

## PERANAN TEKNIK NUKLIR UNTUK TERAPI PALIATIF KANKER TULANG METASTASIS

Misyetti

Pusat Penelitian dan Pengembangan Teknik Nuklir -BATAN

### ABSTRAK

**PERANAN TEKNIK NUKLIR UNTUK TERAPI PALIATIF KANKER TULANG METASTASIS.** Kanker tulang metastasis umumnya merupakan penyebaran kanker payudara dan kanker prostat. Penderitanya sangat menderita karena tingkat nyeri yang tinggi. Kalau kondisinya sudah sangat parah, biasanya obat analgesik, hormon dan obat kimia lainnya serta radiasi eksternal sudah tidak efektif, sementara tingkat nyeri makin bertambah. Untuk mengatasi rasa nyeri ini digunakan radiofarmaka dengan radionuklida pemancar sinar  $\beta$ . Di antara radionuklida yang sesuai untuk tujuan paliatif yang akan dibahas adalah  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{186/188}\text{Re}$  dan  $^{153}\text{Sm}$ . Makalah ini berupa pengkajian tentang peranan teknik nuklir untuk terapi yang pembahasannya mencakup radiofarmaka untuk paliatif, sifat radionuklida, pembuatan serta bentuk senyawa yang digunakan. Masing-masing radionuklida disuntikkan pada pasien dalam bentuk senyawa kimia yang sesuai agar dapat mencapai bagian tulang yang terkena kanker secara selektif seperti  $^{89}\text{SrCl}_2$ ,  $\text{Na}^{32}\text{PO}_4$ ,  $^{186/188}\text{Re-HEDP}$  dan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ . Radiofarmaka tersebut akan masuk ke bagian tertentu pada tulang sehingga mempunyai kemampuan untuk mengiradiasi kanker tulang metastasis pada jarak yang terbatas. Masing-masing radiofarmaka mempunyai keunggulan dan kelemahan satu dari yang lainnya, sehingga untuk pemilihan radiofarmaka yang akan digunakan dapat mempertimbangkan beberapa aspek yang sesuai dengan kondisi yang ada seperti aspek ekonomi, kondisi kanker metastasis dan radiofarmaka yang tersedia.

**Kata kunci:** paliatif, radionuklida pemancar  $\beta$ , radiofarmaka untuk tulang, kanker tulang metastasis

### ABSTRACT

**THE ROLE OF NUCLEAR TECHNIQUES FOR PALLIATIVE OF BONE METASTASES CANCER.** Most secondary bone lesion arise from primary carcinoma of breast and prostat. The patient feel very painful. In the higher stadium, analgetic agent, hormone, chemicals and external radiotherapy are not effective, while the degree of pain become higher and higher. To evercome the serious painful, radiopharmaceuticals with emitting beta particle radionuclide is very useful. Among

kemoterapi tersebut dari sel tumor [3]. PgP ini dapat dihalangi dengan obat-obat tertentu lainnya seperti sikloporin A dan verapamil.

Dengan menaikkan dosis narkotik, pasien bisa langsung meninggal. Untuk mengatasi masalah ini dibutuhkan terapi paliatif yang efektif untuk memperpanjang umur/fungsi hidup. Teknik nuklir dengan iradiasi eksternal dapat berperan untuk meringankan penderitaan rasa nyeri yaitu dengan memberikan radiasi pada pusat aktivitas kanker. Iradiasi eksternal ini kurang efektif bila kanker sudah menyebar, karena dosis yang diberikan juga sangat terbatas. Penggunaan radiasi eksternal untuk kanker yang sudah menyebar mengakibatkan kerusakan jaringan di sekitarnya. Di samping itu mengingat struktur tubuh manusia di mana organ yang satu dengan organ yang lain saling tumpang tindih sehingga sulit untuk mengarahkan radiasi hanya pada pusat kanker saja.

