 0,18	0,29 ± 0,09
12.Muscles	0,85 ± 0,57	0,72 ± 0,23	0,81 ± 0,15	0,45 ± 0,20	0,43 ± 0,09	0,09 ± 0,02

3. Kurva Biokinetik berbasis data %ID/g.

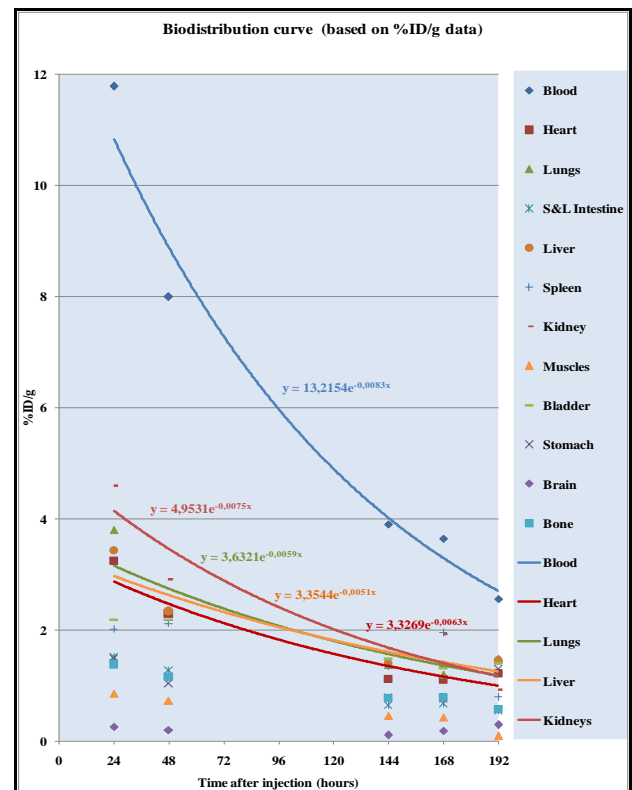
Dari data pada Tabel 2 dilakukan pembuatan diagram garis tren atau garis regresi yang membentuk kurva biokinetik masing-masing organ. Dilakukan juga penetapan persamaan garis regresi dari kurva biodistribusi masing-masing organ tersebut atau berbasis data %ID/g organ, dan hasilnya adalah sebagai berikut (Gambar 3 dan Tabel 3).



Gambar 1. Diagram %ID/g vs organ.



Gambar 3.2. Diagram %ID/g vs waktu.



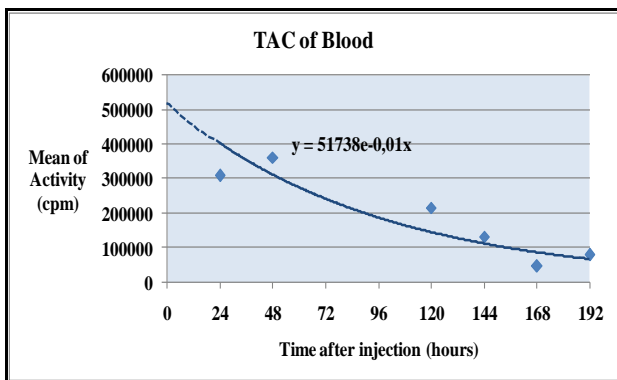
Gambar 3. Kurva Biokinetik (yang tergambar hanya kurva dari 5 organ saja).

Tabel 3. Persamaan garis regresi kurva biokietik (dari 12 organ).

