

KEMAJUAN TERKINI DALAM RADIOFARMAKA SEBAGAI AGEN TERAPI KANKER PAYUDARA

Nur A.Agus*, Holis A. Holik, Arifudin Achmad

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

nur180135015@mail.unpad.ac.id

diserahkan 12/05/2022, diterima 08/07/2022

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan salah satu kanker paling mematikan bagi wanita dan kanker dengan jumlah kasus terbanyak di Indonesia dengan persentase sebesar 18,6%. Manajemen kanker secara tradisional dilakukan berdasarkan identifikasi lesi tumor melalui tahapan pencitraan diagnostik yang kemudian diikuti dengan kemoterapi hingga pembedahan. Tetapi perawatan seperti ini terdapat adanya kerugian seperti toksisitas yang tidak sesuai target, konsentrasi obat yang rendah pada penyakit, serta adanya penetrasi obat yang terbatas. Hal tersebut menjadikan terapi dengan radiofarmaka dan radionuklida menjadi pilihan terapi yang paling disukai baru-baru ini karena memiliki toksisitas minimal dibandingkan dengan pengobatan kanker lainnya. Artikel ini bertujuan untuk merangkum penelitian-penelitian terkini mengenai radiofarmaka sebagai manajemen terapi untuk kanker payudara dalam lima tahun terakhir. Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini yaitu studi tinjauan pustaka (*literature review*) pada sumber basis data *PubMed* dan *Google Scholar*. Dari hasil tinjauan pustaka diperoleh 19 agen terapi target dengan radiofarmaka yang telah diteliti dan menunjukkan hasil yang potensial sebagai terapi kanker payudara.

Kata Kunci: Kanker payudara, Terapi, Radiofarmaka, Radionuklida

ABSTRACT

Breast cancer is one of the deadliest cancers for women and cancer with the highest number of cases in Indonesia with a percentage of 18.6%. Traditional cancer management is based on the identification of tumor lesions through diagnostic imaging stages followed by chemotherapy and surgery. However, this type of treatment has disadvantages such as non-targeted toxicity, low drug concentrations in the disease, and limited drug penetration. This makes therapy with radiopharmaceuticals and radionuclides the most preferred treatment option recently because it has minimal toxicity compared to other cancer treatments. This article aims to summarize the latest research on radiopharmaceuticals as therapeutic management for breast cancer in the last five years. The method used in writing this article is a literature review on the PubMed and Google Scholar database sources. From the results of the literature review, 19 targeted therapeutic agents with radiopharmaceuticals have been studied and have shown potential results as breast cancer therapy.

Keywords: Breast cancer, Therapy, Radiopharmaceuticals, Radionuclides

PENDAHULUAN

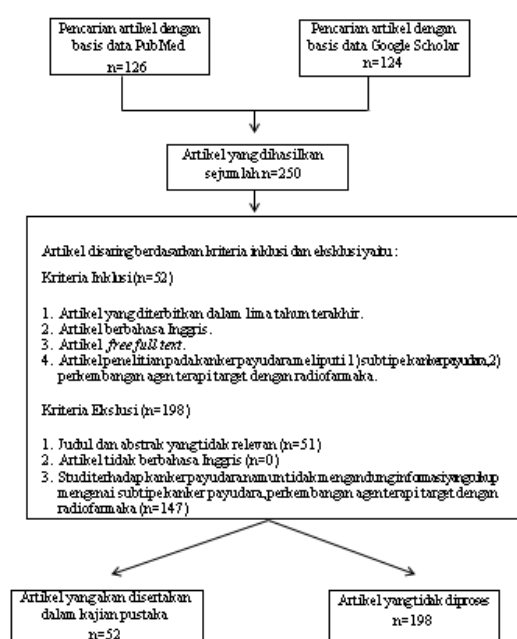
Kanker payudara merupakan kanker paling umum bagi wanita di seluruh dunia. Sebanyak 2,3 juta wanita terdiagnosis kanker payudara pada tahun 2020, serta terdapat sebanyak 685.000 angka kematian secara global (Lei *et al.*, 2021). Dalam kurun waktu 5 tahun terakhir, sampai dengan tahun 2020 terdapat sebanyak 7,8 juta wanita yang terdiagnosa menderita kanker payudara (Sardasht *et al.*, 2022).

Kanker payudara bukan merupakan penyakit menular. Berbeda dengan kanker yang lain perkembangan kanker payudara tidak memiliki penyebab terkait dengan infeksi virus ataupun bakteri, seperti halnya infeksi *human papillomavirus* (HPV) dan kanker serviks (Islam, Chakraborty and Panda, 2020). Salah satu faktor risiko kanker payudara yang paling kuat ialah jenis kelamin, dimana wanita lebih mudah terkena kanker payudara dibandingkan dengan laki-laki (Momenimovahed and Salehiniya, 2019). Pada laki-laki presentase terjadinya kanker payudara hanya sebesar 0,5-1% (Bharti *et al.*, 2020).

Kanker payudara adalah penyakit yang sangat heterogen, dan heterogenitas intra dan

inter-tumor yang luas dianggap sebagai hasil dari sel asal yang berbeda dan perubahan spesifik pada tingkat genetik dan epigenetik. Kanker payudara telah diklasifikasikan dalam banyak cara dan klasifikasi terus berkembang. Klasifikasi tradisional kanker payudara didasarkan pada histologi dan biologi tumor, sedangkan skema klasifikasi baru-baru ini terutama didasarkan pada perbedaan molekuler (Chaurasiya and Fong, 2021).

Terapi pada kanker payudara dapat dilakukan dengan pembedahan, terapi dengan radiofarmaka, dan kemoterapi. Terapi tersebut bervariasi sesuai dengan sub tipe molekuler kanker payudara dan juga stadium penyakitnya (Fang *et al.*, 2021). Terapi dengan radiofarmaka merupakan metode yang aman serta efektif untuk pengobatan kanker. Terapi tersebut memiliki toksisitas minimal dibandingkan dengan pengobatan kanker lainnya. Pengembangan desain terapi dengan radiofarmaka secara spesifik didasari pada sub tipe kanker payudara dan telah terbukti meningkatkan angka keberhasilan terapi (Feng *et al.*, 2022).



Gambar 1. Diagram Pencarian Artikel

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah kajian pustaka. Sumber-sumber pustaka ditelusuri secara elektronik melalui fitur pencarian tingkat lanjut pada laman situs *PubMed®* dan *Google Scholar* dengan kata kunci “*Breast Cancer*”, “*Therapy*”, “*Radiopharmaceutical*”, “*Radionuclide*”. Diagram pencarian artikel dapat dilihat pada **Gambar 1**.

