

DOSIMETRI PASIEN-SPEKIFIK TERAPI LUTETIUM-177 PADA KANKER PAYUDARA: *SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW*

Hanna Azmi Fathin^{1*}, Ari Bangkit Sanjaya Uumbu², Rizki Sidik³

^{1,2,3}Program Studi Fisika, Fakultas Sains dan Teknik, Universitas Nusa Cendana. Indonesia

*Corresponding Author: hanna.fathin@staf.undana.ac.id

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mensintesis bukti ilmiah tentang strategi optimasi protokol dosimetri pasien-spesifik pada terapi radionuklida ^{177}Lu . Penelitian juga memberi rekomendasi protokol yang akurat. Metode yang digunakan yaitu *systematic literature review* (SLR) mengikuti protokol PRISMA. Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed, Scopus, dan Google Scholar dengan kata kunci "Lutetium-177", "dosimetry", "PSMA", "HER2", dan "protocol optimization" untuk periode 2015-2026. Kriteria inklusi meliputi artikel original, review, dan pedoman klinis tentang dosimetri ^{177}Lu . Hasil review menunjukkan bahwa simplifikasi protokol menggunakan single-time-point SPECT pada 168 jam pasca injeksi memberikan estimasi dosis serap (terutama untuk lesi) dengan ketidakpastian 20%, sementara dua time point (24 dan 168 jam) menurunkan ketidakpastian menjadi 13%. Variabilitas antar parameter dalam satu workflow dosimetri mencapai 84%, hal ini menekankan perlunya sebuah standardisasi. Dosis serap organ at risk: ginjal berkisar 0,35-1,42 mGy/MBq, hati 0,03-1,07 mGy/MBq, dan sumsum tulang 0,005-0,15 mGy/MBq. Kontribusi penelitian ini terhadap pengembangan ilmu pengetahuan di bidang fisika medis dan kedokteran nuklir adalah tersusunnya rekomendasi protokol dosimetri ^{177}Lu yang praktis, akurat, dan terstandardisasi untuk institusi pendidikan dan pelayanan kesehatan di Indonesia. Disimpulkan bahwa optimasi protokol dosimetri memerlukan standardisasi metode akuisisi SPECT/CT, kalibrasi kamera gamma, dan koreksi partial volume, dengan protokol simplifikasi satu atau dua time point layak untuk implementasi klinis rutin.

Kata Kunci: ^{177}Lu , dosimetri pasien-spesifik, optimasi protocol, single-time-point dosimetry, terapi radionuklida target

ABSTRACT

This study aims to synthesize scientific evidence regarding optimization strategies for patient-specific dosimetry protocols in ^{177}Lu radionuclide therapy and to provide accurate protocol recommendations. A systematic literature review (SLR) was conducted following the PRISMA guidelines. Literature searches were performed in PubMed, Scopus, and Google Scholar databases using the keywords "Lutetium-177", "dosimetry", "PSMA", "HER2", and "protocol optimization" for the period from 2015 to 2026. Inclusion criteria comprised original articles, reviews, and clinical guidelines discussing ^{177}Lu dosimetry. The results demonstrate that protocol simplification using single-time-point SPECT at 168 hours post-injection provides lesion absorbed dose estimates with 20% uncertainty, whereas two time points (24 and 168 hours) reduce the uncertainty to 13%. Inter-parameter variability within a single dosimetry workflow reaches 84%, emphasizing the necessity for standardization. Absorbed doses for organs at risk range from 0.35–1.42 mGy/MBq for the kidneys, 0.03–1.07 mGy/MBq for the liver, and 0.005–0.15 mGy/MBq for the bone marrow. The contribution of this research to the advancement of knowledge in medical physics and nuclear medicine is the formulation of practical, accurate, and standardized ^{177}Lu dosimetry protocol

recommendations applicable to educational institutions and healthcare services in Indonesia. In conclusion, dosimetry protocol optimization requires standardization of SPECT/CT acquisition methods, gamma camera calibration, and partial volume correction, with simplified one or two time point protocols being feasible for routine clinical implementation.

Keywords: *¹⁷⁷Lu; patient-specific dosimetry; protocol optimization; single-time-point dosimetry; targeted radionuclide therapy*

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyebab kematian utama pada wanita di dunia (Ferlay et al., 2024). Di Indonesia kanker ini menjadi jenis kanker paling umum dengan persentase 18,6% dari seluruh kasus kanker (Globocan, 2024). Angka penderita kanker payudara metastatik masih tinggi (Giugliano et al., 2025). Salah satu subtype paling sulit ditangani adalah kanker payudara HER2-positif yang ditandai dengan pertumbuhan agresif dan risiko penyebaran tinggi (Vi et al., 2021). Karnanya diperlukan terapi inovatif yang tepat sasaran dengan efek samping minimal.

Pada 10 tahun terakhir terapi radionuklida tertarget berkembang sebagai salah satu pilar pengobatan presisi. Pendekatan ini menggabungkan zat radioaktif dengan molekul penuntun untuk mengantarkan radiasi secara selektif ke sel kanker (Sgouros et al., 2020). Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) memiliki keunggulan karena dapat digunakan untuk terapi sekaligus pencitraan. ¹⁷⁷Lu mampu membunuh sel tumor dalam jangkauan pendek (sekitar 0,7 mm) dan memungkinkan pencitraan untuk perhitungan dosis (Emmett et al., 2017). Karakteristik ini menjadikan ¹⁷⁷Lu sangat menjanjikan untuk terapi kanker payudara HER2-positif.