Teknik iradiasi dengan pemberian radiofarmaka secara oral atau parenteral dapat bekerja lebih efektif. Terapi menggunakan radiofarmaka dilakukan setelah melalui diagnosis sebelumnya, yang menunjukkan bahwa sudah terjadi metastasis pada tulang. Teknik nuklir dengan menggunakan radiofarmaka dapat digunakan sebagai terapi alternatif untuk mengatasi rasa nyeri yang hebat pada tulang. Radiofarmaka tertentu yang diberikan baik secara oral maupun injeksi, dapat terakumulasi pada tulang, sehingga dapat memberikan radiasi yang sistematis dengan memanfaatkan radioisotop pemancar  $\beta$ . Bila pemberian radiofarmaka ini dilakukan pada pasien lewat penyuntikan maka sediaan harus dibuat sesuai dengan persyaratan obat suntik. Beberapa hal yang perlu diperhatikan sebagai sediaan obat suntik antara lain : konsentrasi radionuklida, kemurnian radiokimia, kemurnian kimia, sterilitas, apirogenitas, penampilan fisik misalnya kejernihan, warna, bebas partikel asing dan pH [4].

Untuk keperluan diagnosis, di samping pemeriksaan secara laboratorium atau pemeriksaan secara klinis, dapat digunakan pula pemeriksaan dengan teknik nuklir.

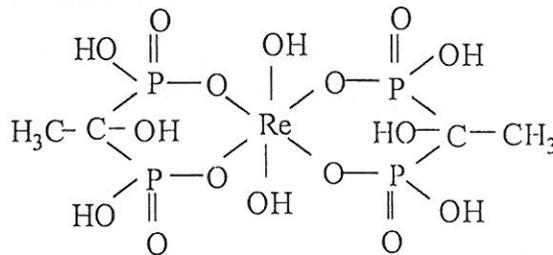
Partikel  $\beta$  mempunyai *relative biological effectiveness* (RBE) yang tinggi, karena *linear energy transfer* (LET) tinggi, sedangkan pemancar sinar  $\gamma$  mempunyai LET yang lebih rendah. LET adalah jumlah energi yang didepositkan per satuan jejak. Partikel  $\beta$  mempunyai daya tembus yang lemah sehingga tidak merusak daerah sekelilingnya.

### Renium 186/188

Renium-186 ( $^{186}\text{Re}$ ) mempunyai energi (E) maksimum 1,07 MeV (92 %),  $E_\gamma$  137 keV (9% ) dan umur paro 89,3 jam.  $^{186}\text{Re}$  dapat dibuat dengan mengiradiasi logam renium  $^{185}\text{Re}$  dalam reaktor selama 3-4 hari [6,7]. Setelah diiradiasi, target diproses secara kimia, dengan melarutkan dalam  $\text{H}_2\text{O}_2$  30 % berlebih untuk mengoksidasi logam Re. Larutan dikeringkan dengan distilasi vakum untuk menghilangkan peroksida. Residu dilarutkan dengan larutan normal salin untuk membentuk Re-perenat.

Cara lain untuk melarutkan target yang sudah diiradiasi adalah dengan asam nitrat. Logam  $^{186}\text{Re}$  dilarutkan dalam larutan  $\text{HNO}_3$  pekat, kemudian kelebihan  $\text{HNO}_3$  diuapkan sampai kering hingga yang tertinggal residu dalam bentuk senyawa  $\text{Re}(\text{NO}_3)_3$ . Residu ini dilarutkan dalam larutan  $\text{NH}_4\text{OH}$  25 % lalu kelebihan  $\text{NH}_4\text{OH}$  diuapkan sampai kering. Residu yang tertinggal berada dalam bentuk amonium perenat, kemudian dilarutkan dalam larutan  $\text{NaOH}$  5 N. Selanjutnya radiorenium diekstraksi dengan metiletiketone (MEK), kemudian diuapkan dan residu dilarutkan dalam normal salin. Kemurnian radiokimia ditentukan dengan kromatografi lapisan tipis (TLC) [8].

$^{188}\text{Re}$  mempunyai  $E_\beta$  2,116 MeV (79%), 1,96 MeV (20%), 1,90 MeV (1 % ) dan  $E_\gamma$  155 keV (15 %), dengan umur paro 17 jam.  $^{188}\text{Re}$  yang bebas pengemban dibuat dari peluruhan wolfram-186 ( $^{186}\text{W}$ ) [8].