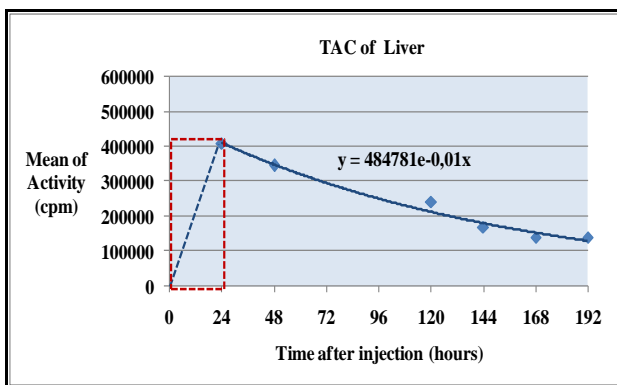
Based on %ID/organ data		
No.	Trend/Regression line Exponential Formula	Organs
1	$y = 26,1080e^{-0,0071x}$	Blood
2	$y = 11,8379e^{-0,0045x}$	Muscles
3	$y = 5,0889e^{-0,0033x}$	Liver
4	$y = 2,1391e^{-0,0034x}$	Bone
5	$y = 1,7541e^{-0,0044x}$	Kidneys
6	$y = 0,8580e^{-0,0074x}$	Lungs
7	$y = 0,6066e^{-0,0009x}$	S & L Intestine
8	$y = 0,4931e^{-0,0076x}$	Heart
9	$y = 0,4214e^{-0,0033x}$	Stomach
10	$y = 0,2895e^{-0,0017x}$	Spleen
11	$y = 0,0956e^{-0,0047x}$	Brain
12	$y = 0,0820e^{-0,0026x}$	Bladder

4. TAC (Time Activity Curve).

Dari data cacahan masing-masing organ (bukan dari data %ID/g organ), dibuat diagram garis tren membentuk TAC (Time Activity Curve) / KWA (Kurva Waktu vs Aktivitas) pada rentang waktu 0-192 jam paska injeksi (rentang waktu pengamatan). Dari KWA tersebut dibuat persamaan garis regresi tipe eksponensial. Berikut ini adalah TAC organ Blood dan organ Liver (Gambar 4 dan Gambar 5)



Gambar 4. TAC organ Blood.



Gambar 5. TAC organ Liver.

5. AUC (Area Under the Curve).

Selanjutnya dari persamaan garis regresi tipe eksponensial masing-masing organ, dilakukan

penghitungan nilai AUC pada 2 rentang waktu yaitu dari 0 sampai 192 jam (rentang waktu pengamatan) dan dari 0 sampai  $\infty$  (tak terhingga / *infinite*) / sampai diperoleh nilai  $y = 0$ ), yang maksudnya adalah sampai aktivitas radiofarmaka didalam organ sudah tidak ada lagi / sudah mencapai nol.

Dan selanjutnya dilakukan perbandingan/uji banding/uji beda student t-test untuk mengetahui apakah nilai AUC pada kedua rentang waktu tersebut berbeda bermakna atau tidak. Nilai AUC yang akan digunakan pada studi dosimetri internal (penghitungan perkiraan dosis terabsorb adalah nilai AUC pada rentang waktu dari 0 sampai  $\infty$  (tak terhingga/*infinite*) dan hasilnya adalah sebagai berikut (Tabel 4).

Tabel 4. AUC pada 2 rentang waktu.

Organs	AUC		Difference (%)
	Time range (hours after injection)		
	0-192	0-infinite	
	1	2	0
1.Blood	4415321,69	5173842,62	14,66
2.Heart	3372610,76	4045864,37	19,96
3.Lungs	6080937,21	7294837,81	19,96
4.Stomach	3578732,42	5002446,79	39,78
5. S & L Intestine	6528432,03	8473837,82	29,80
6.Liver	35603362,59	42710648,29	19,96
7.Spleen	2614155,53	2614522,91	0,01
8.Kidneys	13911092,58	18254988,11	31,23
9.Bladder	673359,19	883622,60	31,23
10.Bone	2338792,32	3069106,07	31,23
11.Brain	891073,70	1068952,91	19,96
12.Muscles	1399837,31	1912471,83	36,62

Student t-test :  
 Ho :  $\mu_1 = \mu_2$   
 H1 :  $\mu_1 \neq \mu_2$   
 Result,  $p = 0,722$   
 $\alpha = 0,05$        $p > 0,05$  : Ho accepted / not significantly different

Dari Tabel 4 diketahui bahwa nilai AUC pada rentang waktu 0-192 jam paska injeksi tidak berbeda bermakna dengan nilai AUC pada rentang waktu 0-*infinite* paska injeksi ( $p > 0,05$ ).