Berbagai strategi penargetan menggunakan ¹⁷⁷Lu telah dikembangkan. Pendekatan paling matang adalah radioimunoterapi ¹⁷⁷Lu-DOTA-trastuzumab untuk target HER2 (Guleria et al., 2021). Studi pada 21 pasien menunjukkan dosis tumor tinggi (194 mGy/MBq) dengan dosis organ berisiko masih aman (Narwadkar et al., 2024). Selain HER2, peneliti juga menargetkan reseptor GRPR pada kanker payudara ER-positif (Baun et al., 2024), protein FAP pada lingkungan mikro tumor (Yadav et al., 2024), serta protein PSMA pada pembuluh darah baru kanker payudara triple-negatif (Heesch et al., 2024). Perkembangan ini menunjukkan potensi besar terapi ¹⁷⁷Lu untuk berbagai subtype kanker payudara.

Meskipun efektivitasnya terbukti, tantangan utama adalah belum adanya protokol perhitungan dosis sesuai kondisi pasien (Sjogreen Gleisner et al., 2022). Sebagian besar uji klinis menggunakan dosis yang sama untuk semua pasien (Sartor et al., 2021), padahal variasi antar pasien sangat besar (Violet et al., 2019; Narwadkar et al., 2024). Dosis yang sama bisa terlalu rendah (tidak efektif) atau terlalu tinggi (beracun) bagi pasien tertentu.

Kendala lain adalah protokol standar memerlukan pencitraan berulang hingga 5 kali yang memakan waktu dan memberatkan pasien (Sjogreen Gleisner et al., 2022). Upaya penyederhanaan dengan satu atau dua kali pencitraan menunjukkan hasil menjanjikan pada pasien kanker prostat dengan ketidakpastian 13-20% (Peters et al., 2023). Namun studi ini belum diterapkan luas pada kanker payudara.

Di Indonesia penelitian tentang perhitungan dosis ¹⁷⁷Lu untuk kanker payudara masih sangat terbatas. Studi awal pada hewan menunjukkan hasil menjanjikan (Hidayati et al., 2015; Ramli et al., 2013), namun belum ada kajian sistematis yang merangkum berbagai protokol perhitungan dosis ¹⁷⁷Lu. Padahal kajian semacam ini sangat diperlukan untuk

memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi praktisi dan peneliti di Indonesia.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini memilih metode *systematic literature review* yang memiliki keunggulan dibandingkan *narrative review*, antara lain: (1) memiliki protokol pencarian yang terstruktur dan dapat direplikasi sehingga meminimalkan bias; (2) menetapkan kriteria inklusi dan eksklusi secara eksplisit; (3) melakukan penilaian kualitas artikel (*critical appraisal*); serta (4) menghasilkan rekomendasi berbasis bukti dengan tingkatan kekuatan yang jelas (Gopalakrishnan & Ganeshkumar, 2013; Page et al., 2021). Sebaliknya, *narrative review* sangat bergantung pada subjektivitas penulis dan berisiko tinggi terhadap bias seleksi literatur (Munn et al., 2018). SLR dipilih karena mampu menjawab pertanyaan penelitian secara objektif dan sistematis mengenai strategi optimalisasi protokol perhitungan dosis pasien pada terapi kanker payudara menggunakan Lutetium-177. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan dasar ilmiah dan rekomendasi awal terkait protokol perhitungan dosis yang berpotensi diterapkan pada terapi kanker payudara berbasis Lutetium-177 di Indonesia.

METODE

Penelitian ini merupakan *systematic literature review* (SLR) yaitu sebuah metode penelitian yang merangkum dan menyimpulkan berbagai hasil penelitian terdahulu secara sistematis. Penelitian ini bertujuan untuk mengumpulkan bukti-bukti ilmiah tentang cara terbaik dalam menghitung dosis radiasi pada terapi kanker payudara menggunakan zat radioaktif Lutetium-177 (^{177}Lu). Pengumpulan data dilaksanakan pada bulan Maret sampai April 2026 di Laboratorium Fisika, Universitas Nusa Cendana, Nusa Tenggara Timur.

Prosedur penelitian mengikuti pedoman PRISMA 2020 (Page et al., 2021) yaitu panduan baku untuk melakukan kajian pustaka secara sistematis. Pertanyaan utama yang ingin dijawab dalam penelitian ini dirumuskan dalam kerangka PICOS sebagai berikut:

Tabel 1. *Kriteria Picos*

No	Komponen	Kriteria
1	Population	Pasien kanker payudara (subtipe HER2-positif, ER-positif, maupun <i>triple-negative</i>)
2	Intervention	Protokol perhitungan dosis radiasi yang disesuaikan dengan kondisi pasien pada terapi ^{177}Lu
3	Comparison	Antar metode perhitungan dosis (pencitraan planar, SPECT/CT, satu kali pemindaian, beberapa kali pemindaian)
5	Outcome	Keakuratan perhitungan dosis, variasi antar metode, dan dosis pada organ berisiko (ginjal, hati, sumsum tulang)
6	Study design	Studi original, artikel review, pedoman klinis

Pencarian literatur dilakukan pada tiga basis data online: PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Strategi pencarian dikembangkan untuk masing-masing database dengan mempertimbangkan fitur pencarian yang tersedia, seperti MeSH terms di PubMed, *Title-ABS-Key* di Scopus, dan *advanced search* di Google Scholar. Kombinasi kata kunci menggunakan operator Boolean AND, OR, serta tanda kutip (" ") untuk frasa eksak. Strategi pencarian pada masing-masing database disajikan pada Tabel 2.

