

Optimalisasi Nanopartikel Lipid Eksopolisakarida Termodifikasi Asam Folat untuk Penghantaran Trastuzumab Biosimilar Target HER2 pada Kanker Payudara

I Kadek Ari Sanjaya^{1*}, Baiq Bunga Citra Pratiwi¹

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/7qkkvg78>

Article Info

Received : 18 November 2025

Revised : 2 Desember

Accepted : 8 Desember 2025

Abstract: Breast cancer remains a leading cause of cancer-related mortality, with HER2+ subtypes accounting for 20-30% of cases. While trastuzumab has revolutionized treatment, its efficacy is limited by poor tumor penetration, systemic toxicity, and high costs. This literature review explores folic acid-modified exopolysaccharide lipid nanoparticles (FA-EPS-LNPs) as a novel delivery system for trastuzumab biosimilar. Exopolysaccharides offer biocompatibility and biodegradability, while lipid nanoparticles protect therapeutic proteins and enhance cellular uptake. Folic acid conjugation enables dual targeting through folate receptors overexpressed in cancer cells and HER2-specific activity. The review examines physicochemical properties, optimization parameters including particle size, surface charge, encapsulation efficiency, and folic acid conjugation methods. Evidence demonstrates enhanced cellular uptake, improved cytotoxicity, reduced off-target effects, and superior pharmacokinetics compared to conventional formulations. Challenges include scale-up manufacturing, stability, immunogenicity, and regulatory considerations. This review identifies knowledge gaps and highlights FA-EPS-LNPs' potential to improve treatment outcomes, reduce costs, and enhance patient quality of life in HER2+ breast cancer therapy.

Keywords: HER2+ breast cancer, Targeted nanodelivery, Folate-modified nanoparticles, Trastuzumab biosimilar

Citation: Sanjaya, I.K.A., et al. (2025). Optimalisasi Nanopartikel Lipid Eksopolisakarida Termodifikasi Asam Folat untuk Penghantaran Trastuzumab Biosimilar Target HER2 pada Kanker Payudara. *Lombok Medical Journal*, 5(1), 23-29. Doi : <https://doi.org/10.29303/7qkkvg78>

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan utama bagi perempuan di seluruh dunia dan masih menjadi penyebab morbiditas serta mortalitas yang tinggi. Beban penyakit ini terus meningkat, terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah yang menghadapi keterbatasan dalam deteksi dini dan akses pengobatan (Ningrum & Rahayu, 2021; Setyawan et al., 2023). Data GLOBOCAN 2020 melaporkan lebih dari 2,3 juta kasus baru kanker

payudara dengan angka kematian mencapai lebih dari 680.000 jiwa secara global (Łukasiewicz et al., 2021). Di Indonesia, kanker payudara merupakan penyebab kematian tertinggi akibat kanker, dengan 68.858 kasus baru dan lebih dari 22.000 kematian pada tahun yang sama (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

Di antara seluruh subtype kanker payudara, HER2+ mendapat perhatian khusus karena karakteristiknya yang lebih agresif dan hubungannya

Email: arisanjaya100@gmail.com

dengan prognosis yang lebih buruk. Subtipe ini termasuk dalam kelompok HER2-enriched, yang ditandai oleh tingkat proliferasi sel yang tinggi, risiko kekambuhan dini, serta kecenderungan metastasis ke organ vital seperti otak, paru, dan hati (Enon et al., 2025). Sebelum ketersediaan terapi anti-HER2, angka kematian pada subtipe ini dilaporkan 2–3 kali lebih tinggi dibandingkan kanker payudara luminal. Temuan Łukasiewicz et al. (2021) juga menunjukkan bahwa amplifikasi HER2 berperan dalam aktivasi jalur MAPK dan PI3K/AKT, menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali dan ketidakstabilan genom. Kondisi ini berkontribusi pada penurunan overall survival (OS), terutama pada pasien yang tidak menerima terapi target (Xiong et al., 2025).