HASIL

Subtipe Kanker Payudara

Klasifikasi subtipe molekuler kanker payudara didasarkan pada ekspresi dari reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan reseptor *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2). Terdapat perbedaan yang mendasar di antara empat subtipe molekuler kanker payudara, perbedaan ini berkaitan dengan kejadian, respon terhadap pengobatan, perkembangan penyakit, kelangsungan hidup,

dan fitur pencitraan (Zhao *et al.*, 2021). Subtipe luminal A memiliki prognosis yang paling baik dari semua subtipe kanker payudara, sedangkan subtipe luminal B, HER2, dan *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) memiliki hasil klinis yang lebih buruk. Dalam menentukan subtipe pada kanker payudara, metode yang digunakan saat ini yaitu biopsi yang kemudian dilanjutkan dengan analisis jaringan dengan menggunakan imunohistokimia (IHC) (Gao and Swain, 2018). Klasifikasi kanker dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Terapi Kanker Payudara dengan Radiofarmaka

Terapi radiofarmaka dan radionuklida bertujuan untuk menargetkan sel kanker secara langsung tanpa merusak jaringan yang sehat (Ahenkorah *et al.*, 2021). Dalam kedokteran nuklir, 95% radiofarmaka digunakan untuk diagnosis dan 5% untuk terapi. Beberapa penelitian terkait terapi radiofarmaka yang telah diteliti dalam lima tahun terakhir dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 1. Klasifikasi 4 subtipe molekuler kanker payudara berdasarkan reseptornya

Subtipe	ER	PR	HER2	Ki-67
Luminal A	+	+/-	-	<14%
Luminal B	+	+/-	+/-	≥14%
HER2+	-	+	+	≥14%
TNBC	-	-	-	≥14%

Tabel 2. Agen Terapi Kanker Payudara dengan Radiofarmaka

No	Agen	Reseptor	Lini sel kanker	Referensi
1	²²⁵ Ac®Fe3O4-CEPA trastuzumab	HER2+	SKOV-3; MDA-MB-361	(Cędrowska <i>et al.</i> , 2020)
2	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	TNBC	MDA-MB321	(Morgenroth <i>et al.</i> , 2019)
3	¹⁷⁷ Lu-NM600	TNBC	4T1 dan 4T07	(Hernandez <i>et al.</i> , 2020)
4	¹³¹ I-fulvestrant	ER+	MCF-7	(Yin <i>et al.</i> , 2018)
5	²²⁵ Ac-hu11B6	AR	BT-474 dan MFM-223	(Thorek <i>et al.</i> , 2019)
6	¹⁷⁷ Lu-Bombesin-PLGA (paclitaxel)	GPRP/ER+	MDA-MB-231	(Gibbens-Bandala <i>et al.</i> , 2019)
7	²¹² Pb-labeled antibody 225.28	TNBC	SUM159 dan 2LMP	(Kasten <i>et al.</i> , 2018)

No	Agen	Reseptor	Lini sel kanker	Referensi
8	[⁶⁷ Ga]Ga-trastuzumab	HER2+ dan HER2-	HCC1954 dan MDA-MB-231	(Othman <i>et al.</i> , 2020)
9	PAMAM-PEG-5FU- ^{99m} Tc	FR	4T1 dan MDA-MB-231	(Narmani <i>et al.</i> , 2020)
10	²²³ Ra-dichloride	HR+ HER2-, HR+ HER2+		NCT02258451
11	iso-[¹³¹ I]SGMIB-VHH_1028	HER2	SKOV-3 dan BT474	(Feng <i>et al.</i> , 2022)
12	²² -TTC7-Th	HER2		(Wickstroem <i>et al.</i> , 2019; Hagemann <i>et al.</i> , 2020)
13	²¹¹ At-AuNP-PEG-trastuzumab	HER2	SKOV-3	(Dziawer <i>et al.</i> , 2019)
14	²²⁴ -Ra solution		MDA-MB-231	(Juzeniene <i>et al.</i> , 2018)
15	¹⁷⁷ Lu-FAP-2286	FAP		(Baum <i>et al.</i> , 2022)
16	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-folate	FR	NF9006	(Guzik <i>et al.</i> , 2021)
17	¹⁷⁷ Lu-CHX-A''-(DTPA)-trastuzumab		MDA-MB-453	(Sharma <i>et al.</i> , 2020)
18	¹⁷⁷ Lu-DTPA-TRC105	VEGFR	4T1	(Ehlerding <i>et al.</i> , 2018)
19	Au@Pt-PEG-trastuzumab	HER2+	SKOV-3	(Wawrowicz <i>et al.</i> , 2021)

PEMBAHASAN

Luminal A dan B

Subtipe luminal A dan B ini merupakan subtipe kanker payudara yang paling umum. Subtipe luminal A menggambarkan 60% dari kanker payudara dan juga memiliki prognosis yang paling baik diantara subtipe kanker payudara lainnya karena pada tipe ini terdapat adanya ekspresi dari reseptor hormonal yang positif yaitu ER dan PR serta hasil HER2 yang negatif. Luminal A merupakan subtipe paling beragam, serta cenderung tumbuh lambat dibandingkan dengan subtipe lain. Kanker dengan tipe ini memiliki survival rate tertinggi sebesar 94,3% (Burguin, Diorio and Durocher, 2021).

Luminal B merupakan kanker payudara dengan adanya hasil positif dari reseptor hormonal yaitu ER dan PR serta HER2 yang positif. Maka dari itu kanker dengan tipe ini memiliki prognosis yang buruk berbeda dengan luminal A, selain prognosis yang rendah luminal B menunjukkan

ada nya ekspresi Ki-67 yang tinggi sebesar lebih dari 14% yang memiliki hubungan dengan aktivitas proliferasi sel yang tinggi sehingga tumbuh lebih cepat. Survival rate yang dimiliki kanker payudara dengan tipe luminal B sebesar 90.5% (Burguin, Diorio and Durocher, 2021).

Pada umumnya, kanker payudara dengan subtipe luminal A dan B (HR+ HER2-) HT (*hormonal therapy*) menjadi dasar untuk terapi adjuvan sistemik. Dikarenakan prognosis yang sangat baik pada subtipe luminal A terapi adjuvan sistemik yang dilakukan biasanya hanya berupa terapi hormonal saja sedangkan pada luminal B (HER2-) dilakukan kemoterapi adjuvan (Pellegrino *et al.*, 2021).

Kanker payudara luminal memang mempunyai prognosis yang relatif lebih baik dari tipe lainnya, namun dikarenakan sekitar >70% kasus kanker payudara merupakan tipe luminal kekambuhan metastasis menjadi lebih besar daripada subtipe yang lainnya, terutama

pada jangka panjang. Maaren *et al.* menunjukkan adanya tingkat kekambuhan dalam jangka sepuluh tahun pada kanker payudara dengan sub tipe berbeda, didapatkan hasil bahwa pasien dengan sub tipe luminal memiliki metastasis jauh mencapai sekitar 10% tetapi pada kanker payudara dengan sub tipe lain hanya mencapai 4% (Pellegrino *et al.*, 2021).