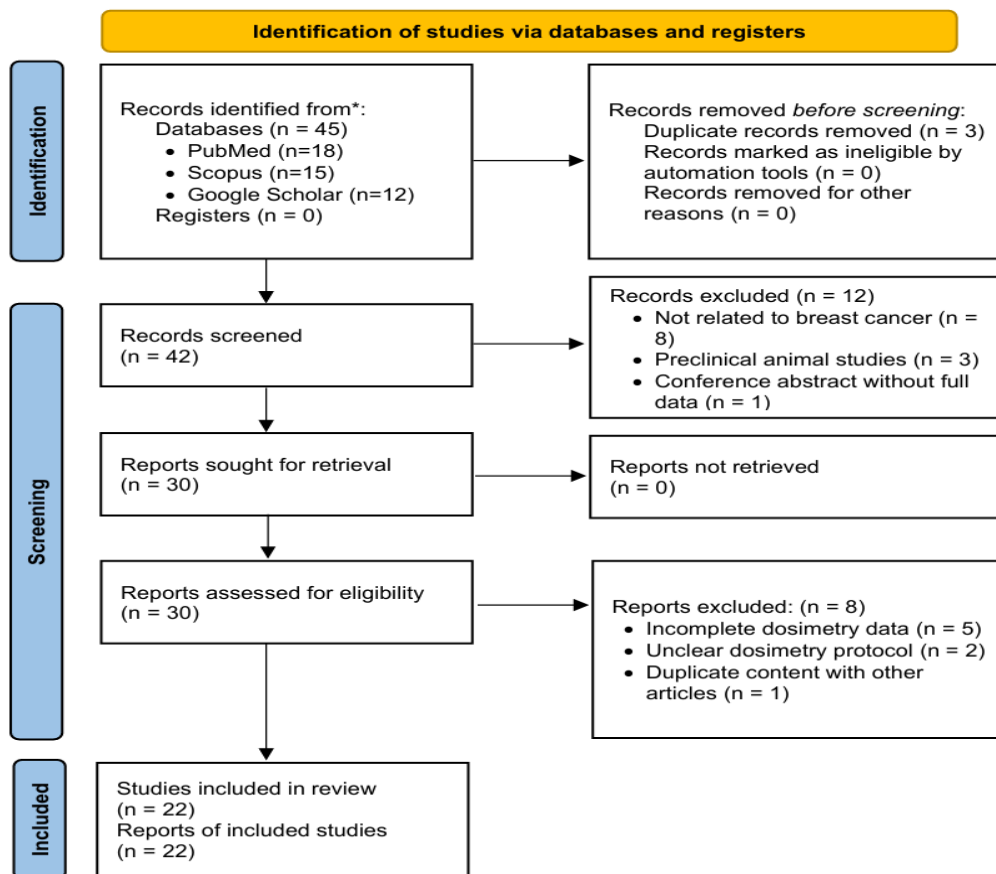
Tabel 2. Strategi Pencarian Literatur

Database	String Pencarian
PubMed	("Lutetium-177"[MeSH] OR "177Lu"[tiab]) AND ("dosimetry"[MeSH] OR "radiation dosage"[tiab]) AND ("breast cancer"[tiab] OR "breast neoplasm"[MeSH]) AND ("HER2"[tiab] OR "PSMA"[tiab] OR "GRPR"[tiab] OR "FAP"[tiab]) AND ("protocol"[tiab] OR "optimization"[tiab] OR "standardization"[tiab])
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Lutetium-177" OR "177Lu") AND ("dosimetry" OR "radiation dose") AND ("breast cancer" OR "breast carcinoma") AND ("HER2" OR "PSMA" OR "GRPR" OR "FAP") AND ("protocol" OR "optimization" OR "standardization"))
Google Scholar	Allintitle: Lutetium-177 dosimetry "breast cancer" (HER2 OR PSMA)

Pemilihan rentang waktu 2015–2025 didasarkan pada perkembangan pesat di bidang dosimetri modern dan terapi radionuklida Lutetium-177 terutama terjadi dalam dekade terakhir. Sejak tahun 2015, metode dosimetri pasien-spesifik telah berevolusi dari protokol multi-time-point yang memberatkan menuju simplifikasi single-time-point dengan akurasi yang sebanding. Di sisi lain, aplikasi klinis Lutetium-177 untuk berbagai jenis kanker (termasuk payudara) baru meluas setelah keberhasilan uji klinis fase III VISION pada tahun 2021. Dengan demikian, artikel sebelum tahun 2015 kurang merepresentasikan keadaan ilmu pengetahuan dan praktik klinis saat ini. Penelusuran manual (*snowballing*) juga dilakukan terhadap daftar pustaka artikel terinklusi.

Kriteria artikel yang dimasukkan dalam penelitian ini adalah: (1) membahas terapi ^{177}Lu untuk kanker payudara atau target molekuler terkait (HER2, GRPR, FAP, PSMA), (2) membahas perhitungan dosis radiasi, (3) membahas cara mengoptimalkan protokol perhitungan dosis, (4) merupakan studi original, review, atau pedoman klinis, (5) berbahasa Inggris atau Indonesia, dan (6) tersedia teks lengkap. Artikel yang dikeluarkan adalah: (1) hanya membahas kanker prostat (tidak relevan), (2) studi pada hewan tanpa data manusia, (3) abstrak konferensi tanpa data lengkap, (4) artikel opini atau editorial, dan (5) tidak tersedia teks lengkap.

