



PENGEMBANGAN RADIOFARMAKA TERLABEL LU-177 SEBAGAI AGEN RADIOTERAPI UNTUK PENGOBATAN METASTASIS TULANG : REVIEW

Magfirah Abdullah¹, Faradiba², Nurmaya Effendi³

^{1,2}Program Studi Magister Farmasi, Program Pascasarjana, Universitas Muslim Indonesia

³Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia

magfirahabdullah@gmail.com¹, faradiba.faradiba@umi.ac.id², nurmaya.effendi@umi.ac.id³

Abstrak

Salah satu dari penyebab dari tingginya angka kematian akibat kanker adalah karena sulitnya diagnosa dini, sehingga pada stadium lanjut kanker telah bermetastasis ke organ-organ lainnya. Hal ini menyebabkan kanker semakin sulit untuk diobati. Metastasis dapat terjadi ketika sel-sel melepaskan diri dari tumor kanker dan melalui aliran darah atau melalui pembuluh getah bening menyebar ke bagian lain dari tubuh. Salah satu agen diagnosis dan terapi yang banyak dikembangkan untuk metastasis termasuk pada metastasis tulang adalah Lu-177. Radionuklida ini semakin banyak dikembangkan dalam berbagai kasus kanker yang telah bermetastasis terutama pada kanker yang bermula dari neuroendokrin dan kanker prostat. Salah satu keunggulan dari radionuklida ini adalah memiliki efek toksisitas yang relatif rendah. Dibandingkan dengan kemoterapi tradisional, terapi dengan menggunakan radionuklida ini hanya akan menimbulkan sedikit kerusakan pada jaringan yang sehat. Ulasan artikel ini akan meninjau beberapa artikel yang terkait dengan penelitian terhadap Lu-177 sebagai agen terapi metastasis tulang, dan diharapkan dapat menjadi referensi serta menambah informasi terkait pengembangan radionuklida tersebut.

Kata Kunci: kanker, metastasis tulang, Lu-177, kedokteran nuklir, agen radioterapi.

Abstract

One of the causes of the high mortality rate from cancer is the difficulty of early detection, which results in cancer already metastasizing to other organs at an advanced stage. This condition makes cancer more challenging to treat. Metastasis occurs when cancer cells separate from the primary tumor and spread to other body parts via the lymphatic or circulatory system. One of the diagnostic and therapeutic agents extensively developed for metastasis, including bone metastases, is Lu-177. This radionuclide is increasingly being developed for various metastatic cancer cases, particularly those originating from neuroendocrine tumors and prostate cancer. One of the advantages of this radionuclide is its relatively low toxicity. Compared to traditional chemotherapy, radionuclide therapy tends to cause minimal damage to surrounding tissues. This article reviews previous studies related to Lu-177 as a therapeutic agent for bone metastases, aiming to serve as a reference and provide additional insights into the development of this radionuclide.

Keywords: cancer, bone metastases, Lu-177, nuclear medicine, radiotherapy agent.

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

✉Corresponding author :

Address : Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia

Email : nurmaya.effendi@umi.ac.id

Phone : 081219979719

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Jumlah kasus kanker secara global diperkirakan akan mencapai 28,4 juta pada tahun 2040, yang berarti menunjukkan peningkatan sebesar 47% dari tahun 2020 (Niu *et al.*, 2024). Berdasarkan perubahan demografi, peningkatan ini diperkirakan akan lebih tinggi pada negara-negara berkembang (64-95%) dibandingkan negara-negara maju (32-56), ini berarti Indonesia menjadi salah satu negara yang kemungkinan besar akan mengalami peningkatan kasus kanker.

Pada umumnya, penyebab dari tingginya angka kematian akibat kanker, salah satunya disebabkan karena sulitnya diagnosa dini, sehingga pada stadium lanjut kanker telah bermetastasis ke organ-organ lainnya (Effendi *et al.*, 2023). Hal ini menyebabkan kanker semakin sulit untuk diobati.

Metastasis merupakan penyebaran sel kanker dari bagian tubuh utama saat kanker itu dimulai ke bagian atau organ lain yang ada di tubuh tersebut. Metastasis dapat terjadi ketika sel-sel kanker mulai melepaskan diri dari tumor kanker lalu melalui aliran darah maupun pembuluh getah bening dan akhirnya menyebar ke bagian lain dari tubuh (Dewi D dan Wiratnaya G, 2019).