HER2

HER2 merupakan bagian dari reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) dimana terdapat adanya aktivitas tirosin kinase. Selain HER2 EGFR terdapat tiga protein reseptor lainnya yaitu HER1, HER3, HER4. Reseptor – reseptor HER ini memiliki peran dalam mengontrol serta menentukan pertumbuhan sel epitel, kemudian diferensiasi serta kelangsungan hidup. Kanker payudara HER2 dikenali sebagai kanker dengan tahap awal yang agresif, sehingga terlihat lebih ganas dan juga memiliki metastasis yang tinggi jika dibandingkan dengan sub tipe kanker payudara lainnya. Ketika adanya ekspresi berlebih dari HER2 akan menjadi pendorong penyebaran awal ke organ sekunder dari sel tumor, sehingga menyebabkan meningkatnya risiko metastasis (Vi, Mandarano and Shigdar, 2021).

Sub tipe HER2 memiliki hasil positif pada reseptor HER2 dan hasil negatif pada reseptor ER dan PR. HER2 memiliki prognosis yang buruk dengan survival rate lebih rendah jika dibandingkan dengan luminal A dan B yaitu sebesar 84,0% (Burguin, Diorio and Durocher, 2021).

TNBC

Triple Negative Breast Cancer merupakan sub tipe yang terakhir dengan prognosis yang lebih buruk diantara sub tipe molekuler kanker payudara yang lainnya. TNBC memiliki hasil

negatif pada ekspresi reseptor hormonal dan reseptor HER2 sehingga dikaitkan dengan adanya agresivitas yang tinggi. *Survival rate* yang dimiliki kanker payudara tipe ini merupakan *survival rate* terendah yaitu sebesar 76,9% dan biasanya kanker dengan tipe ini terjadi pada wanita yang lebih muda (Burguin, Diorio and Durocher, 2021).

TNBC pada umumnya muncul dengan bentuk karsinoma duktal invasif tingkat tinggi serta memiliki tingkat kekambuhan awal yang tinggi (Vagia, Mahalingam and Cristofanilli, 2020). Terdapat enam subkelompok pada TNBC yang memiliki perbedaan heterogenitas molekuler, yaitu *basal-like* (BL1 and BL2), *mesenchymal* (M), *mesenchymal stem-like* (MSL), *immunomodulatory* (IM), and *luminal androgen receptor* (LAR), as dan *unspecified group* (UNS) (Won and Spruck, 2020).

Sekitar 15-20% wanita muda pramenopause dengan usia dibawah 40 tahun mengalami kanker payudara tipe ini. Jika dibandingkan dengan kanker payudara tipe Luminal dan HER2 positif, TNBC memiliki waktu kelangsungan hidup pasien yang lebih rendah daripada yang lainnya, serta angka kematian sebanyak 40% dalam 5 tahun pertama setelah pasien didiagnosis terkena kanker payudara tipe ini. Kelangsungan hidup rata-rata pasien dengan penyakit ini adalah 13,3 bulan dengan tingkat kekambuhan setelah menjalani operasi sebesar 25%. Sekitar 46% pasien TNBC akan mengalami metastasis yang jauh, dan pada umumnya melibatkan otak serta organ *visceral*. Waktu kambuh rata-rata yang terjadi pada pasien kanker payudara selain TNBC ialah dalam jangka waktu 35-67 bulan, namun pada pasien TNBC hanya 19-40 bulan (Yin *et al.*, 2020).

Terapi Kanker Payudara dengan Radiofarmaka

Terapi radiofarmaka dan radionuklida bertujuan untuk menargetkan sel kanker secara

langsung tanpa merusak jaringan yang sehat (Ahenkorah *et al.*, 2021). Dalam kedokteran nuklir, 95% radiofarmaka digunakan untuk diagnosis dan 5% untuk terapi. Terapi radionuklida melibatkan pengiriman elemen radioaktif dengan sifat emisi yang berbeda ke dalam jaringan kanker. Sedangkan terapi radiofarmaka dilakukan dengan mengirimkan radionuklida terkonjugasi ke target obat kanker (nanopartikel, antibodi, molekul kecil) (Sgouros *et al.*, 2021). Penelitian saat ini banyak menunjukkan bahwa kualitas hidup pasien meningkat dengan agen terapi radiofarmaka atau radionuklida dibandingkan dengan modalitas pengobatan konvensional karena memiliki toksisitas yang lebih kecil (Strosberg *et al.*, 2018; Bastiaannet *et al.*, 2020). Hal yang harus diperhatikan ketika memilih terapi radionuklida yaitu sifat fisik (waktu paruh, jenis emisi, energi radiasi, produk sampingan, metode produksi, dan kemurnian) dan juga sifat biokimia (penargetan jaringan, retensi radioaktivitas dalam sel kanker, stabilitas *in vivo*, dan juga toksisitas) (Aerts *et al.*, 2021).

²²⁵Ac@Fe₃O₄-CEPA-trastuzumab

Penelitian yang dilakukan oleh Cędrowska *et al.*, 2020 terhadap asam 3-fosfonopropionat (CEPA) linker yang dikonjugasikan secara kovalen dengan trastuzumab (Herceptin), sebuah antibodi monoklonal yang mengenali sel kanker payudara yang mengekspresikan reseptor HER2+ berlebih dan membantu menargetkan sel-sel HER2+ untuk dihancurkan dengan mengaktifkan sitotoksitas sel yang bergantung pada antibodi (Moradi-Kalbolandi *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2021). Pemancar alfa konjugasi ini ditandai dengan ²²⁵Ac dan konjugat penargetan yang digunakan yaitu nanopartikel berbasis oksida besi supermagnetik ²²⁵Ac@Fe₃O₄. Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa biokonjugat ²²⁵Ac@Fe₃O₄-CEPA-

trastuzumab yang disintesis telah menunjukkan efek sitotoksik yang tinggi terhadap sel kanker yang mengekspresikan reseptor HER2. Sedangkan studi *in vivo* menunjukkan bahwa biokonjugat tersebut cocok untuk mengobati sel kanker payudara dengan injeksi intratumoral atau pasca-reseksi (Cędrowska *et al.*, 2020).

¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) merupakan bagian besar dari protein ekstraseluler yang telah terdeteksi di endotel vaskular dari berbagai jenis kanker (Hofstetter *et al.*, 2022). PSMA berperan dalam aktivitas enzimatik dan proses neoangiogenesis serta merupakan target yang menarik bagi banyak tumor padat, seperti kanker payudara (Uijen *et al.*, 2021). Ekspresi PSMA secara istimewa disajikan dalam sel endotel neovaskular terkait tumor tanpa ekspresi endotel dalam kondisi fisiologis, oleh karena itu PSMA menjadi salah satu pendekatan yang efektif terutama untuk tumor yang tidak memiliki penanda permukaan sel yang dapat ditargetkan. Penelitian menunjukkan PSMA-617 yang dilabel menggunakan ¹⁷⁷Lu memiliki potensi sebagai target vaskular untuk radioterapi ligan pada *triple-negative breast cancer* (TNBC). Studi *in vivo* pada tikus dengan sel TNBC MDA-MB321 menunjukkan ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 terakumulasi secara khusus dalam kanker payudara *triple-negative* (Morgenroth *et al.*, 2019).