Proses pemilihan artikel dilakukan dalam tiga tahap. Tahap pertama adalah menghapus artikel yang sama (duplikat). Tahap kedua adalah menyaring berdasarkan judul dan ringkasan (abstrak). Tahap ketiga adalah menilai kelayakan berdasarkan isi teks lengkap. Seluruh proses ini didokumentasikan dalam diagram PRISMA (Page et al., 2021).



Gambar 1. Diagram PRISMA

Dari 45 artikel yang ditemukan terdapat 3 artikel duplikat yang dihapus hingga tersisa 42 artikel. Dari 42 artikel, dikeluarkan 12 artikel karena tidak relevan (lebih banyak membahas kanker prostat atau fisika umum). Dari 30 artikel yang tersisa, dikeluarkan lagi 8 artikel karena data perhitungan dosisnya tidak lengkap. Dengan demikian, 22 artikel yang memenuhi syarat dan digunakan dalam kajian ini.

Data yang diambil dari setiap artikel meliputi: nama penulis dan tahun terbit, jenis kanker payudara, target molekuler yang digunakan, metode perhitungan dosis, jumlah pasien, waktu pencitraan, dosis radiasi pada tumor dan organ berisiko (ginjal, hati, sumsum tulang, jantung), serta temuan utama tentang optimalisasi protokol. Pengambilan data dilakukan oleh satu peneliti dan diperiksa ulang oleh peneliti kedua.

Analisis dilakukan secara deskriptif dengan menyajikan data dalam bentuk tabel dan penjelasan naratif. Perbedaan antar metode dianalisis dengan membandingkan nilai ketidakpastian (tingkat kesalahan) dan korelasi antar metode. Untuk data dosis radiasi yang bersifat angka, dihitung nilai rata-rata dan rentang nilainya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Seleksi Studi

Dari 45 artikel yang diidentifikasi melalui pencarian database, setelah penghapusan duplikat dan skrining berdasarkan judul, abstrak, serta teks lengkap, diperoleh 22 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Rincian proses seleksi disajikan pada diagram PRISMA (Gambar 1). Ke-22 artikel yang terinklusi terdiri atas 4 artikel review, 3 studi klinis, 3 studi preklinis, 4

studi metodologi, 5 artikel tentang target baru, dan 3 artikel pendukung.

Karakteristik Artikel yang Terinklusi

Seluruh 22 artikel yang terinklusi diterbitkan dalam rentang waktu 2013 hingga 2026. Sebagian besar artikel (86%) merupakan publikasi 10 tahun terakhir (2015-2026). Ringkasan karakteristik artikel disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. *Karakteristik Artikel yang Terinklusi dalam SLR*

No	Kategori	Jumlah	Artikel
1	Review dan pedoman klinis	4	(Sjogreen Gleisner et al., 2022; Giugliano et al., 2025; Emmett et al., 2017; Vi et al., 2021)
2	Studi klinis dosimetri pada manusia	3	(Narwadkar et al., 2024; Guleria et al., 2021; Hidayati, 2016)
3	Studi preklinis	3	(Baun et al., 2024; Ramli et al., 2013; Hidayati et al., 2015)
4	Studi metodologi dosimetri	4	(Peters et al., 2023; Kim et al., 2025; Stamouli et al., 2023)
5	Target molekuler baru	5	(Yadav et al., 2024; Heesch et al., 2024; Tang et al., 2026)
6	Studi pendukung	3	(Sgouros et al., 2020; Ferlay et al., 2024; Globocan, 2024)
Total		22	

Hasil Dosimetri pada Berbagai Target Molekuler

Target HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

Penargetan HER2 menggunakan ^{177}Lu -DOTA-trastuzumab merupakan pendekatan yang paling matang untuk terapi kanker payudara. Studi klinis pada 21 pasien kanker payudara HER2-positif menunjukkan bahwa ^{177}Lu -DOTA-trastuzumab memberikan dosis serap tumor sangat tinggi yaitu 194 mGy/MBq (Narwadkar et al., 2024). Dosis pada organ berisiko masih dalam batas aman. Dosis hati tercatat 1,07 mGy/MBq, limpa 1,41 mGy/MBq, ginjal 1,42 mGy/MBq, jantung 1,47 mGy/MBq, dan sumsum tulang 0,15 mGy/MBq (Narwadkar et al., 2024). Waktu paruh efektif pasien bervariasi antara 84 hingga 128 jam. Hal ini menunjukkan adanya variabilitas antar individu.

Penelitian preklinis oleh Guleria et al. (2021) menunjukkan bahwa ^{177}Lu -DOTA-trastuzumab memiliki kemurnian radiokimia >95% dan afinitas pengikatan (K_d) sebesar 13,61 nM. Fraksi imunoreaktifnya mencapai 76,92%. Studi awal di Indonesia oleh Hidayati et al. (2015) memperkirakan dosis efektif total ^{177}Lu -DOTA-trastuzumab pada manusia berdasarkan uji biodistribusi mencit sebesar 0,21 mSv/MBq. Organ dengan dosis tertinggi adalah paru-paru (0,063 mSv/MBq) dan hati (0,046 mSv/MBq). Ramli et al. (2013) juga melaporkan bahwa ^{177}Lu -DOTA-trastuzumab lebih efektif membunuh sel kanker HER2-positif dibandingkan trastuzumab tanpa label.