Nilai AUC pada rentang waktu 0-192 jam paska injeksi yang tidak berbeda bermakna dengan nilai AUC pada rentang waktu 0-*infinite* paska injeksi dapat menjadi dasar pemikiran saat menentukan rentang waktu pengamatan pada uji biodistribusi radiofarmaka ( $^{177}\text{Lu}$ )<sub>m</sub>-(DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab yang mungkin akan dilakukan selanjutnya.

6.  $T$  atau RT, Residence Time

RT, Residence Time adalah rentang waktu (lamanya) radioaktivitas / radiofarmaka berada (ter-retensi) pada organ tertentu, terhitung sejak dimulainya fase uptake (penangkapan) hingga berakhirnya fase eliminasi / eksresi.

RT dihitung dengan rumus:

$$T \text{ atau RT (hours)} = \text{AUC (cpm. hours)} / A_0 \text{ (cpm)}$$

dimana,

AUC : Area under the TAC of organ (cpm. hours).

$A_0$  : Injected dose (cpm).

Telah dilakukan penghitungan RT untuk semua organ dan hasilnya adalah sebagai berikut (Tabel 5). Dari Tabel



5 diketahui bahwa organ liver dan *kidneys* memiliki nilai RT yang lebih besar / lebih tinggi dibanding organ-organ lainnya. Nilai RT yang lebih besar / lebih tinggi bermakna bahwa kedua organ tersebut lebih lama melokalisasi / mengakumulasi / meretensi / menahan radiofarmaka, yang bermakna pula bahwa kedua organ tersebut menerima dosis radiasi internal dengan durasi yang lebih lama pula, setidaknya dalam hal dosis oleh organ itu sendiri (*self irradiation / self dose*).

Tabel 5. Residence Time.

No.	RT (hours)	Organs
1	6,904	Liver
2	2,951	Kidneys
3	1,370	S & L Intestine
4	1,179	Lungs
5	0,836	Blood
6	0,809	Stomach
7	0,654	Heart
8	0,496	Bone
9	0,423	Spleen
10	0,309	Muscles
11	0,173	Brain
12	0,143	Bladder

### 7. Studi Dosimetri Internal

Penghitungan perkiraan / estimasi parameter dosimetri radiasi internal yaitu dosis terabsorb (*D*, *Absorbed Dose*) organ-organ hewan coba paska pemberian injeksi radiofarmaka (<sup>177</sup>Lu)<sub>m</sub>-(DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab dilakukan berdasarkan data mentah / *raw data* dari hasil uji biokinetik dan data dari pustaka.

*D*, *Absorbed Dose* adalah kuantitas dasar (*basic quantity*) untuk menyatakan besarnya dosis dimana satu satuan energi radiasi pengion (dalam hal ini, energi foton gamma yang diemisi oleh Lu-177 dalam bentuk injeksi radiofarmaka, Joule) yang disampaikan / diberikan kepada satu satuan massa materi (dalam hal ini, organ-organ hewan coba, kilogram). Satuan internasional untuk *Absorbed Dose* adalah Joule / kilogram (atau disebut juga Gy, gray).

Telah dilakukan penghitungan perkiraan / estimasi Dosis terabsorb (*Absorbed Dose*) dengan menggunakan formula / persamaan MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*) sebagai berikut:

$$D = \frac{k \tilde{A} \sum_i n_i E_i \phi_i}{m}$$

Pada rumus di atas, terdapat 6 (enam) data atau parameter yang diperlukan untuk menghitung Dosis terabsorb (*Absorbed dose*).