¹⁷⁷Lu-NM600

Agen terapi radionuklida lain yang telah diteliti memiliki potensi untuk *triple-negative breast cancer* adalah ¹⁷⁷Lu-NM600. NM600 merupakan analog dari alkil fosfokolin dengan selektivitas tumor yang diinginkan dan profil farmakokinetik untuk terapi nuklida yang ditargetkan di TNBC. NM600 dikembangkan

sebagai terapi kanker dengan memanfaatkan mekanisme penargetan universal dan tidak bergantung pada reseptor. Hasil penelitian menunjukkan penargetan tumor yang sangat baik, serta aktivitas ^{177}Lu -NM600 ditoleransi dengan baik dan menghasilkan penghambatan pertumbuhan tumor yang signifikan dan kelangsungan hidup yang berkepanjangan pada kedua model TNBC yang diuji, yaitu lini sel adenokarsinoma mammae 4T1 dan 4T07 (Hernandez *et al.*, 2020).

^{131}I -fulvestrant

Fulvestrant merupakan terapi endoktrin SERDs yang memiliki mekanisme kerja dengan menurunkan regulasi dan degradasi ER α (Huang *et al.*, 2021). Fulvestrant yang dilabeli dengan radioiodin dengan menggunakan metode kloramin T (^{131}I -fulvestrant) tepat dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara yang bergantung pada estrogen melalui mekanisme kerusakan radiasi ^{131}I pada sel MCF-7 melalui pengiriman ^{131}I -fulvestrant, mengikat ER yang menghalangi efek tumorigenik estrogen dalam sel MCF-7, dan penurunan regulasi ekspresi ER. Penelitian menunjukkan bahwa ^{131}I -fulvestrant stabil dan mempertahankan afinitas pengikatannya pada sel MCF-7 reseptor estrogen-positif (ER+) (Yin *et al.*, 2018).

^{225}Ac -hu11B6

Studi menunjukkan bahwa sekitar 60%-70% kanker payudara mengekspresikan reseptor androgen. Seperti pada jaringan prostat, keberadaan reseptor androgen fungsional berkorelasi dengan ekspresi hK2 dan PSA dalam lini sel kanker payudara. Penelitian yang dilakukan Thorek *et al.*, 2018 menerapkan aktivasi jalur reseptor androgen pada imunoterapi partikel alfa yang ditargetkan pada kanker payudara. Pada

penelitian tersebut telah disaring 13 lini sel kanker payudara dengan berbagai ekspresi estrogen, androgen, progesteron, dan HER2 untuk sekresi hK2 pada stimulasi hormon, namun hanya lini sel kanker payudara AR+ yang menghasilkan tingkat protease yang dapat dideteksi yaitu BT-474 dan MFM-223. Radioterapi bertarget [^{225}Ac]-hu11B6 dipotensiasi oleh DHT dan D-Norgestrel dalam model xenograft murine kanker payudara. Terapi yang spesifik untuk mengobati kanker payudara yang mengekspresikan reseptor androgen, partikel alfa anti-hK2 (antibodi hu11B6) dilabeli oleh ^{225}Ac menunjukkan hasil yang sangat menjanjikan pada lini sel kanker payudara reseptor androgen positif (Thorek *et al.*, 2019).

^{177}Lu -Bombesin-PLGA (paclitaxel)

Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa radionuklida ^{177}Lu -Bombesin-PLGA (paclitaxel) merupakan terapi kombinasi yang potensial untuk kanker payudara. Bombesin merupakan peptida yang memiliki afinitas tinggi terhadap *gastrin-releasing peptide receptor* (GRPR), sedangkan ekspresi GRPR yang tinggi terlihat pada beberapa jenis kanker, termasuk kanker payudara. GRPR diekspresikan pada lebih dari 75% kasus kanker payudara (Gibbens-Bandala *et al.*, 2019). GRPR diamati pada 83,2% tumor ER+ tetapi hanya 12% pada tumor ER- (Michalski *et al.*, 2021). Paclitaxel sendiri telah menjadi terapi lini pertama untuk pengobatan kanker padat, namun penggunaannya terbatas karena toksisitas yang tinggi, bioavailabilitas yang buruk dan efek samping yang parah (Tal *et al.*, 2022). Sehingga pada penelitian ini, paclitaxel dimuat dalam penghantaran obat berdasarkan nanopartikel menggunakan *poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA). Studi in vitro dan in vivo yang dilakukan dengan menggunakan lini sel kanker payudara MDA-MB-231 menunjukkan

serapan spesifik ^{177}Lu -BN-PLGA(PTX) dan efek sitotoksik yang secara signifikan lebih tinggi untuk sistem nano berlabel radiofarmaka dibandingkan dengan BN-PLGA (PTX) yang tidak berlabel (Gibbens-Bandala *et al.*, 2019).

^{212}Pb -labeled antibody 225.28

Chondrotin sulfate proteoglikan 4 (CSPG4) merupakan target yang relevan secara klinis untuk terapi TNBC karena diekspresikan secara berlebihan pada sel tumor yang berbeda dan pada 73% spesimen pasien TNBC primer. Radioimunoterapi yang menargetkan sel TNBC menggunakan antibodi monoklonal spesifik CSPG4 225,28 sebagai pembawa yang dilabeli oleh ^{212}Pb (^{212}Pb -225,28) menunjukkan hasil yang efektif untuk tumor yang mengekspresikan CSPG4, termasuk TNBC metastatik yang diujikan menggunakan sel TNBC manusia SUM159 dan 2LMP (Kasten *et al.*, 2018).

$[^{67}\text{Ga}]\text{Ga}$ -trastuzumab

Radioterapi molekuler yang memanfaatkan radionuklida pemancar elektron Auger jarak pendek memiliki potensi untuk pengobatan kanker yang ditargetkan. Terdapat studi pendekatan menggunakan konjugat chelator-trastuzumab untuk menargetkan radioaktivitas ke sel kanker payudara yang dievaluasi sebagai bukti konsep untuk menilai kesesuaian ^{67}Ga sebagai terapi radionuklida.

Radiofarmasi $[^{67}\text{Ga}]\text{Ga}$ -trastuzumab diuji untuk pengikatan dan internalisasi spesifik HER2, dan efeknya pada viabilitas (pengecualian pewarna) dan klonogenisitas garis sel HER2-positif HCC1954 dan HER2-negatif MDA-MB-231 diukur. Hasil penelitian menunjukkan viabilitas dan klonogenisitas sel HER2-positif menurun ketika radionuklida dimasukkan ke dalam sel melalui konjugasi dengan trastuzumab,

sehingga ^{67}Ga merupakan radionuklida terapeutik yang menjanjikan sebagai bagian dari radiofarmasi yang ditargetkan pada kanker payudara (Othman *et al.*, 2020).