Gambar 1. Struktur molekul Re-HEDP

Menggunakan kompleks  $^{188/186}\text{Re-HEDP}$  dengan dosis 30-35 mCi sudah cukup untuk menghilangkan rasa nyeri pada sumsum tulang tanpa mengalami keracunan yang berarti. Perbandingan dosis pada tumor dan sumsum tulang adalah 15 : 1 sampai 22 : 1. Perbandingan ini lebih besar dari  $^{89}\text{SrCl}_2$  seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1.

### *Samarium -153*

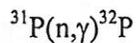
Samarium-153 ( $^{153}\text{Sm}$ ) memancarkan sinar  $\beta$  dengan energi 640 keV (30%), 710 keV (50%) dan energi maksimum 810 keV (20%), E rata-rata 230 keV. Energi  $\gamma$  463 keV, 103,2 keV (28%) dengan umur paro 1,9 hari atau 46,27 jam. Energi  $\gamma$  103,2 keV dapat digunakan untuk pencitraan. Energi  $\beta$  dari  $^{153}\text{Sm}$  dapat menembus jaringan lunak kira-kira 0,6 mm [9,10].

Radiosamarium-153 dibuat dengan mengiradiasi sasaran  $^{152}\text{Sm}$ -oksida dengan neutron termal. Melalui reaksi inti (n, $\gamma$ ) dalam reaktor nuklir, terbentuk  $^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ . Senyawa ini kemudian dilarutkan dalam HCl encer yang akan membentuk  $^{153}\text{SmCl}_3$ . Senyawa yang dihasilkan dapat digunakan untuk membuat senyawa bertanda untuk keperluan terapi. Samarium-153 dapat membentuk kompleks dengan EDTMP menjadi samarium-153 etilen diamin tetra metilen fosfonat ( $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ) dengan perbandingan logam : ligan 1:1. EDTMP dapat disintesis melalui reaksi kondensasi

%) baik, 16 orang (25 %) sedang dan 7 orang (11%) jelek (tidak ada respons), untuk pasien kanker payudara 16 orang (62 %) baik, 8 orang (31 %) sedang dan dua orang (8%) jelek.

#### Fosfor -32

Fosfor-32 ( $^{32}\text{P}$ ) memancarkan energi  $\beta$  dengan energi maksimum 1,71 MeV, E rata-rata 0,70 MeV dengan daya tembus pada jaringan lunak 3 mm. Umur paro fisika 14,3 hari dan bebas dari energi  $\gamma$ .  $^{32}\text{P}$  dapat diproduksi dari reaksi  $n, \gamma$  dalam reaktor sebagai berikut:



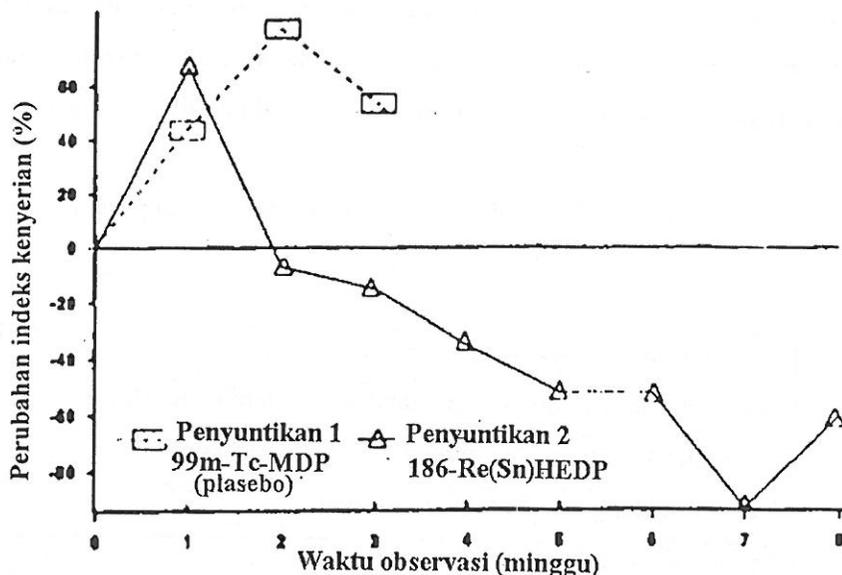
Dengan metode ini isotop fosfor-32 yang diperoleh mengandung isotop fosfor-31. Untuk memperoleh  $^{32}\text{P}$  dengan aktivitas jenis yang tinggi harus dibuat dari  $^{32}\text{S}$ . Fosfor-32 diberikan pada pasien secara oral atau dilakukan penyuntikan intravena dalam bentuk larutan  $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ ,  $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ . Fosfor dalam bentuk garam fosfat mempunyai tingkat oksidasi +5. Dalam kedokteran nuklir,  $^{32}\text{P}$  digunakan untuk terapi mengurangi rasa nyeri (paliatif) pada tulang yang disebabkan oleh osteoblastik metastasis. Isotop  $^{32}\text{P}$  ini dapat terakumulasi di tulang sampai 90 %.