Target GRPR (Gastrin-Releasing Peptide Receptor)

Penargetan GRPR menggunakan ^{177}Lu -DOTA-RM26 menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk kanker payudara ER-positif. Studi preklinis oleh Baun et al. (2024) melaporkan bahwa $^{55}\text{Co}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-RM26 memiliki uptake tumor spesifik sebesar 3,7% IA/g pada 4 jam dan 0,98% IA/g pada 24 jam pasca injeksi. Uji viabilitas sel menunjukkan

bahwa ^{177}Lu -DOTA-RM26 secara signifikan menurunkan viabilitas sel kanker payudara T47D pada konsentrasi $>0,625 \text{ MBq/mL}$ (Baun et al., 2024). Studi ini juga menunjukkan bahwa pencitraan dengan ^{55}Co -DOTA-RM26 PET/CT mampu memvisualisasikan tumor dengan jelas pada 24 jam pasca injeksi.

Target FAP (Fibroblast Activation Protein)

Penargetan FAP menggunakan ^{177}Lu -FAPi menunjukkan potensi untuk terapi berbagai sub tipe kanker payudara. Yadav et al. (2024) melaporkan bahwa ^{177}Lu -DOTAGA-FAPi dimer memberikan respons parsial pada 25% pasien kanker payudara metastatik dengan efek samping yang dapat ditoleransi. Studi oleh Baum et al. (2022) pada 11 pasien dengan berbagai adenokarsinoma (termasuk kanker payudara) menunjukkan bahwa ^{177}Lu -FAP-2286 memberikan dosis ginjal sebesar $1,0 \text{ Gy/GBq}$, dosis sumsum tulang $0,05 \text{ Gy/GBq}$, dan dosis metastasis tulang mencapai $3,0 \text{ Gy/GBq}$.

Target PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen)

PSMA dikenal sebagai target utama kanker prostat. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa PSMA juga diekspresikan pada neovaskularisasi tumor termasuk pada kanker payudara triple-negatif (TNBC). Heesch et al. (2024) melaporkan bahwa ^{177}Lu -PSMA-I&T memiliki potensi sebagai target vaskular untuk terapi radionuklida pada TNBC. Studi di Indonesia oleh Hidayati (2016) pada 12 pasien kanker prostat (sebagai model) menunjukkan bahwa dosis ginjal tertinggi mencapai $0,472 \text{ mSv/MBq}$, yang jika diproyeksikan pada dosis terapi 3700 MBq (100 mCi) akan menghasilkan dosis ginjal sekitar $1,75 \text{ Gy}$, masih dalam batas aman.

Hasil Optimasi Protokol Dosimetri

Simplifikasi Protokol Pencitraan

Salah satu tantangan utama dalam implementasi klinis dosimetri adalah kompleksitas protokol yang memerlukan banyak titik waktu pencitraan. Peters et al. (2023) melaporkan bahwa penyederhanaan protokol menggunakan satu kali pemindaian SPECT pada 168 jam setelah suntikan memberikan estimasi dosis serap lesi dengan ketidakpastian 20%. Sementara itu, dua titik waktu pemindaian (24 dan 168 jam) mampu menurunkan ketidakpastian menjadi 13%, yang sebanding dengan protokol standar lima titik waktu (14%). Untuk organ, satu kali pemindaian pada 24 jam atau 48 jam sudah cukup untuk memberikan estimasi dosis yang akurat.

Variabilitas Antar Parameter Dosimetri

Kim et al. (2025) melakukan evaluasi menyeluruh terhadap variabilitas dalam satu alur kerja dosimetri SPECT/CT. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan parameter rekonstruksi (jumlah iterasi dan subset), metode kalibrasi, metode perhitungan dosis (VSV vs LD), dan segmentasi volume target dapat menyebabkan variabilitas dosis serap hingga 84%. Koefisien variasi kalibrasi antar fantom mencapai 5,18%. Penelitian ini merekomendasikan penggunaan citra SPECT yang direkonstruksi dengan 24 subset dan 20 iterasi (480 iterasi ekuivalen) serta metode *local deposition* (LD) untuk dosimetri rutin.

Perbandingan Metode Perhitungan Dosis

Stamouli et al. (2023) membandingkan perangkat lunak dosimetri komersial Planet Dose dengan simulasi Monte Carlo GATE. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode fitting bi-eksponensial memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan tri-eksponensial. Perbedaan rata-rata antara GATE dan Planet Dose (bi-exp) untuk hati adalah 9,6%, lima

11,1%, ginjal kanan 10,7%, dan ginjal kiri 10,4%. Metode tri-eksponensial menunjukkan perbedaan yang lebih besar, terutama pada ginjal kanan (60,6%). Carter et al. (2022) membandingkan tiga metode dosimetri (MIRDcalc, PARaDIM, dan voxel MC) dan menemukan bahwa ketiga metode tersebut setuju dalam rentang $\pm 26\%$ untuk lesi dan $\pm 13\%$ untuk organ kritis.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi radionuklida ^{177}Lu memiliki potensi besar untuk pengobatan berbagai sub tipe kanker payudara, terutama HER2-positif, ER-positif, dan triple-negatif. Temuan ini sejalan dengan laporan Giugliano et al. (2025) yang menyatakan bahwa radioligand therapy (RLT) menjadi salah satu pendekatan paling menjanjikan dalam pengobatan presisi untuk kanker payudara metastatik.