Organ-organ yang sering kali menjadi target sel kanker bermetastasis adalah tulang, getah bening, paru, hati dan otak (Dewi D dan Wiratnaya G, 2019). Metastasis menjadi salah satu penyumbang utama morbiditas dan mortalitas terkait kanker (Pravita dan Cahyanur, 2024).

Tulang menjadi salah satu tempat metastasis dikarenakan banyaknya reseptor faktor pertumbuhan yang diproduksi di tulang (Effendi *et al.*, 2023). Metastasis tulang yang paling tinggi terjadi pada kanker payudara atau prostat, lalu diikuti oleh kanker tiroid, ginjal, dan paru-paru (Choi, 2018).

Metastasis tulang terjadi pada >1,5 juta pasien kanker di seluruh dunia (Clézardin *et al.*, 2021). Metastasis tulang berhubungan dengan nyeri yang bisa dirasakan terus menerus atau bisa lebih parah daripada itu (Murray dan Du, 2021). Metastasis tulang berdampak buruk pada kualitas dan kelangsungan hidup (D'Oronzo *et al.*, 2019).

Saat ini, terapi menggunakan radiofarmaka sedang banyak dikembangkan untuk terapi penyakit kanker, dikarenakan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan terapi konvensional. Keunggulan lain dari penggunaan radiofarmaka yaitu selain dapat digunakan untuk terapi, juga

dapat digunakan sebagai agen diagnostik, sehingga dapat digunakan untuk deteksi dini yang sangat diperlukan dalam mencegah terjadinya metastasis termasuk pada metastasis tulang (Papandrianos *et al.*, 2020).

Radiofarmaka melibatkan pengiriman radionuklida yang akurat ke sel target menggunakan pembawa molekul yang berukuran kecil (*small molecules*), peptida, ataupun antibodi (Zhang *et al.*, 2025). Diagnosa menggunakan radiofarmaka sering kali dilakukan dengan pencitraan menggunakan PET, SPECT, maupun skintigrafi (Dhoundiyal *et al.*, 2024).

Salah satu agen diagnosis dan terapi yang banyak dikembangkan untuk metastasis termasuk pada metastasis tulang adalah Lu-177. Radionuklida ini semakin banyak dikembangkan dalam berbagai kasus kanker yang telah bermetastasis terutama pada kanker yang bermula dari neuroendokrin dan kanker prostat (Li *et al.*, 2024). Salah satu keunggulan dari radionuklida ini adalah memiliki efek toksisitas yang relatif rendah (Sartor *et al.*, 2021). Dibandingkan dengan kemoterapi tradisional, terapi dengan menggunakan radionuklida ini hanya akan menimbulkan sedikit kerusakan pada jaringan yang sehat (George dan Samuel, 2023).

Dalam ulasan artikel ini, penulis akan mengumpulkan beberapa artikel yang membahas tentang penelitian yang menggunakan radionuklida Lu-177 untuk terapi kanker yang telah bermetastasis terutama pada tulang, artikel ini diharapkan dapat memberikan informasi yang diperlukan untuk penelitian lebih lanjut mengenai radionuklida Lu-177.

METODE

Metode pencarian jurnal diambil melalui Google Scholar, Pubmed, MDPI, ScienceDirect, dan lain-lain dengan menggunakan kata kunci Kanker (*cancer*), metastasis tulang (*bone metastases*), radiofarmaka (*radiopharmaceuticals*), radionuklida (*radionuclides*) dan Lu-177.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Lu-177 merupakan radioisotop yang semakin populer sebagai agen terapeutik untuk mengobati berbagai kondisi, termasuk pada tumor neuroendokrin dan kanker prostat yang telah bermetastasis (George dan Samuel, 2023). Lutetium-177 adalah radionuklida logam yang

termasuk dalam golongan Lantanida (Kambali, 2018).

Lutetium-177 (^{177}Lu) memancarkan partikel beta dengan waktu paruh 6,65 hari. Karena pancaran partikel beta sehingga Lu-177 dapat digunakan untuk keperluan terapi ditambah sinar gamma sehingga dapat diaplikasikan juga untuk kebutuhan diagnosa dengan kamera SPECT. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ^{177}Lu dapat memberikan efek terapeutik yang positif terhadap berbagai jenis kanker padat seperti kanker prostat, tumor neuroendokrin, kanker payudara dan beberapa tumor lainnya (Kambali, 2018).