Berdasarkan uraian tentang radionuklida dan radiofarmaka yang digunakan untuk terapi paliatif dapat dilihat keunggulan dan kelemahan masing-masing seperti yang dicantumkan dalam Tabel 1.

dipantau secara langsung. Umur paro dari radionuklida tersebut ada yang pendek (cukup untuk keperluan terapi) dan ada yang lebih panjang seperti  $^{153}\text{Sm}$  dan  $^{89}\text{Sr}$ . Untuk terapi paliatif, radionuklida dengan umur paro pendek dapat digunakan dengan dosis yang lebih besar, lagi pula untuk mengatasi limbah radioaktifnya lebih mudah.  $^{89}\text{Sr}$  dan  $^{32}\text{P}$  digunakan masing-masing dalam bentuk  $\text{SrCl}_2$  dan senyawa fosfat. Preparasi senyawa dalam bentuk garam lebih mudah dibandingkan dengan senyawa kompleks renium dan samarium. Untuk preparasi ligan dan senyawa kompleks, di samping rumit, dibutuhkan pula waktu yang lebih lama dan biaya yang lebih mahal. Radiofosfor-32 adalah radionuklida yang paling sederhana dan paling murah untuk obat terapi paliatif, tetapi mempunyai efek toksik yang paling tinggi.  $^{32}\text{P}$  mengakibatkan *myelosuppressive* [10,13,16,17] yaitu terganggunya aktivitas sumsum tulang sehingga menyebabkan penurunan sel darah merah, sel darah putih dan trombosit. Energi yang berbeda akan memberikan daya tembus yang berbeda pula pada jaringan seperti yang tertera pada Tabel 1.

Mekanisme lokalisasi radiofarmaka pada organ tertentu oleh Samson dibagi dalam sepuluh kategori antara lain penahanan dengan kapiler (*capillary trapping*), penukar ion (*ion exchange*), mekanisme transpor (*transport mechanism*), dan mekanisme imunologi (*immunology mechanism*). Untuk ion strontium-89 dan fosfat-32 kemungkinan mekanismenya adalah penukar ion. Terjadi difusi melewati lapisan membran sel dan terjadi pertukaran ion, terutama untuk elektrolit sederhana seperti  $\text{Ca}^{+2}$  dan  $\text{Sr}^{+2}$  dan ion fosfat. Mekanisme lokalisasi pada tumor,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dan  $^{188/186}\text{Re}$ -HEDP kemungkinan termasuk dalam kategori *pinocytosis*. Mekanisme *pinocytosis* adalah suatu peristiwa di mana makro molekul dari senyawa-senyawa yang larut berusaha masuk ke dalam sel bila keadaan membran sel tersebut tidak normal untuk senyawa tersebut. Hidroksi apatit yang ada pada tulang akan menyerap senyawa-senyawa ini, sehingga *pinocytosis* meningkat, maka lokalisasi radiofarmaka di dalam tumor meningkat pula.

tajam mulai minggu ke dua sampai minggu ke tujuh, namun akan naik lagi bila tidak diikuti dengan penyuntikan ke dua.



Gambar 3. Perubahan indeks nyeri setelah diberi suntikan radionuklida renium 186.