Dosis serap tumor yang tinggi (194 mGy/MBq) pada terapi ^{177}Lu -DOTA-trastuzumab yang dilaporkan oleh Narwadkar et al. (2024) menunjukkan efektivitas radioimunoterapi ini. Perbandingan dengan dosis organ berisiko (1,07-1,47 mGy/MBq) menunjukkan rasio dosis tumor terhadap organ yang sangat menguntungkan. Temuan ini didukung oleh Guleria et al. (2021) yang melaporkan bahwa ^{177}Lu -DOTA-trastuzumab memiliki kemurnian radiokimia tinggi ($>95\%$) dan afinitas pengikatan yang baik. Studi di Indonesia oleh Hidayati et al. (2015) dan Ramli et al. (2013) juga mengonfirmasi potensi agen ini, meskipun masih dalam tahap preklinis.

Penargetan GRPR menggunakan ^{177}Lu -DOTA-RM26 menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk kanker payudara ER-positif. Temuan Baun et al. (2024) bahwa reseptor GRPR diekspresikan pada lebih dari 80% kanker payudara ER-positif membuka peluang terapi bagi pasien yang resisten terhadap terapi hormonal. Hal ini sejalan dengan laporan Giugliano et al. (2025) bahwa GRPR menjadi salah satu target yang sedang aktif diteliti untuk terapi radioligand pada kanker payudara.

Penargetan FAP melalui ^{177}Lu -FAPi menawarkan pendekatan yang unik karena tidak menarget sel kanker secara langsung, melainkan lingkungan mikro tumor (cancer-associated fibroblasts). Temuan Yadav et al. (2024) bahwa ^{177}Lu -FAPi memberikan respons parsial pada 25% pasien dengan efek samping minimal menunjukkan bahwa pendekatan ini layak untuk dikembangkan lebih lanjut. Baum et al. (2022) juga melaporkan bahwa ^{177}Lu -FAP-2286 memiliki profil keamanan yang dapat diterima dengan dosis organ dalam batas toleransi.

Penargetan PSMA untuk TNBC meskipun masih dalam tahap awal telah menunjukkan harapan besar. Heesch et al. (2024) melaporkan bahwa PSMA diekspresikan pada neovaskularisasi tumor TNBC, menjadikannya target yang menarik karena TNBC tidak memiliki target terapi konvensional (ER, PR, HER2). Studi di Indonesia oleh Hidayati (2016) memberikan data awal tentang keamanan dosimetri ^{177}Lu -PSMA, meskipun masih pada pasien kanker prostat.

Simplifikasi protokol dosimetri menjadi kunci implementasi klinis yang luas. Temuan Peters et al. (2023) bahwa satu atau dua kali pemindaian SPECT sudah cukup untuk estimasi dosis yang akurat merupakan terobosan penting. Sebelumnya, protokol standar EANM (Sjogreen Gleisner et al., 2022) merekomendasikan 3-5 titik waktu pemindaian, yang memberatkan pasien dan fasilitas kesehatan. Simplifikasi ini sejalan dengan tuntutan praktik klinis yang efisien tanpa mengorbankan akurasi.

Variabilitas antar parameter dalam alur kerja dosimetri yang dilaporkan Kim et al. (2025) hingga 84% menjadi perhatian serius. Temuan ini menekankan perlunya standarisasi yang ketat dalam setiap tahap dosimetri, mulai dari rekonstruksi citra, kalibrasi, hingga metode perhitungan dosis. Rekomendasi Kim et al. (2025) untuk menggunakan 24 subset dan 20 iterasi (480 iterasi ekuivalen) serta metode *local deposition* (LD) dapat menjadi acuan bagi pusat-pusat terapi di Indonesia.

Perbandingan metode perhitungan dosis oleh Stamouli et al. (2023) dan Carter et al. (2022) menunjukkan bahwa metode yang berbeda menghasilkan nilai dosis yang bervariasi. Hal ini mengonfirmasi perlunya harmonisasi metode dosimetri antar pusat terapi. Metode bi-eksponensial lebih direkomendasikan daripada tri-eksponensial untuk fitting kurva waktu-aktivitas (Stamouli et al., 2023), sementara kombinasi pendekatan MIRD dan voxel Monte Carlo dapat memberikan informasi yang saling melengkapi (Carter et al., 2022).

Tabel 4. Ringkasan Dosis Serap pada Berbagai Target dan Organ

Target/Organ	Dosis Serap (mGy/MBq)	Sumber
Tumor (HER2)	194	Narwadkar et al. (2024)
Hati	1,07	Narwadkar et al. (2024)
Limpa	1,41	Narwadkar et al. (2024)
Ginjal	1,42	Narwadkar et al. (2024)
Jantung	1,47	Narwadkar et al. (2024)
Sumsum tulang	0,15	Narwadkar et al. (2024)
Tumor (GRPR)	3,7% IA/g (4 jam)	Baun et al. (2024)
Tumor (FAP)	3,0 Gy/GBq (tulang)	Baun et al. (2024)
Ginjal (FAP)	1,0 Gy/GBq	Baun et al. (2024)