PAMAM-PEG-5FU- $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Penghantaran obat bertarget berbasis dendimer merupakan sistem penghantaran obat yang inovatif dan menjanjikan sebagai terapi kanker. Reseptor folat (FR) diekspresikan secara berlebihan dalam banyak jenis sel kanker, seperti kanker payudara. Oleh karena itu, pengiriman obat yang ditargetkan oleh folat sangat memungkinkan sebagai terapi kanker payudara. Dendrimer polietilen glikol (PEG) yang dimodifikasi PAMAM G4 digabungkan dengan asam folat (FA) diteliti sebagai agen penargetan kanker payudara dengan menggunakan 5-fluorourasil (5-FU) dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sebagai agen terapeutik yang dimuat dan dikonjugasikan ke kompleks nano PEG-PAMAM G4-FA-5FU- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Efek terapi kombinasi dari 5-FU dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang mengandung nano-kompleks dievaluasi pada lini sel kanker 4T1 (kanker payudara tikus) dan MDA-MB-231 (adenokarsinoma payudara manusia). Hasil penelitian menunjukkan efek sitotoksitas yang tinggi yang disebabkan oleh efek 5FU dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ karena emisi sinar aktif yang dapat merusak struktur DNA, replikasi, dan pembelahan sel. Efek penghambatan kanker dari PEG-PAMAM-G4-FA-5FU- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dan PEG-PAMAM-G4-FA-5FU dievaluasi juga dengan menggunakan tikus BALB/C yang mengandung tumor payudara dan menunjukkan tingkat penghambatan dan penurunan ukuran tumor yang sangat baik (Narmani *et al.*, 2020).

^{223}Ra -dichloride

Ra-223 diklorida merupakan terapi target alfa yang menginduksi sitotoksitas lokal

pada metastasis tulang dan telah disetujui FDA dan tersedia secara komersial untuk pengobatan metastasis tulang (Hagemann *et al.*, 2020). Saat ini sedang berlangsung beberapa penelitian uji klinis $^{223}\text{RaCl}_2$ pada kanker payudara (NCT02258464, NCT02258451, dan NCT02366130). Uji klinis fase II dilakukan terhadap 36 pasien yang menerima $^{223}\text{RaCl}_2$ (dosis 55kBq/kg intravena setiap 4 minggu) yang dikombinasikan dengan terapi hormon positif (HR+) dan denosumab sebagai terapi pengendalian kanker payudara yang telah menyebar ke tulang dan/atau sumsum tulang. Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan Ra-223 dengan terapi hormonal menunjukkan kemungkinan kemanjuran dalam metastasis kanker payudara dominan tulang HR+ dan efek sampingnya dapat ditoleransi (NCT02366130) (Ueno *et al.*, 2020). Selain itu, terdapat penelitian uji klinis fase II radium-223 diklorida vs plasebo dan terapi hormonal sebagai terapi reseptor HER2-negative (HER2-) reseptor hormon positif (HR+) kanker payudara metastatik predomnan tulang (NCT02258464) dan fase II radium-223 diklorida dengan kombinasi exemestane dan everolimus vs plasebo dengan HER2-positif (HER2+) hormon negatif (HR-) kanker payudara metastatik predomnan tulang (NCT02258451) (Clinical Trial, 2022).

iso-[^{131}I]SGMIB-VHH_1028

Fragmen antibodi domain tunggal (sdAbs) seperti VHH_1028 yang bertarget HER2 diteliti sebagai terapi radiofarmaka yang menjanjikan karena dengan cepat terakumulasi dalam tumor (Altunay *et al.*, 2021; Piramoon, Khodadust and Hosseinimehr, 2021). Pada penelitian yang dilakukan oleh Feng *et al.*, 2022, VHH_1028 diberi label menggunakan agen prostetik residual N-sccinimidyl 3-guanidinomethyl 5- ^{131}I iodobenzoate (iso- ^{131}I]SGMIB) serta dievaluasi

distribusi jaringannya pada kanker payudara SKOV-3 yang mengekspresikan HER2 dan kanker payudara BT474. Hasil penelitian menunjukkan bahwa iso- ^{131}I]SGMIB-VHH_1028 ditoleransi dengan baik dan memberikan penghambatan pertumbuhan tumor yang signifikan serta perpanjangan kelangsungan hidup (Feng *et al.*, 2022).

$^{22}\text{-TTC7-Th}$

Targeted alpha therapy (TAT) memiliki potensi sebagai penghantar radionuklida pemancar partikel alpha yang kuat yang memancarkan radiasi transfer energi linier tinggi. Thorium-227 (^{227}Th), nuklida progenitor dari ^{223}Ra , mempunyai potensi sebagai alternatif yang lebih luas untuk ketersediaan chelator yang efisien, seperti octadentate 3,2-hydroxypyridinone (3,2-HOPO). Kelat 3,2-HOPO dapat dengan mudah dikonjugasikan ke berbagai tagret, memungkinkan generasi baru konjugat targetthorium-227 (TNC) (Hagemann *et al.*, 2020). *Targeted thorium-227 conjugates* (TNCs) mewakili kelas terapi baru radiofarmaka untuk pengobatan kanker. TTCs terdiri dari emitor partikel alfa thorium-227 kompleks menjadi *chelator 3,2-hydroxypyridinone* yang dikonjugasikan ke antibodi monoklonal penargetan tumor. Energi tinggi dan jarak pendek partikel alfa menginduksi aktivitas anti-tumor yang kuat dan selektif yang di induksi oleh kerusakan DNA dalam sel target. Pada tahun 2019 dilakukan penelitian oleh Wickstroem, *et al.*, 2019 dengan menguji efikasi *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)-TTC secara *in vitro* dan *in vivo* dengan *poli Inhibitor ADP ribose polimerase* (PARPi), olaparib, dalam adenokarsinoma kolorektal manusia dengan garis sel isogenik DLD-1 dan varian *knockout* DLD-1 BRCA2 *-/-*. Efek kombinasi secara *in vitro* didapatkan hasil yang sinergis pada DLD-

1 BRCA2 - / - dan aditif dalam DLD-1 garis sel parental. Demikian pula, efikasi *in vivo* dari kombinasi didapatkan hasil yang sinergis hanya dalam DLD-1 BRCA2 - / - model xenograft, dengan penghambatan pertumbuhan tumor yang signifikan secara statistik pada dosis TTC tunggal 120 kBq / kg berat badan (bb) dan 50 mg / kg bw olaparib (setiap hari, yaitu untuk 4 minggu), menunjukkan penghambatan pertumbuhan tumor yang sebanding dengan dosis TTC tunggal 600 kBq / kg bb (Wickstroem *et al.*, 2019).