Penjelasannya adalah sebagai berikut:

- a. *k* : Konstanta proporsional. Data ini diperoleh dari pustaka (Stabin, [http : // www.bijj.org / 2007 / 2 / e28](http://www.bijj.org/2007/2/e28) ; page 2). Besarnya *k* = 1,6 X 10<sup>-6</sup> mGy·kg/MBq·sec·MeV atau *k* = 1,6 X 10<sup>-9</sup> Gy·kg/MBq·sec·MeV.

- b.  $\tilde{A}$  (*Cumulated activity*) atau nilai AUC masing-masing organ. Data ini diperoleh dari penghitungan AUC masing-masing organ berdasar data hasil uji biokinetik (Tabel 4) dalam satuan cpm.hour, yang dikonversi menjadi satuan MBq.sec.

Tabel 6. AUC. Tabel kovarsi dari cp.hour ke MBq.sec

Organs	AUC <i>integrative</i>		
	cpm.hour	MBq.sec	
1.Blood	5173842,62	0,0014372	1,437E-03
2.Heart	4045864,37	0,0011239	1,124E-03
3.Lungs	7294837,81	0,0020263	2,026E-03
4.Stomach	5002446,79	0,0013896	1,390E-03
5. S & L Intestine	8473837,82	0,0023538	2,354E-03
6.Liver	42710648,29	0,0118641	1,186E-02
7.Spleen	2614522,91	0,0007263	7,263E-04
8.Kidneys	18254988,11	0,0050708	5,071E-03
9.Bladder	883622,60	0,0002455	2,455E-04
10.Bone	3069106,07	0,0008525	8,525E-04
11.Brain	1068952,91	0,0002969	2,969E-04
12.Muscles	1912471,83	0,0005312	5,312E-04

- c. *n<sub>i</sub>* : Number of radiations with energy *E* emitted per nuclear transition. ~ *y<sub>i</sub>*. Data ini diperoleh dari pustaka.
- d. Energi foton gamma. Data ini diperoleh dari pustaka.

Tabel 7. Nilai *E<sub>i</sub>* dan *n<sub>i</sub>* dari pustaka.

Radiations	<i>E<sub>i</sub></i> (MeV)	<i>n<sub>i</sub></i> (Bq sec) <sup>-1</sup>	
gamma 1	7.165×10 <sup>-02</sup>	1.54×10 <sup>-03</sup>	0,00154
gamma 2	1.129×10 <sup>-01</sup>	6.40×10 <sup>-02</sup>	0,06400
gamma 3	1.367×10 <sup>-01</sup>	4.80×10 <sup>-04</sup>	0,00048
gamma 4	2.084×10 <sup>-01</sup>	1.10×10 <sup>-01</sup>	0,11000
gamma 5	2.497×10 <sup>-01</sup>	2.12×10 <sup>-03</sup>	0,00212
gamma 6	3.213×10 <sup>-01</sup>	2.19×10 <sup>-03</sup>	0,00219

- e. *Absorbed Fractions* (AFs) atau disebut juga Specific Absorbed Fractions (SAFs). SAFs adalah fraksi energi yang diemisi oleh radionuklida (dalam hal ini, Lu-177) dalam bentuk tipe / jenis radiasi yang spesifik (dalam hal ini, foton gamma) dari suatu region sumber radiasi *S* (dalam hal ini *source organ*) yang diabsorb oleh 1kg region target *T* (dalam hal ini, *target organ*). Data ini diperoleh dari pustaka (hasil penelitian Mohammadi A., dkk, 2011).

Tabel 8. SAFs dari pustaka.