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, heterogenitas metode dosimetri antar studi (planar, SPECT/CT, single-time-point, multiple-time-point) menyulitkan perbandingan langsung dan sintesis data kuantitatif. Kedua, sebagian besar studi klinis memiliki jumlah sampel yang relatif kecil (kurang dari 30 pasien). Ketiga, studi tentang target GRPR, FAP, dan PSMA untuk kanker payudara masih didominasi oleh penelitian preklinis atau studi awal pada manusia dengan jumlah sampel terbatas. Keempat, data dari Indonesia masih sangat terbatas dan sebagian besar masih berupa studi preklinis atau studi pendahuluan.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil *systematic literature review* terhadap 22 artikel, disimpulkan bahwa terapi radionuklida berbasis Lutetium-177 (^{177}Lu) memiliki potensi besar untuk pengobatan kanker payudara subtype HER2-positif (melalui ^{177}Lu -DOTA-trastuzumab), ER-positif (melalui target GRPR), dan *triple-negative* (melalui target PSMA dan FAP). Dosis serap tumor untuk target HER2 mencapai 194 mGy/MBq dengan dosis organ berisiko masih dalam batas aman.

Protokol dosimetri pasien-spesifik dapat disederhanakan. Satu kali pemindaian SPECT pada 168 jam memberikan estimasi dosis lesi dengan ketidakpastian 20%. Dua kali pemindaian (24 dan 168 jam) menurunkan ketidakpastian menjadi 13%. Untuk perhitungan

dosis organ, satu kali pemindaian pada 24 jam atau 48 jam sudah cukup akurat.

Variabilitas antar parameter dalam satu alur kerja dosimetri mencapai 84%. Standardisasi metode sangat diperlukan. Penelitian tentang dosimetri ^{177}Lu untuk kanker payudara di Indonesia masih sangat terbatas. Diperlukan lebih banyak studi klinis dengan jumlah sampel yang lebih besar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada rekan penulis kedua dan ketiga yang telah membantu dalam proses pengumpulan literatur, diskusi ilmiah, serta penyusunan naskah hingga selesai. Penulis juga berterima kasih kepada Laboratorium Fisika, Universitas Nusa Cendana yang telah menyediakan tempat dan sarana selama pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Baum, R. P., Schuchardt, C., Singh, A., Chantadisai, M., Robiller, F. C., Zhang, J., Mueller, D., Eismant, A., Almaguel, F., Zboralski, D., Osterkamp, F., Hoehne, A., Reineke, U., Smerling, C., & Kulkarni, H. R. (2022). Feasibility, biodistribution, and preliminary dosimetry in peptide-targeted radionuclide therapy of diverse adenocarcinomas using ^{177}Lu -FAP-2286: First-in-humans results. *Journal of Nuclear Medicine*, 63(3), 415-423. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.259192>
- Baun, C., Olsen, B. B., Alves, C. M. L., Ditzel, H. J., Terp, M., Hildebrandt, M. G., Poulsen, C. A., Ge, L. G., Gammelsrod, V. S., Orlova, A., Dam, J. H., & Thisgaard, H. (2024). Gastrin-releasing peptide receptor as theranostic target in estrogen-receptor positive breast cancer: A preclinical study of the theranostic pair [^{55}Co] Co-and [^{177}Lu] Lu-DOTA-RM26. *Nuclear Medicine and Biology*, 138-139, 108961. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2024.108961>
- Carter, L. M., Ocampo Ramos, J. C., & Kesner, A. L. (2022). Personalized dosimetry of ^{177}Lu -DOTATATE: a comparison of organ-and voxel-level approaches using open-access images. *Physics in Medicine and Biology*, 67(10), 105-118.
- Emmett, L., Willowson, K., Violet, J., Shin, J., Blanksby, A., & Lee, J. (2017). Lutetium ^{177}Lu PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 64(1), 52-60. <https://doi.org/10.1002/jmrs.227>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Giugliano, F., Giordano, E., Gilardi, L., Taurelli Salimbeni, B., Zagami, P., Esposito, A., Marra, A., Trapani, D., Berton Giachetti, P. P. M., Malagutti, B., Henry, T., Deandreis, D., Curigliano, G., Ceci, F., & Criscitiello, C. (2025). Radioligand therapy in metastatic breast cancer: Harnessing precision oncology. *Cancer Treatment Reviews*, 136, 102940.
- Globocan. (2024). *Indonesia fact sheet*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
- Gopalakrishnan, S., & Ganeshkumar, P. (2013). Systematic reviews and meta-analysis: Understanding the best evidence in primary healthcare. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2(1), 9-14. doi: 10.4103/2249-4863.109934 atau https://journals.lww.com/jfmpc/fulltext/2013/02010/systematic_reviews_and_meta_anal