²¹¹At-AuNP-PEG-trastuzumab

Nanopartikel emas berdiameter 5 nm (AuNPs) yang dilabel dengan -emitor (²¹¹At) dan dimodifikasi dengan rantai polietilen glikol (PEG) serta dilekatkan pada antibodi monoklonal spesifik HER2 yaitu trastuzumab (²¹¹At-AuNP-PEG-trastuzumab) diteliti secara *in vitro* terhadap lini sel SKOV-3. Studi biologis *in vitro* menunjukkan bahwa ²¹¹At-AuNP-PEG-trastuzumab memiliki afinitas dan sitotoksitas yang lebih tinggi terhadap HER2 yang diekspresikan secara berlebihan oleh SKOV-3 dibandingkan dengan nanopartikel yang tidak dimodifikasi dengan target. Studi mikroskopi *confocal* yang dilakukan juga menunjukkan bahwa ²¹¹At-AuNP-PEG-trastuzumab secara efektif diinternalisasi dan disimpan dekat dengan nukleus. Temuan tersebut menunjukan potensi yang menjanjikan untuk radio biokonjugat ²¹¹At-AuNP-PEG-trastuzumab sebagai agen terapi perspektif dalam pengobatan kanker padat yang mengekspresikan reseptor HER2 serta tidak dapat dihilangkan dengan operasi (Dziawer *et al.*, 2019).

²²⁴-Ra solution

Peningkatan morbiditas dan prognosis kanker payudara yang buruk salah satunya ditandai dengan metastasis tulang. Terapi

radionuklida yang ditargetkan dengan emisi- α , radium-224 (²²⁴Ra) pada kanker payudara manusia MDA-MB-321 (SA)-GFP metastasis tulang yang disuntikan secara intrakardial ke tikus menunjukkan hasil yang menjanjikan. Terapi dengan larutan radium-224 dapat menurunkan area lesi osteolitik di tungkai belakang dan jumlah fokus tumor di seluruh kerangka serta dapat memperpanjang kelangsungan hidup secara signifikan. Efek anti tumor yang dihasilkan kemungkinan terkait dengan pengiriman zona radiasi yang intens dan sangat terlokalisasi dari partikel yang menargetkan permukaan tulang (Juzeniene *et al.*, 2018).

¹⁷⁷Lu-FAP-2286

Fibroblast activation protein (FAP) diekspresikan secara berlebihan pada lebih dari 90% tumor epitel seperti kanker payudara, kolorektal, paru-paru, ovarium, dan pankreas (Varasteh *et al.*, 2019). FAP-2286 terdiri dari peptida yang secara potensial dan selektif mengikat FAP dan DOTA yang dipasang melalui penghubung. FAP-2286 memiliki afinitas kuat terhadap protein FAP manusia. Radio label FAP-2286 dengan pemancar partikel ¹⁷⁷Lu memiliki aktivitas antitumor yang kuat dalam xenografts HEK-293 yang mengekspresikan FAP setelah dosis intravena tunggal. Terapi radionuklida bertarget peptida dengan ¹⁷⁷Lu-FAP-2286 diberikan dengan tujuan paliatif pada spektrum kanker yang luas. Pemberian ¹⁷⁷Lu-FAP-2286 (5,8 ± 2,0 GBq; kisaran, 2,4-9,9 GBq) dapat ditoleransi dengan baik, tanpa gejala merugikan atau efek farmakologis yang terdeteksi secara klinis yang diperhatikan atau dilaporkan pada pasien mana pun, termasuk pada pasien dengan kanker payudara (Baum *et al.*, 2022).

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-folat

Penargetan tumor dengan radio konjugat berbasis folat telah diselidiki selama dua dekade terakhir dalam studi pra-klinis. Baru-baru ini, radiofarmasi berbasis folat telah diteliti untuk memicu respon imun dan menjadi salah satu pendekatan yang menjanjikan, khususnya untuk kanker payudara. Pada kanker payudara, reseptor folat diekspresikan dalam 50% kasus dan terbukti berhubungan dengan kanker payudara *triple-negative* yang sangat agresif (Cheung *et al.*, 2018). Studi *in vitro* dan *in vivo* dilakukan terhadap [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-folat untuk mengkarakterisasi sel tumor payudara NF9006 yang berkaitan dengan ekspresi reseptor folat (FR). Sebuah studi pra klinis yang dilakukan selama 70 hari dengan tikus pembawa tumor NF9006 memberikan hasil [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-folat terikat secara khusus pada sel tumor NF9006 dan jaringan *in vitro* serta terakumulasi dalam tumor NF9006 *in vivo*. Pada penelitian yang dilakukan, penghambatan pertumbuhan tumor tikus yang menerima [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-folat sebelum terapi antibodi anti-CTLA-4 menjadi dua kali lipat sehingga menyebabkan kelangsungan hidup tikus yang meningkat secara substansial. Hal tersebut dengan jelas menunjukkan potensi yang menjanjikan dari [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-folat untuk digunakan sebagai stimulus radiasi untuk meningkatkan respon tumor payudara terhadap imunoterapi anti-CTLA-4 (Guzik *et al.*, 2021).

¹⁷⁷Lu-CHX-A"-(DTPA)-trastuzumab

Pada studi praklinis dan klinis, ¹⁷⁷Lu-Trastuzumab telah terbukti efektif untuk pengobatan keganasan HER2-positif seperti kanker payudara dan ovarium. Terdapat penelitian mengenai mekanisme kerja ¹⁷⁷Lu-CHX-A"-*diethylenetriaminepentaacetic acid* (DTPA)-trastuzumab pada tingkat seluler dan molekuler

dengan melakukan berbagai uji *in vitro* pada kanker payudara MDA-MB-453 HER2-positif.

Hasil studi mengungkapkan bahwa toksisitas seluler bergantung pada dosis, dan cara kematian sel didominasi oleh apoptosis. *Radioimmunoconjugate* akan memperlambat sel dalam fase S dari siklus sel dengan peningkatan dua kali lipat dalam penangkapan G2/M yang menyebabkan peningkatan apoptosis pada dosis yang lebih tinggi. Studi ini mengungkapkan bahwa formulasi ¹⁷⁷Lu-CHX-A"-(DTPA)-trastuzumab dapat mengeksekusi toksisitas seluler yang bergantung pada dosis melalui induksi apoptosis (Sharma *et al.*, 2020).