<i>E</i> (MeV)	SAFs (Φ <sub>i</sub> ) of Target Organ							
	2. Heart	3. Lungs	4. Stomach	6. Liver	7. Spleen	8. Kidneys	9. Bladder	
Source Organ : Heart								
0,1	31,00	7,50	1,00	2,00	0,61	0,46	0,23	
0,5	36,00	9,50	1,30	2,50	0,73	0,59	0,29	
Source Organ : Lungs								
0,1	7,50	17,00	1,20	2,50	0,70	0,60	0,23	
0,5	9,20	17,00	1,50	3,10	0,86	0,75	0,31	
Source Organ : Stomach								
0,1	1,00	1,20	29,00	3,50	8,00	2,20	0,57	
0,5	1,30	1,50	34,00	4,30	10,00	2,70	0,90	
Source Organ : Liver								
0,1	2,10	2,60	3,40	6,60	1,70	2,00	0,59	
0,5	2,50	3,20	4,20	7,90	2,10	2,40	0,70	
Source Organ : Spleen								
0,1	0,61	0,71	8,00	1,70	33,00	3,20	0,59	
0,5	0,76	0,90	10,00	2,10	37,00	3,90	0,73	
Source Organ : Kidneys								
0,1	0,45	0,64	2,20	2,00	3,10	15,00	1,10	
0,5	0,58	0,75	2,70	2,40	3,90	18,00	1,30	
Source Organ : Bladder								
0,1	0,22	0,24	0,55	0,58	0,56	1,00	36,00	
0,5	0,29	0,31	0,68	0,72	0,73	1,30	42,00	

f. Data berat organ target ini diperoleh dari hasil penimbangan dalam satuan gram yang dikonversi ke satuan kg.

Tabel 9. Berat organ.

Organs	Organ weight	
	(g)	(kg)
1. Blood	0,68	0,00068
2. Heart	0,24	0,00024
3. Lungs	0,20	0,00020
4. Stomach	0,30	0,00030
5. S & L Intestine	1,58	0,00158
6. Liver	2,13	0,00213
7. Spleen	0,15	0,00015
8. Kidneys	0,50	0,00050
9. Bladder	0,10	0,00010
10. Bone	0,60	0,00060
11. Brain	0,36	0,00036
12. Muscles	0,48	0,00048

Selanjutnya dilakukan penghitungan D (*Absorbed dose*) dan *S-value / S-factor*. Hasilnya adalah sebagai berikut (Tabel 10 dan Tabel 11).

Tabel 10. Hasil penghitungan D (*absorbed dose*).

Absorbed Dose (Gy)	Ia-177						
	Target Organ						
Source Organ	1. Heart	2. Lungs	3. Stomach	4. Liver	5. Spleen	6. Kidneys	7. Bladder
1. Heart	7,263E-09	3,065E-09	2,257E-10	5,663E-10	1,500E-10	2,333E-10	2,870E-11
2. Lungs	1,763E-09	8,708E-09	2,836E-10	7,070E-10	1,722E-10	3,090E-10	2,876E-11
3. Stomach	2,383E-10	6,100E-10	6,077E-09	9,906E-09	1,969E-09	1,330E-09	7,104E-11
4. Liver	4,973E-10	1,330E-09	7,976E-10	1,803E-09	4,169E-10	1,036E-09	7,354E-11
5. Spleen	1,077E-10	3,646E-10	1,877E-09	4,796E-10	8,073E-09	1,643E-09	7,353E-11
6. Kidneys	1,072E-10	3,292E-10	5,170E-10	5,657E-10	7,632E-10	7,723E-09	1,370E-10
7. Bladder	5,263E-11	1,237E-10	1,293E-10	1,642E-10	1,380E-10	5,263E-10	4,404E-09
Total D of Target Organ	1,019E-08	1,534E-08	1,066E-08	5,334E-09	1,168E-08	1,259E-08	4,896E-09
From highest to lowest	5	1	4	6	3	2	7

Tabel 11. Hasil penghitungan *S-value / S-factor*.