Situasi ini menjadi lebih menantang di negara berkembang, termasuk Indonesia. Keterbatasan infrastruktur diagnostik, akses yang tidak merata terhadap terapi target, dan beban biaya yang tinggi membuat angka kelangsungan hidup lima tahun diproyeksikan lebih rendah dibandingkan negara berpenghasilan tinggi (Setyawan et al., 2023). Selain itu, sebagian besar pasien datang dengan kondisi klinis yang sudah lebih berat misalnya ukuran tumor yang besar, nyeri, cairan abnormal dari puting, serta pembesaran kelenjar getah bening aksila yang memperburuk luaran, terutama pada subtipe agresif seperti HER2+ (Pitarch et al., 2025).

Terapi HER2-directed, termasuk trastuzumab, pertuzumab, serta antibody-drug conjugates (ADC) seperti T-DM1 dan trastuzumab deruxtecan, telah merevolusi penanganan kanker payudara HER2+ dan terbukti mengurangi risiko kekambuhan serta meningkatkan survival (Saleh et al., 2024). Meski demikian, resistensi terhadap terapi masih menjadi tantangan yang sering muncul. Xiong et al. (2025) menjelaskan bahwa resistensi dapat dipicu oleh mutasi PIK3CA, perubahan mikro-lingkungan tumor, hingga mekanisme penghindaran imun seperti peningkatan ekspresi PD-L1. Tantangan lain mencakup efek samping yang tidak ringan, kebutuhan dosis tinggi, biaya pengobatan yang besar, serta akses obat yang belum merata, terutama di layanan primer (Rajan et al., 2024; Qari et al., 2024).

Berbagai keterbatasan tersebut mendorong perlunya pendekatan terapi yang lebih efisien, aman, dan terjangkau. Salah satu inovasi yang mulai banyak diteliti adalah penggunaan nanopartikel lipid eksopolisakarida yang dimodifikasi asam folat untuk menghantarkan trastuzumab biosimilar. Sistem ini bekerja dengan memanfaatkan mekanisme endositosis reseptor-mediati pada sel HER2, sehingga obat dapat diarahkan secara lebih spesifik ke sel kanker. Keunggulan pendekatan ini meliputi peningkatan efektivitas pengantaran obat, penurunan kerusakan

pada sel normal, kebutuhan dosis yang lebih rendah, serta potensi mengurangi toksisitas dan menghadapi resistensi terapi (Qari et al., 2024; Saleh et al., 2024). Dengan karakteristik tersebut, platform nanopartikel menjadi salah satu strategi yang menjanjikan dalam upaya meningkatkan luaran klinis pada pasien kanker payudara HER2+.

Metode

Tinjauan pustaka ini disusun dengan cara menelusuri berbagai artikel ilmiah dari PubMed, Google Scholar, dan ResearchGate menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan kanker payudara, terapi anti-HER2, mekanisme kerja trastuzumab dan biosimilarnya, serta teknologi penghantaran obat berbasis nanopartikel lipid yang dimodifikasi eksopolisakarida dan asam folat. Dari pencarian tersebut, dipilih 32 sumber yang benar-benar relevan, terdiri dari penelitian, review, dan book chapter yang dapat diakses lengkap dan memiliki metode yang jelas. Sumber yang tidak memberikan data atau penjelasan mekanisme yang sesuai tidak disertakan. Semua literatur yang terpilih inilah yang kemudian menjadi dasar dalam memahami gambaran kanker payudara, mekanisme HER2, perkembangan terapi anti-HER2, karakteristik trastuzumab biosimilar, serta inovasi sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel yang dibahas dalam tulisan ini.