¹⁷⁷Lu-DTPA-TRC105

Angiogenesis merupakan penanda agresivitas pada banyak kanker, termasuk kanker payudara. Terapi radionuklida yang ditargetkan dengan agen penargetan angiogenesis dapat mengurangi pembentukan pembuluh darah yang meningkat dan memperlambat pertumbuhan tumor, baik primer maupun metastasis (Puttemans *et al.*, 2019). CD105 atau endoglin memiliki peran utama dalam angiogenesis pada sejumlah kanker, menjadikannya target yang dapat diterapkan secara luas untuk radioimunoterapi yang ditargetkan (Kasprzak and Adamek, 2018). Terdapat studi menggunakan antibodi anti-CD105 yang dikonjugasikan dengan *diethylenetriaminepentaacetic acid* (DTPA) untuk radiolabeling dengan ¹⁷⁷Lu, Studi ini menggunakan tikus dengan sel karsinoma 4T1. Hasil penelitian menunjukkan penghambatan pertumbuhan tumor yang signifikan diamati pada kelompok dosis tinggi, dengan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup. Hal tersebut menunjukkan ¹⁷⁷Lu-DTPA-TRC105, bila diberikan pada dosis yang cukup, mampu mengurangi pertumbuhan tumor dan memberikan manfaat kelangsungan

hidup yang signifikan tanpa toksisitas di luar target (Ehlerding *et al.*, 2018).

Au@Pt-PEG-trastuzumab

Radionuklida $^{193\text{m}}\text{Pt}$ dan $^{195\text{m}}\text{Pt}$ adalah pemancar elektron Auger yang menarik secara terapeutik karena hasil elektron Auger yang sangat tinggi per peluruhan. Terdapat penelitian tentang aplikasi nanopartikel *core-shell* (Au@Pt) untuk terapi Auger elektron HER2+ kanker payudara. Studi tersebut dilakukan pada lini sel SKOV-3 dengan penggunaan biokonjugat penargetan yang disintesis ($\text{Au@Pt-PEG-trastuzumab}$) menunjukkan afinitas tinggi ke sel HER2+. Hasil tersebut menjanjikan dan terapi elektron Auger menggunakan radiofarmasi berbasis $^{193\text{m}}\text{Pt}$ dan $^{195\text{m}}\text{Pt}$ berpotensi tinggi untuk terapi kanker, termasuk kanker payudara (Wawrowicz *et al.*, 2021).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan pustaka, terdapat 19 agen terapi yang dilabeli dengan radiofarmaka sebagai manajemen yang potensial dan efektif dalam pengobatan kanker payudara berdasarkan subtipe. Dari 19 agen tersebut, terdapat dua agen yang telah memasuki uji klinis yaitu $^{223}\text{RaCl}_2$ dan $^{177}\text{Lu-FAP-2286}$. Hingga saat ini, penelitian mengenai terapi dengan radiofarmaka masih terus berkembang untuk merancang target baru radiofarmasi menggunakan berbagai obat yang telah disetujui oleh regulator.

DAFTAR PUSTAKA

Aerts, A. *et al.* (2021) 'EANM position paper on the role of radiobiology in nuclear medicine', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-021-05345-9.

Ahenkorah, S. *et al.* (2021) 'Bismuth-213 for

targeted radionuclide therapy: From atom to bedside', *Pharmaceutics*. doi: 10.3390/pharmaceutics13050599.

Altunay, B. *et al.* (2021) 'HER2-directed antibodies, affibodies and nanobodies as drug-delivery vehicles in breast cancer with a specific focus on radioimmunotherapy and radioimmunoimaging', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-020-05094-1.

Bastiaannet, R. *et al.* (2020) 'First evidence for a dose-Response relationship in patients treated with ^{166}Ho radioembolization: A prospective study', *Journal of Nuclear Medicine*. doi: 10.2967/jnumed.119.232751.

Baum, R. P. *et al.* (2022) 'Feasibility, Biodistribution, and Preliminary Dosimetry in Peptide-Targeted Radionuclide Therapy of Diverse Adenocarcinomas Using $^{177}\text{Lu-FAP-2286}$: First-in-Humans Results', *Journal of Nuclear Medicine*. doi: 10.2967/jnumed.120.259192.

Bharti, S. *et al.* (2020) 'A rare case of intraductal papilloma with atypical ductal hyperplasia in a male breast: A pathological diagnosis', *Journal of Family and Community Medicine*. doi: 10.4103/jfcm.JFCM_230_20.

Burguin, A., Diorio, C. and Durocher, F. (2021) 'Breast cancer treatments: Updates and new challenges', *Journal of Personalized Medicine*. doi: 10.3390/jpm11080808.

Cędrowska, E. *et al.* (2020) 'Trastuzumab conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles labeled with ^{225}Ac as a perspective tool for combined α -radioimmunotherapy and magnetic hyperthermia of HER2-positive breast cancer', *Molecules*. doi: 10.3390/

- molecules25051025.
- Chaurasiya, S. and Fong, Y. (2021) 'Viroimmunotherapy for breast cancer: promises, problems and future directions', *Cancer Gene Therapy*. doi: 10.1038/s41417-020-00265-6.
- Cheung, A. *et al.* (2018) 'Anti-folate receptor alpha-directed antibody therapies restrict the growth of triple-negative breast cancer', *Clinical Cancer Research*. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0652.
- Dziawer, Ł. *et al.* (2019) 'Trastuzumab-modified gold nanoparticles labeled with ²¹¹At as a prospective tool for local treatment of HER2-positive breast cancer', *Nanomaterials*. doi: 10.3390/nano9040632.
- Ehlerding, E. B. *et al.* (2018) 'Targeting angiogenesis for radioimmunotherapy with a ¹⁷⁷Lu-labeled antibody', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-017-3793-2.
- Fang, H. *et al.* (2021) 'Preclinical Advances in Theranostics for the Different Molecular Subtypes of Breast Cancer', *Frontiers in Pharmacology*. doi: 10.3389/fphar.2021.627693.
- Feng, Y. *et al.* (2022) 'Evaluation of an ¹³¹I-labeled HER2-specific single domain antibody fragment for the radiopharmaceutical therapy of HER2-expressing cancers', *Scientific Reports*. doi: 10.1038/s41598-022-07006-9.
- Gao, J. J. and Swain, S. M. (2018) 'Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review', *The Oncologist*. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0535.
- Gibbens-Bandala, B. *et al.* (2019) '¹⁷⁷Lu-Bombesin-PLGA (paclitaxel): A targeted controlled-release nanomedicine for bimodal therapy of breast cancer', *Materials Science and Engineering C*. doi: 10.1016/j.msec.2019.110043.
- Guzik, P. *et al.* (2021) 'Promising potential of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-folate to enhance tumor response to immunotherapy—a preclinical study using a syngeneic breast cancer model', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-020-05054-9.
- Hagemann, U. B. *et al.* (2020) 'Advances in Precision Oncology: Targeted Thorium-227 Conjugates As a New Modality in Targeted Alpha Therapy', *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. doi: 10.1089/cbr.2020.3568.
- Hernandez, R. *et al.* (2020) '¹⁷⁷Lu-NM600 targeted radionuclide therapy extends survival in syngeneic murine models of triple-negative breast cancer', *Journal of Nuclear Medicine*. doi: 10.2967/jnumed.119.236265.
- Hofstetter, G. *et al.* (2022) 'Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in Tumor-Associated Neovasculature Is an Independent Prognostic Marker in Patients with Ovarian Cancer', *Journal of Personalized Medicine*, 12(4), p. 551.
- Huang, H. *et al.* (2021) 'The immunomodulatory effects of endocrine therapy in breast cancer', *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. doi: 10.1186/s13046-020-01788-4.
- Islam, M. S., Chakraborty, B. and Panda, C. K. (2020) 'Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management', *Annals of Translational Medicine*. doi: 10.21037/atm-19-2756.
- Juzeniene, A. *et al.* (2018) 'Antitumor activity of novel bone-seeking, α -emitting ²²⁴Ra-resolution in a breast cancer skeletal