S-value (Gy/MBq.mg)	Ia-177											
	Target Organ											
Source Organ	1. Blood	2. Heart	3. Lungs	4. Stomach	5. S & L Intestine	6. Liver	7. Spleen	8. Kidneys	9. Bladder	10. Bone	11. Brain	12. Muscles
1. Blood												
2. Heart		6,55E-08	1,97E-08	1,69E-07		4,774E-08	2,065E-07	4,011E-08	1,170E-07			
3. Lungs		1,500E-08	1,37E-06	2,034E-07		5,946E-08	2,710E-07	4,111E-08	1,170E-07			
4. Stomach		2,121E-07	3,650E-07	4,96E-06		4,350E-08	2,711E-06	2,250E-07	2,895E-07			
5. S & L Intestine												
6. Liver		4,47E-07	4,500E-07	5,700E-07		1,588E-07	5,740E-07	1,024E-07	2,993E-07			
7. Spleen		1,200E-07	1,790E-07	1,351E-06		4,043E-08	1,111E-06	3,240E-07	2,993E-07			
8. Kidneys		9,540E-08	1,244E-07	3,724E-07		4,740E-08	1,251E-06	1,51E-06	5,594E-07			
9. Bladder		4,447E-08	4,106E-08	9,310E-08		1,394E-08	1,990E-07	1,113E-07	1,817E-05			
10. Bone												
11. Brain												
12. Muscles												

Dari Tabel 10 diketahui bahwa dosis terabsorb (*absorbed dose*) organ lungs tertinggi diantara organ-organ lainnya, yaitu:  $1,534 \times 10^{-8}$  Gy ( $1,534 \times 10^{-2}$   $\mu$ Gy).

Urutan *Absorbed dose* berbagai organ adalah sebagai berikut :

Tabel 12. Urutan *Absorbed dose* berbagai organ (7 organ).

No.	Target Organ	Absorbed Dose	
		(Gy)	( $\mu$ Gy)
1	Lungs	1,534E-08	1,534E-02
2	Kidneys	1,259E-08	1,259E-02
3	Spleen	1,168E-08	1,168E-02
4	Stomach	1,066E-08	1,066E-02
5	Heart	1,019E-08	1,019E-02
6	Liver	5,334E-09	5,334E-03
7	Bladder	4,896E-09	4,896E-03

Selanjutnya dilakukan penghitungan Dosis ekuivalen (H) dan Dosis efektif (E) yang memperhitungkan nilai / faktor bobot tipe radiasi dan faktor bobot tipe jaringan / organ (sebagaimana tercantum pada Publikasi ICRP No. 103, Tahun 2007) dan hasilnya adalah sebagai berikut (Tabel 13).

Tabel 13. Dosis Ekuivalen dan Dosis efektif.

Target Organ	D <sub>T</sub> Absorbed Dose ( $\mu$ Cy)	W <sub>R</sub> ICRP 103, 2007	H <sub>T</sub> Equivalent Dose ( $\mu$ Sv)	Tissue/Organ (each)	E <sub>T</sub> Effective Dose ( $\mu$ Sv)	
					Reminder (for 14 Tissues/Organs)	Reminder (each)
1. Heart	1,019E-02	1	1,019E-02	→	0,12	→ 8,734E-05
2. Lungs	1,534E-02	1	1,534E-02	0,12		1,841E-03
3. Stomach	1,066E-02	1	1,066E-02	0,12		1,279E-03
4. Liver	5,334E-03	1	5,334E-03	0,04		2,134E-04
5. Spleen	1,168E-02	1	1,168E-02	→		1,001E-04
6. Kidneys	1,259E-02	1	1,259E-02	→		1,070E-04
7. Bladder	4,896E-03	1	4,896E-03	0,04		1,950E-04
W <sub>R</sub> : Radiation weighting factor. For photons / gamma = 1					Sub Total E <sub>T</sub> ( $\mu$ Sv)	3,520E-03
W <sub>T</sub> : Tissue/Organ specific weighting factor					Total E <sub>T</sub> ( $\mu$ Sv)	3,825E-03

Dari Tabel 13 diketahui bahwa nilai dosis ekuivalen dan Dosis Efektif organ lungs paling tinggi diantara organ-organ lainnya, yaitu berturut-turut  $1,534 \times 10^{-2}$   $\mu$ Sv dan  $1,841 \times 10^{-3}$   $\mu$ Sv.