Karakteristik dan Signifikansi HER2 sebagai Target Terapi

HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), atau dikenal sebagai ErbB2 adalah anggota keluarga reseptor tirosin kinase ErbB yang terdiri dari EGFR (HER1), HER3, dan HER4, dan berperan penting dalam regulasi proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel (Li et al., 2018). Reseptor ini memiliki tiga domain utama: domain ekstraseluler yang memfasilitasi dimerisasi reseptor, domain transmembran, dan domain intraseluler yang mengandung aktivitas tirosin kinase (Maadi et al., 2021). Berbeda dengan anggota keluarga ErbB lainnya, HER2 tidak memiliki ligan spesifik yang diketahui, tetapi berada dalam konformasi aktif yang siap untuk membentuk homo- maupun heterodimer, terutama dengan HER3, sehingga mengaktifkan jalur pensinyalan seperti PI3K/AKT dan MAPK yang mendorong transformasi onkogenik (Li et al., 2018). Amplifikasi atau overekspresi HER2 ditemukan pada sekitar 20–30% kanker payudara dan berkorelasi dengan agresivitas tumor, peningkatan risiko metastasis, dan prognosis yang buruk (Maadi et al., 2021). Amplifikasi *gen HER2* pada kromosom 17q21 berhubungan signifikan dengan penurunan kelangsungan hidup pasien, sehingga HER2 menjadi target molekuler penting dalam terapi kanker payudara HER2+ (Ferreira

et al., 2017). Aktivasi berlebihan HER2 meningkatkan fosforilasi tirosin pada domain sitoplasmiknya, yang memicu kaskade sinyal proliferasi dan anti-apoptotik, sehingga mengarahkan sel ke fenotipe kanker yang lebih invasif (Zhu et al., 2024).

Signifikansi HER2 sebagai target terapi diperkuat oleh keberhasilan pengembangan antibodi monoklonal trastuzumab yang secara spesifik berikatan dengan domain IV HER2, menghambat dimerisasi dan menekan sinyal pertumbuhan (Maadi et al., 2021). Pemilihan HER2 sebagai target molekuler juga didukung oleh fakta bahwa reseptor ini diekspresikan secara berlebihan di permukaan sel kanker, namun sangat rendah pada jaringan normal, sehingga memungkinkan terapi yang lebih selektif dan meminimalkan toksisitas sistemik (Meric-Bernstam et al., 2024). Dengan karakteristik ini, HER2 tidak hanya menjadi biomarker prognostik tetapi juga prediktor respons terhadap terapi anti-HER2, menjadikannya komponen kunci dalam strategi terapi presisi kanker payudara (Mamori et al., 2024).