Respons terhadap penyuntikan  $^{89}\text{Sr}$  berkisar antara 3-12 bulan, dan rata-rata selama enam bulan. Setelah penyuntikan, terjadi penurunan *haematological* pada pasien, namun tidak membutuhkan transfusi darah. Jumlah sel darah putih dan trombosit agak menurun setelah satu bulan. Setelah tiga bulan, penurunan sel darah putih naik menjadi sekitar 15 % dan penurunan jumlah trombosit naik menjadi kira-kira 25 %, kemudian keduanya cenderung menaik kembali. Pemulihan *haematological* ini biasanya membutuhkan waktu selama enam bulan [1].

Hasil dari terapi paliatif dapat dibagi menjadi 3 tingkat yaitu baik, sedang dan jelek (tidak ada respon). Dikatakan tingkat baik bila terdapat kenaikan dari status

Tabel 3: Nilai tingkat kenyerian

Tingkat	Nilai	Frekuensi kenyerian
Ringan	1	Kadang-kadang
Sedang	2	Sering
Berat	3	Terus menerus

Cara menentukan nilai untuk evaluasi analgesik

0 (nol) : tanpa analgesik

1 : kadang-kadang menggunakan obat analgesik tanpa mengandung narkotik

2 : secara reguler menggunakan obat analgesik tanpa mengandung narkotik

3 : kadang-kadang menggunakan obat analgesik yang mengandung narkotik

4 : secara reguler menggunakan obat analgesik tanpa mengandung narkotik

Evaluasi setelah terapi (*post therapy evaluation*) meliputi :

- Pemantauan jumlah sel darah merah, darah putih dan trombosit dilakukan setelah satu, dua dan enam bulan.
- Pemeriksaan serum tumor dilakukan enam bulan sekali
- Evaluasi kenyerian

## KESIMPULAN

Radionuklida yang digunakan untuk paliatif adalah radionuklida pemancar  $\beta$  seperti  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186/188}\text{Re}$  dan  $^{153}\text{Sm}$ . Penggunaan radiofarmaka dengan radionuklida pemancar  $\beta$  untuk paliatif dari kanker tulang metastasis sangat efektif untuk meredakan rasa nyeri yang hebat sehingga dapat mempertahankan kualitas / fungsi hidup. Di samping untuk terapi paliatif, radiofarmaka ini dapat mengurangi kecepatan penyebaran kanker metastasis, bahkan menghancurkan sel kanker yang sudah ada,

5. KOTHARI, K., PILLAI, MRA., UNNI, P.R., MATHAKAR, A.R., Preparation of  $^{186}\text{Re}$  complexes of dimercaptosuccinic acid and hydroxy ethylidene diphosphonate, "Modern trend in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy", IAEA-TECDOC 1029, International Atomic Energy Agency (1998) 539.
6. DEUTSCH, E., LIBSON, K., AND VANDERHEYDEN, J.L., The inorganic chemistry of technetium and rhenium as relevant to nuclear medicine, "Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine", vol 3, Raven Press, New York, (1990) 13 – 22.
7. KODINA, G., TULSKAYA., GUREEV, E., BRODSKAYA, G., GAPUROVA, O., AND DROSDOVSKY, B., Production and investigation of rhenium-188, "Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear medicine", Nicolini, M., Bandoli, G., Mazzi, U., editors, vol 3, Raven Press., New York (1990) 635-642.
8. WAN-YU-LIN., CHIH PHOON-LIN., Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate. A new generator produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases . Eur. J. Nucl Med, 24 (1997) 590.
9. BAYOUTH, J.E., MACEY, D.J., KASI, L.P., AND FOSELLA, F.V., Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP. Administered for bone pain due to skeletal metastases. J.Nucl. Med, 35 (1994) 63.
10. EARY, J.F., Samarium-153-EDTMP. Biodistribution and dosimetry estimation. J.Nucl.Med 34 (7) (1993) 1031.
11. SILBERTEIN,E.B., AND TAYLOR, A.T., Society of Nuclear Medicine. Prosedure Guidline for Bone Pain Treatment, Non Publish (2001).
12. BLOWER, P.J., at al., Pentavalen rhenium-188 dimercaptosuccinic acid for targetted radiotherapy. Synthesis and preliminary animal and human studies. Eur. J. Nucl Med, 25 (6) (1998).