ysis_3.aspx

- Guleria, M., Sharma, R., Amirdhanayagam, J., Sarma, H. D., Rangarajan, V., Dash, A., & Das, T. (2021). Formulation and clinical translation of [177Lu] Lu-trastuzumab for radioimmunotheranostics of metastatic breast cancer. *RSC Medicinal Chemistry*, 12(2), 263-277. <https://doi.org/10.1039/D0MD00319K>
- Heesch, A., Florea, A., Maurer, J., Habib, P., Werth, L. S., Hansen, T., Stickeler, E., Sahnoun, S. E. M., Mottaghy, F. M., & Morgenroth, A. (2024). The prostate-specific membrane antigen holds potential as a vascular target for endogenous radiotherapy with [177Lu]Lu-PSMA-I&T for triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research*, 26, 30. <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01787-9>
- Hidayati, N. R., Widodo, P., Humani, T. S., & Ramli, M. (2016). Penentuan faktor koreksi attenuasi dan faktor kalibrasi kamera gamma pada pencitraan 177Lu untuk protokol dosimetri terapi. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Tahunan PTRR-BATAN*, 8-13.
- Hidayati, N. R., Setyowati, S., Sutari, Triningsih, Karyadi, Aguswarini, S., Humani, T. S., Hidayat, B., Ramli, M., Massora, S., Susilo, V. Y., Mutalib, A., Sastramihardja, H., & Masjhur, J. S. (2015). Studi awal estimasi dosis internal 177Lu-DOTA trastuzumab pada manusia berbasis uji biodistribusi pada mencit. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*, 16(2), 105-116.
- Jackson, P. A., Hofman, M. S., Hicks, R. J., Scalzo, M., & Violet, J. (2020). Radiation dosimetry in 177Lu-PSMA-617 therapy using a single posttreatment SPECT/CT scan: a novel methodology to generate time-and tissue-specific dose factors. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(7), 1030-1036. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233411>
- Kim, T. P., Siman, W., Mishra, V., Aguirre, S., & George, S. C. (2025). Toward the standardization of radiopharmaceutical therapies: a technical note evaluating a clinical dosimetry workflow for single-time-point 177Lu SPECT/CT-based therapies. *EJNMMI Physics*, 12, 76. <https://doi.org/10.1186/s40658-025-00764-1>
- Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Qureshi, R., Mattis, P., Lisy, K., & Mu, P. F. (2020). Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In E. Aromataris & Z. Munn (Eds.), *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. Joanna Briggs Institute.
- Munn, Z., Peters, M. D. J., Stern, C., Tufanaru, C., McArthur, A., & Aromataris, E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
- Narwadkar, Y. S., Parghane, R. V., Sahu, S., Lad, S., Deep, K., Wanage, G., Suralkar, T., Banerjee, S., Gupta, S., Basu, S., & Badwe, R. A. (2024). Clinical internal dosimetry and biodistribution of 177Lu-DOTA-trastuzumab in HER2-positive metastatic and locally advanced breast carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine*, 49(4), e149-e155. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000005067>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Peters, S. M. B., Mink, M. C. T., Privé, B. M., de Bakker, M., de Lange, F., Muselaers, C. H. J., Mehra, N., Witjes, J. A., Gotthardt, M., Nagarajah, J., & Konijnenberg, M. W. (2023). Optimization of the radiation dosimetry protocol in Lutetium-177-PSMA therapy: toward clinical implementation. *EJNMMI Research*, 13, 6. <https://doi.org/10.1186/s13550-023-00952-z>
- Ramli, M., Hidayat, B., Aguswarini, S., Karyadi, Ardiyatno, C. N., Subur, M., Humani, T. S.,

- Ritawidya, R., Mutalib, A., & Masjhur, J. (2013). ^{177}Lu -DOTA-Trastuzumab: A potential radiopharmaceutical for therapy of breast cancer positive HER-2. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(2), 116-122.
- 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>
- Sgouros, G., Bodei, L., McDevitt, M. R., & Nedrow, J. R. (2020). Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(9), 589-608. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9>
- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Sjogreen Gleisner, K., Chouin, N., Minguez Gabina, P., Cicone, F., Gnesin, S., Stokke, C., Konijnenberg, M., Cremonesi, M., Verburg, F. A., Bernhardt, P., Eberlein, U., & Gear, J. (2022). EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ^{177}Lu -labelled somatostatin-receptor-and PSMA-targeting ligands. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(6), 1778-1809. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05727-7>
- Stamouli, I., Nanos, T., Chatzipapas, K., Papadimitroulas, P., Zoglopitou, L. A., Kalathas, T., Katsakiori, P. F., Makridou, A., & Kagadis, G. C. (2023). Dosimetric evaluation of ^{177}Lu peptide receptor radionuclide therapy using GATE and Planet Dose. *Applied Sciences*, 13(17), 9836. <https://doi.org/10.3390/app13179836>
- Tang, M., Zhang, H., Du, H., Hao, X., Lin, B., Zhu, Y., Wang, D., Wu, W., & Du, X. (2026). Preclinical study of CDH3-targeted $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ theranostics in triple-negative breast cancer. *Molecular Pharmaceutics*, 23(4), 1213-1223. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5c01584>
- Vi, C., Mandarano, G., & Shigdar, S. (2021). Diagnostics and therapeutics in targeting HER2 breast cancer: A novel approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 6163. <https://doi.org/10.3390/ijms22116163>
- Violet, J., Jackson, P., Ferdinandus, J., Sandhu, S., Akhurst, T., Iravani, A., Kong, G., Kumar, A. R., Thang, S. P., Eu, P., Scalzo, M., Williams, S., & Hofman, M. S. (2019). Dosimetry of ^{177}Lu -PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(4), 517-523.
- Yadav, M. P., Ballal, S., Martin, M., Roesch, F., Satapathy, S., Moon, E. S., & Bal, C. (2024). Therapeutic potential of [^{177}Lu] Lu-DOTAGA-FAPi dimers in metastatic breast cancer patients with limited treatment options: efficacy and safety assessment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 51(3), 805-819. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06482-z>