- metastases model', *Anticancer Research*. doi: 10.21873/anticancer.12432.
- Kasprzak, A. and Adamek, A. (2018) 'Role of endoglin (CD105) in the progression of hepatocellular carcinoma and anti-angiogenic therapy', *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms19123887.
- Kasten, B. B. *et al.* (2018) '212Pb-labeled antibody 225.28 targeted to chondroitin sulfate proteoglycan 4 for triple-negative breast cancer therapy in mouse models', *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms19040925.
- Lei, S. *et al.* (2021) 'Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020', *Cancer Communications*. doi: 10.1002/cac2.12207.
- Li, Y. *et al.* (2021) 'Recent Progress on Immunotherapy for Breast Cancer: Tumor Microenvironment, Nanotechnology and More', *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. doi: 10.3389/fbioe.2021.680315.
- Michalski, K. *et al.* (2021) 'Gastrin-releasing peptide receptor antagonist [68 ga]rm2 pet/ct for staging of pre-treated, metastasized breast cancer', *Cancers*. doi: 10.3390/cancers13236106.
- Momenimovahed, Z. and Salehiniya, H. (2019) 'Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world', *Breast Cancer: Targets and Therapy*. doi: 10.2147/BCTT.S176070.
- Moradi-Kalbolandi, S. *et al.* (2018) 'Monoclonal antibody-based therapeutics, targeting the epidermal growth factor receptor family: from herceptin to Pan HER', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. doi: 10.1111/jphp.12911.
- Morgenroth, A. *et al.* (2019) 'Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer', *Breast Cancer Research*. doi: 10.1186/s13058-019-1205-1.
- Narmani, A. *et al.* (2020) 'Breast Tumor Targeting with PAMAM-PEG-5FU-99mTc As a New Therapeutic Nanocomplex: In In-vitro and In-vivo studies', *Biomedical Microdevices*. doi: 10.1007/s10544-020-00485-5.
- Othman, M. F. bin *et al.* (2020) 'In vitro cytotoxicity of Auger electron-emitting [67 Ga]Ga-trastuzumab', *Nuclear Medicine and Biology*. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2019.12.004.
- Pellegrino, B. *et al.* (2021) 'Luminal Breast Cancer: Risk of Recurrence and Tumor-Associated Immune Suppression', *Molecular Diagnosis and Therapy*. doi: 10.1007/s40291-021-00525-7.
- Piramoon, M., Khodadust, F. and Hosseini-mehr, S. J. (2021) 'Radiolabeled nanobodies for tumor targeting: From bioengineering to imaging and therapy', *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188529.
- Puttemans, J. *et al.* (2019) 'Beyond the barrier: Targeted radionuclide therapy in brain tumors and metastases', *Pharmaceutics*. doi: 10.3390/pharmaceutics11080376.
- Sardasht, F. G. *et al.* (2022) 'Breast Cancer Screening Behaviors Based on Health Belief Model', 32(2), pp. 89–97.
- Sgouros, G. *et al.* (2021) 'Tumor Response to Radiopharmaceutical Therapies: The Knowns and the Unknowns', *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. doi: 10.2967/jnumed.121.262750.

- Sharma, R. *et al.* (2020) 'Dose-dependent cell cycle arrest and apoptosis in HER2 breast cancer cells by ¹⁷⁷Lu-CHX-A'-DTPA-Trastuzumab', *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_20_19.
- Strosberg, J. *et al.* (2018) 'Health-related quality of life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-dotatate in the phase III netter-1 trial', *Journal of Clinical Oncology*. doi: 10.1200/JCO.2018.78.5865.
- Tal, R. *et al.* (2022) 'Nanoliposomes in Cancer Therapy : Marketed Products and Current Clinical Trials', 23(8), p. 4249.
- Thorek, D. L. J. *et al.* (2019) 'Harnessing androgen receptor pathway activation for targeted alpha particle radioimmunotherapy of breast cancer', *Clinical Cancer Research*. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1521.
- Ueno, N. T. *et al.* (2020) 'Phase II study of Radium-223 dichloride combined with hormonal therapy for hormone receptor-positive, bone-dominant metastatic breast cancer', *Cancer Medicine*. doi: 10.1002/cam4.2780.
- Uijen, M. J. M. *et al.* (2021) 'PSMA radioligand therapy for solid tumors other than prostate cancer: background, opportunities, challenges, and first clinical reports', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-021-05433-w.
- Vagia, E., Mahalingam, D. and Cristofanilli, M. (2020) 'The landscape of targeted therapies in TNBC', *Cancers*. doi: 10.3390/cancers12040916.
- Varasteh, Z. *et al.* (2019) 'Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a ⁶⁸Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAPI-04', *Journal of Nuclear Medicine*. doi: 10.2967/jnumed.119.226993.
- Vi, C., Mandarano, G. and Shigdar, S. (2021) 'Diagnostics and therapeutics in targeting her2 breast cancer: A novel approach', *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms22116163.
- Wawrowicz, K. *et al.* (2021) 'Au@Pt core-shell nanoparticle bioconjugates for the therapy of HER2+ breast cancer and hepatocellular carcinoma. Model studies on the applicability of ¹⁹³mPt and ¹⁹⁵mPt radionuclides in auger electron therapy', *Molecules*. doi: 10.3390/molecules26072051.
- Wickstroem, K. *et al.* (2019) 'Synergistic effect of a HER2 targeted thorium-227 conjugate in combination with olaparib in a BRCA2 deficient xenograft model', *Pharmaceuticals*. doi: 10.3390/ph12040155.
- Won, K. A. and Spruck, C. (2020) 'Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives', *International Journal of Oncology*. doi: 10.3892/ijo.2020.5135.
- Yin, G. *et al.* (2018) 'Synthesis and application of ¹³¹I-fulvestrant as a targeted radiation drug for endocrine therapy in human breast cancer', *Oncology Reports*. doi: 10.3892/or.2018.6212.
- Yin, L. *et al.* (2020) 'Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress', *Breast Cancer Research*. doi: 10.1186/s13058-020-01296-5.
- Zhao, D. *et al.* (2021) 'Poor histologic tumor response after adjuvant therapy in basal-like HER2-positive breast carcinoma', *Pathology Research and Practice*. doi: 10.1016/j.prp.2021.153677.