Hasil penghitungan dosis efektif yang diterima oleh seluruh tubuh hewan coba mencit betina normal *inbred substrain* BALB/c paska pemberian 100 $\mu$ Ci injeksi radiofarmaka (<sup>177</sup>Lu)<sub>m</sub>-(DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab, yang dihitung berdasar pada data *Absorbed dose* dari 7 organ (*Lungs, kidneys, spleen, stomach, heart, liver and bladder*) adalah  $3,825 \times 10^{-3}$   $\mu$ Sv.

### KESIMPULAN

Hasil studi dosimetri internal paska pemberian dosis tunggal 100 $\mu$ Ci injeksi radiofarmaka (<sup>177</sup>Lu)<sub>m</sub>-(DOTA)<sub>n</sub>-trastuzumab pada hewan coba mencit betina normal *inbred substrain* BALB/c adalah sebagai berikut :

1. Organ hati dan ginjal (*liver and kidneys*) memiliki nilai waktu tinggal (*Residence Time*) yang lebih besar / lebih tinggi dibanding organ-organ lainnya yaitu 6,9 dan 2,9 jam.



Fakta ini menunjukkan bahwa organ hati dan ginjal menerima dosis radiasi internal berdurasi lebih lama dibanding durasi dosis radiasi internal yang diterima oleh organ-organ lainnya.

2. Dosis terabsorb (*Absorbed dose*) organ paru-paru (*lungs*) diketahui paling tinggi diantara organ-organ lainnya, yaitu  $1,5 \times 10^{-8}$  Gy atau  $1,5 \times 10^{-2}$   $\mu$ Gy.
3. Urutan organ-organ hewan coba dengan nilai *Absorbed dose* dari tinggi ke rendah adalah paru-paru, ginjal, limfa, lambung, jantung, hati dan kandung kemih (*lungs, kidneys, spleen, stomach, heart, liver and bladder*).  
Fakta ini menunjukkan bahwa organ paru dan ginjal adalah organ yang paling berisiko menerima dosis radiasi internal melebihi batas dosis maksimum tertoleransi.
4. Nilai Dosis ekuivalen dan Dosis efektif organ paru-paru (*lungs*) paling tinggi diantara organ-organ lainnya, yaitu  $1,5 \times 10^{-2}$   $\mu$ Sv dan  $1,8 \times 10^{-3}$   $\mu$ Sv.
5. Dosis efektif seluruh tubuh hewan coba mencit betina normal *inbred substrain* BALB/c paska pemberian 100 $\mu$ Ci injeksi radiofarmaka (<sup>177</sup>Lu)<sub>m</sub> - (DOTA)<sub>n</sub> - trastuzumab yang dihitung berdasar pada data *Absorbed dose* dari 7 organ adalah  $3,8 \times 10^{-3}$   $\mu$ Sv.