Bifosfonat Berlabel Lu-177

Pada artikel yang berjudul *^{177}Lu -labelled macrocyclic bisphosphonates for targeting bone metastasis in cancer treatment*, peneliti melakukan penelitian terhadap obat bifosfonat yang dilabel Lu-177 untuk terapi metastasis tulang. Secara umum, obat-obat bifosfonat sering kali digunakan untuk mengurangi rasa nyeri termasuk pada penderita kanker yang telah bermetastasis ke tulang. Obat bifosfonat yang dilabel dengan Lu-177 diharapkan dapat berhasil menargetkan tulang, sehingga dapat memberikan efek terapi dan mengurangi rasa nyeri pasien.

Pada penelitian tersebut, obat-obat bifosfonat yang diujikan adalah yang telah dilabel dengan Lu-177, antara lain : [^{177}Lu]BPAMD, [^{177}Lu]BPAPD, [^{177}Lu] sitrat, [^{177}Lu]DO2A(P^{BP})₂, [^{177}Lu]BPPED, [^{177}Lu]NO2APBP dan [^{177}Lu]DOTA(M^{BP})₂. Dari hasil penelitian yang dilakukan, ditemukan bahwa pada semua yang diujikan memiliki akumulasi yang tinggi di tulang, tetapi yang paling baik adalah [^{177}Lu]BPAMD, sehingga dikatakan oleh peneliti sebagai agen penergetan tulang yang paling potensial diantara yang lainnya (Bergmann *et al.*, 2016).

^{177}Lu -DOTA-IBA

Terdapat beberapa penelitian lain yang menggunakan obat bifosfonat yang dilabel dengan Lu-177 pada terapi metastasis tulang, salah satunya adalah Ibandronic acid (IBA), pada artikel yang berjudul *Lutetium-177-Labeled DOTA-Ibandronate: A Novel Radiopharmaceutical For Targeted Treatment of Bone Metastases*. Pada penelitian tersebut, ^{177}Lu -DOTA-IBA berhasil disintesis dengan kemurnian 98%, lalu dilakukan terapi pada 3 pasien dan terjadi penurunan rasa nyeri setelah 3 hari pertama, penelitian dilakukan

selama 2 bulan dan tidak ditemukan efek samping yang toksik selama penelitian (Wang *et al.*, 2023).

Selain itu, terdapat penelitian lain yang menguji ^{177}Lu -DOTA-IBA yaitu pada artikel yang berjudul *Biodistribution and Dosimetry of ^{177}Lu -DOTA-IBA for Therapy of Bone Metastases*, pada penelitian tersebut dilakukan uji biodistribusi dan dosimetri. Pengujian yang dilakukan melibatkan 5 pasien, dimana 3 pasien mengalami metastasis tulang dari kanker paru-paru dan dua di antaranya dari kanker payudara. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan ^{177}Lu -DOTA-IBA dengan dosis 1,11 GBq memiliki biodistribusi yang baik dengan penyerapan dan waktu tinggal yang tinggi pada tulang. Serta berada pada dosis yang aman untuk digunakan. Peneliti mengatakan bahwa ^{177}Lu -DOTA-IBA memiliki potensi yang menjanjikan untuk dikembangkan dalam terapi metastasis tulang (Li *et al.*, 2024).

^{177}Lu -EDTMP

Terdapat artikel yang meneliti potensi ^{177}Lu -EDTMP sebagai agen untuk terapi kanker yang telah bermetastasis di tulang, pada artikel yang berjudul *^{177}Lu -EDTMP for Treatment of Bone Pain in Patients with Disseminated Skeletal Metastases*. Pada artikel ini, peneliti melakukan pengujian terhadap ^{177}Lu -EDTMP. Penelitian dilakukan pada sepuluh pasien yang terdiri dari tujuh pria dan tiga wanita.

Pasien berusia antara 52 - 78 tahun, terdapat empat pasien kanker paru-paru, tiga kanker prostat, dua kanker payudara dan satu kanker esofagus. Enam dari sepuluh pasien tersebut telah melakukan pengobatan menggunakan radionuklida sebelumnya (empat pasien dengan ^{153}Sm -EDTMP dan dua pasien dengan ^{32}P -ortofosfat).

Terapi dilakukan dengan memberikan suntikan intravena, lalu dilakukan pemeriksaan pada awal pemberian, kemudian dicek secara berkala pada minggu ke-4, ke-8, dan ke-12 setelah pemberian. Setelah penelitian berakhir, didapatkan hasil bahwa selama 12 minggu terapi dilakukan, terdapat penurunan rasa nyeri yang dirasakan oleh para pasien. Disebutkan pula pada semua pasien yang mengkonsumsi analgesik sebelum terapi, melakukan pengurangan atau bahkan penghentian total terhadap penggunaan analgesik dalam waktu 4 minggu (Shinto *et al.*, 2014).

Selain itu, pada penelitian lain dalam artikel yang berjudul *Efficacy and safety of ^{177}Lu -EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate*

cancer menunjukkan bahwa ^{177}Lu -EDTMP merupakan pengobatan yang efektif dan aman untuk mengatasi nyeri tulang metastasis pada pasien kanker prostat atau payudara dan menunjukkan bahwa dosis serendah 1.295 MBq (35 mCi) sudah cukup untuk mengatasi nyeri tulang. Adapun persentase pasien yang menunjukkan pengurangan nyeri awal relatif lebih sedikit ketika dosis yang lebih rendah diberikan dibandingkan ketika dosis yang lebih tinggi (2.590 MBq [70 mCi]) (Yuan *et al.*, 2013).

Sehingga, dari kedua artikel tersebut dapat kita ketahui bahwa ^{177}Lu -EDTMP ini memiliki potensi yang sangat besar untuk terus dikembangkan dalam pengobatan terhadap kanker yang telah bermetastasis di organ-organ lainnya, termasuk metastasis pada tulang.

^{177}Lu -DOTA-ZOL

Dalam artikel yang berjudul “*Evaluation Of Safety And Dosimetry Of ^{177}Lu -DOTA-ZOL For Therapy Of Bone Metastases*”, menjelaskan bahwa perawatan paliatif terhadap metastasis tulang dengan menggunakan bifosfonat radiolabel adalah salah satu pengobatan terkenal yang terbukti aman dan efektif. Salah satu radiofarmasi terapeutik untuk metastasis tulang yang baru dikembangkan adalah asam ^{177}Lu -DOTA-zoledronat (^{177}Lu -DOTA-ZOL).

Metode yang digunakan pada penelitian dalam jurnal ini yaitu dengan menggunakan pencitraan SPEC/CT dan pengambilan sampel darah untuk mengevaluasi keamanan dan dosis terapi terhadap radionuklida yang digunakan. Penelitian ini dilakukan terhadap sembilan pasien metastasis tulang eksklusif dari metastasis kanker prostat berusia 57-82 tahun, yang diberikan 5,780 - 6,329 MBq ^{177}Lu -DOTA-ZOL.

Hasil penelitian menunjukkan radionuklida yang diteliti memiliki penyerapan yang cepat dan retensi yang tinggi pada lesi tulang, serta pembersihan yang cepat dari aliran darah pada semua pasien. Dari hasil tersebut, peneliti menyimpulkan bahwa ^{177}Lu -DOTA-ZOL aman dan memiliki indeks terapeutik yang lebih baik dibandingkan dengan radiofarmasi lain yang digunakan dalam pengobatan osteoblastik. Namun, dosis yang digunakan harus dipertimbangkan untuk menghindari hematotoksitas parah pada masing-masing pasien (Fernández *et al.*, 2021).

SIMPULAN

Penggunaan radionuklida sebagai agen terapi untuk kanker yang telah bermetastasis sedang banyak dikembangkan, salah satunya dengan menggunakan Lu-177 untuk terapi metastasis tulang, meski masih memerlukan penelitian lebih lanjut lagi agar dapat membuktikan keamanan dan keefektifan dari radionuklida tersebut. Penulis mengharapkan semakin banyak peneliti yang berkontribusi dalam pengembangan penelitian radionuklida, sehingga diagnosa dan terapi terhadap kanker bisa semakin mudah dilakukan di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Bergmann, R., Meckel, M., Kubíček, V., Pietzsch, J., Steinbach, J., Hermann, P., Rösch, F. (2016). ^{177}Lu -labelled macrocyclic bisphosphonates for targeting bone metastasis in cancer treatment. *EJNMMI Research*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13550-016-0161-3>
- Choi, J. Y. (2018). Treatment of Bone Metastasis with Bone-Targeting Radiopharmaceuticals. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 52(3), 200–207. <https://doi.org/10.1007/s13139-017-0509-2>
- Clézardin, P., Coleman, R., Puppò, M., Ottewill, P., Bonnelye, E., Paycha, F., Confavreux, C. B., & Holen, I. (2021). Bone Metastasis: Mechanisms, Therapies, and Biomarkers. *Physiological Reviews*, 101(3), 797–855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>
- D’Oronzo, S., Coleman, R., Brown, J., & Silvestris, F. (2019). Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Update on bone metastasis management. *Journal of Bone Oncology*, 15(November 2018), 100205.
- Dewi D, Wiratnaya G, S. G. (2019). Prevalensi Metastatic Bone Disease (MBD) Berdasarkan Umur, Lokasi dan Tumor Primer Di RSUP Sanglah/FK UNUD Periode 2013-2017. *Directory Of Open Access Journals*, 8(No. 8).
- Dhondiyaal, S., Srivastava, S., Kumar, S., Singh, G., Ashique, S., Pal, R., Mishra, N., & Taghizadeh-Hesary, F. (2024). Radiopharmaceuticals: navigating the frontier of precision medicine and therapeutic