#### UCAPAN TERIMAKASIH

Dengan ini Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak (yang tidak dapat disebutkan satu persatu), yang dengan hati tulus ikhlas telah membantu Penulis selama mengikuti pendidikan dan selama menyelesaikan tulisan ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Bishop, J. M. 1987. The Molecular Genetics of Cancer. Science Vol. 235, 305-311.
2. Brian, J., and Mc Parland. 2010. Nuclear Medicine Radiation Dosimetry. Advanced Theoretical Principles. Amersham. Springer-Verlag. London UK. Pages 465-477; 519-531.
3. Elshami Elamin. 2013. The Role Of Trastuzumab In Metastatic Her-2 Positive Breast Cancer. SAMA (Sudanese American Medical Association).
4. Genentech Inc. Media/Product Information. Herceptin (Trastuzumab) Development Timeline.
5. IDB Holland BV. 2013. LuMark. Product Characteristics of Lutetium-177.
6. ICRP Publication No. 103. 2007. Extract of The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. J. Valentin. Elsevier.
7. Lassmann, M., Chiesa, C., Flux, G., and Bardies, M. 2011. EANM (European Association of Nuclear Medicine) Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38 : 192-200.
8. Leon Shargel, and Andrews BC Yu. 2016. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. (7<sup>th</sup> ed.). United States of America : Mc Graw - Hill Education.
9. Lindley, C., and Michaud, L. B. 2005. Breast Cancer. Inside of J. T. DiPiro, R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, and L. M. Posey, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (6<sup>th</sup> ed.) : 2329-2364.
10. Loevinger, R., Budinger, T., and Watson, E. 1988. MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations. Society of Nuclear Medicine, New York.
11. Penet, M. F., Chen, Z., Kakkad, S., Martin, G., Pomper, and Bujwala, Z. M. 2012. Theranostic Imaging of Cancer. European Journal of Radiology. 81S1: S124-S126.
12. Ramli, M., Hidayat, B., Ardiyatno, C. N., Aguswarini, S., Rustendi, K. C. T., Subur, M., Humani, T. S., and Ritawidya, R. 2011. Preclinical Study of Lu-DOTA-Trastuzumab, a Potential Radiopharmaceutical for Therapy of Breast Cancer Positive HER-2. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Seminar on Chemistry 2011. Page 71-78.
13. Ramli, M., Hidayat, B., Ardiyatno, C. N., Aguswarini, S., Rustendi, K. C. T., Subur, M., Humani, T. S., and Ritawidya, R. 2011. Uji Preklinis <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab Radiofarmaka Potensial untuk Terapi Kanker Payudara Positif HER-2. Prosiding Pertemuan Ilmiah Radiofarmaka dan Siklotron 2011.
14. Michael G. Stabin. 1996. Radiation Dose Estimates for Radiopharmaceuticals. NUREG / CR-6345.
15. Michael G. Stabin. 1996. MIRD Dose: Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine. Journal of Nuclear Medicine. Vol. 37. No. 3.
16. Michael G. Stabin. 2008. Fundamental of Nuclear Medicine Dosimetry. Springer. New York. 79-85.
17. National Academy of Sciences. Committee on State of the Science of Nuclear Medicine. 2007. Advancing Nuclear Medicine Through Innovation. Chapter 4 :59-74.
18. NCI, National Cancer Institute of American National Institutes of Health. 2013. Cancer drugs information. FDA Approval for Trastuzumab. HER2-Overexpressing Breast Cancer.
19. Pagani, O., Senkus, E., Wood, W., Colleoni, M., Cufer, T., Kyriakides, S., Costa, A., Eric, P., Winer, and Cardoso, F. 2010. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer : Can Metastatic Breast Cancer Be Cured ?. Oxford Journal National Cancer Institute. Vol 102 : 456-463.
20. Rasaneh, S., Rajabi, H., Babaei, M. H., Daha, F. J., and Salouti, M. 2009. Radiolabeling of Trastuzumab with <sup>177</sup>Lu via DOTA, a New Radiopharmaceutical for Radioimmunotherapy of Breast Cancer. Journal of Nuclear Medicine and Biology 36: 363-369.
21. Rasaneh, S., Rajabi, H., Babaei, M. H., and Daha, F. J. 2010. <sup>177</sup>Lu-labeling of Herceptin and Preclinical Validation as a New Radiopharmaceutical for Radioimmunotherapy of Breast Cancer. Journal of Nuclear Medicine and Biology 37: 949-955.
22. Rasaneh, S., Rajabi, H., Akhlaghpour, S., and Sheybani, S. 2012. Radioimmunotherapy of Mice Bearing Breast Tumors with <sup>177</sup>Lu-labeled Trastuzumab. Turkey Journal of Medical Science. 42 : 1292-1298.

23. Scientific Guideline. EMA-Europe. 1991. Radiopharmaceuticals based on Monoclonal Antibodies.