- innovation. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01627-0>
- Effendi Nurmaya, Faradiba, Suhaenah Asriani, Ritawidya Rien, Rusdi, Yuliana Dewi. (2023). *Monograf Sintesis Peptida Target Ganda Sebagai Kandidat Agen Diagnosa Kanker dan Metastasis Tulang*. Penerbit NEM.
- Fernández, R., Eppard, E., Lehnert, W., Jiménez-Franco, L. D., Soza-Ried, C., Ceballos, M., Ribbeck, J., Kluge, A., Rösch, F., Meckel, M., Zhernosekov, K., Kramer, V., & Amaral, H. (2021). Evaluation of safety and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-DOTA-ZOL for therapy of bone metastases. *Journal of Nuclear Medicine*, 62(8), 1126–1132. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.255851>
- George, S. C., & Samuel, E. J. J. (2023). Developments in ¹⁷⁷Lu-based radiopharmaceutical therapy and dosimetry. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1218670>
- Kambali, I. (2018). Production of Lu-177 Radionuclide using Deuteron Beams: Comparison between (d,n) and (d,p) Nuclear Reactions. *Journal of Physics: Conference Series*, 1120. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1120/1/012011>
- Li, H., Pei, W., Yang, X., Qu, G., Hua, Q., Liu, L., Wang, Y., Xu, T., & Chen, Y. (2024). Biodistribution and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-DOTA-IBA for therapy of bone metastases. *EJNMMI Research*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13550-024-01094-6>
- Murray, I., & Du, Y. (2021). Systemic Radiotherapy of Bone Metastases With Radionuclides. *Clinical Oncology*, 33(2), 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.11.028>
- Niu, T., Fan, M., Lin, B., Gao, F., Tan, B., & Du, X. (2024). Current clinical application of lutetium-177 in solid tumors (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 27(5), 1–11. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12514>
- Papandrianos, N., Papageorgiou, E., Anagnostis, A., & Papageorgiou, K. (2020). Bone metastasis classification using whole body images from prostate cancer patients based on convolutional neural networks application. *PLoS ONE*, 15(8), 1–28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237213>
- Pravita, A., & Cahyanur, R. (2024). *The Role of Biphosphonate and Denosumab in Bone Metastasis. 1*, 382–387.
- Sartor, O., de Bono, J., Chi, K. N., Fizazi, K., Herrmann, K., Rahbar, K., Tagawa, S. T., Nordquist, L. T., Vaishampayan, N., El-Haddad, G., Park, C. H., Beer, T. M., Armour, A., Pérez-Contreras, W. J., DeSilvio, M., Kpamegan, E., Gericke, G., Messmann, R. A., Morris, M. J., & Krause, B. J. (2021). Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(12), 1091–1103. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107322>
- Shinto, A. S., Shibu, D., Kamaleshwaran, K. K., Das, T., Chakraborty, S., Banerjee, S., Thirumalaisamy, P., Das, P., & Veersekhar, G. (2014). ¹⁷⁷Lu-EDTMP for treatment of bone pain in patients with disseminated skeletal metastases. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 42(1), 55–61. <https://doi.org/10.2967/jnmt.113.132266>
- Wang, Qixin & Yang, Jian & Wang, Yingwei & Liu, Hanxiang & Feng, Yue & Qiu, Lin & Chen, Y. (2023). Lutetium177-Labeled DOTA-Ibandronate: A Novel Radiopharmaceutical for Targeted Treatment of Bone Metastases. *Molecular Pharmaceutics*, 20.
- Yuan, J., Liu, C., Liu, X., Wang, Y., Kuai, D., Zhang, G., & Zaknun, J. J. (2013). Efficacy and safety of ¹⁷⁷Lu-EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: A phase II study. *Clinical Nuclear Medicine*, 38(2), 88–92. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318279b f4d>
- Zhang, S., Wang, X., Gao, X., Chen, X., Li, L., Li, G., Liu, C., Miao, Y., Wang, R., & Hu, K. (2025). Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02041-6>