Mekanisme Kerja Trastuzumab Biosimilar pada Reseptor HER

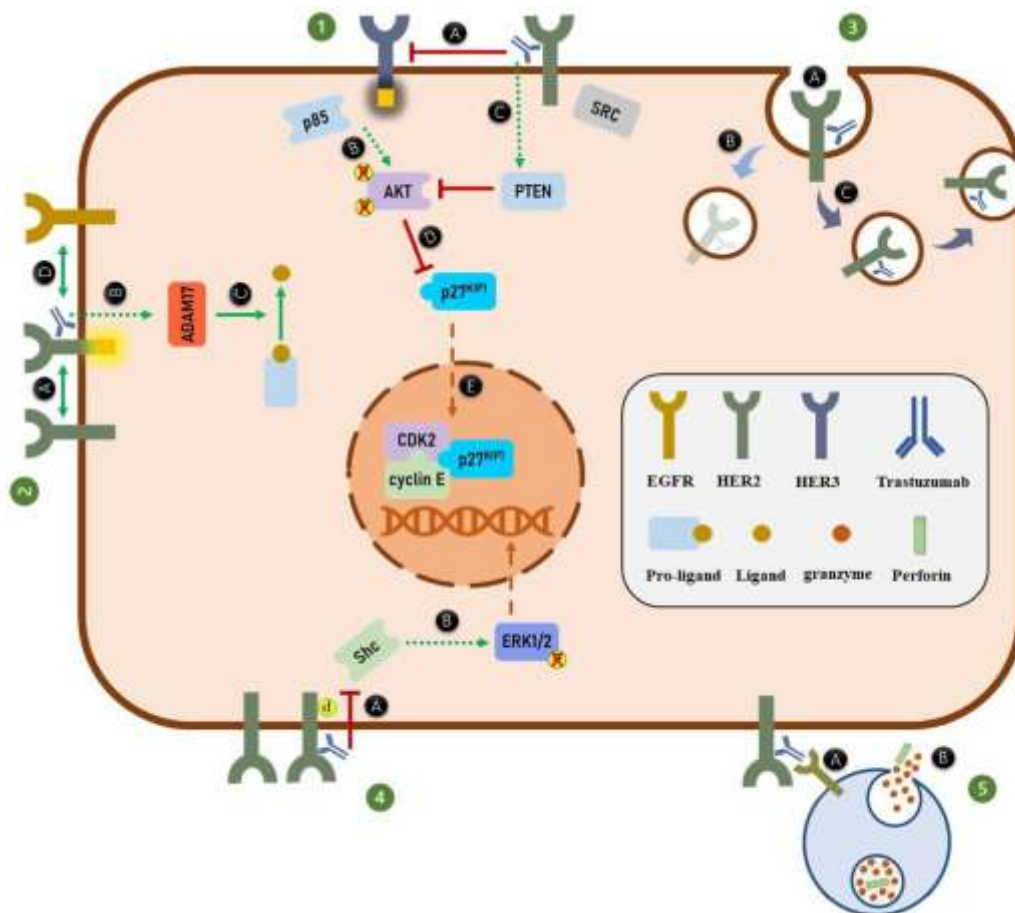
Trastuzumab biosimilar bekerja dengan menargetkan domain IV dari ekstraseluler reseptor HER2, yang merupakan reseptor tirosin kinase tanpa ligan namun menjadi pasangan dimerisasi preferensial dalam keluarga HER (Maadi et al., 2021). Ikatan ini menghambat proses dimerisasi HER2 dengan reseptor HER lain, terutama HER3, sehingga mengganggu aktivasi jalur pensinyalan onkogenik seperti PI3K/AKT dan MAPK yang berperan dalam proliferasi, kelangsungan hidup, dan migrasi sel tumor (Triantafyllidi & Triantafyllidis, 2022). Selain itu, pengikatan trastuzumab pada HER2 memicu internalisasi reseptor, mengurangi jumlah HER2 di permukaan sel, dan menginduksi penangkapan siklus sel pada fase G1, yang secara langsung menekan pertumbuhan tumor (Swain et al., 2023). Mekanisme ini bersifat serupa pada biosimilar trastuzumab karena secara struktur dan fungsi dirancang untuk meniru obat referensi secara ketat (Triantafyllidi & Triantafyllidis, 2022).

Selain menghambat sinyal proliferasi, trastuzumab biosimilar memanfaatkan sistem imun inang untuk melawan sel kanker melalui mekanisme *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC) dan *antibody-dependent cellular phagocytosis* (ADCP) (Hong et al., 2023). Pada ADCC, fragmen Fc antibodi berikatan dengan reseptor Fcγ pada sel efektor seperti *natural killer* (NK), memicu pelepasan granzyme dan perforin yang

menyebabkan lisis sel tumor (Zhang et al., 2015). Sementara itu, ADCP melibatkan makrofag yang mengenali kompleks antibodi-HER2 untuk memfagositosis sel kanker (Li et al., 2020). Mekanisme imun ini penting karena memberikan kontribusi besar terhadap efektivitas terapi, dan telah terbukti pada berbagai studi praklinis dan klinis bahwa biosimilar mampu memicu respons imun yang sebanding dengan trastuzumab orisinal (Khan et al., 2020).

Di samping efek langsung dan mediasi imun, trastuzumab biosimilar juga dapat menghambat pelepasan domain ekstraseluler HER2 terlarut (*p95HER2*) yang bersifat onkogenik, sehingga mencegah aktivasi sinyal independen-ligan yang sering ditemukan pada kanker payudara HER2+ (Khan et al., 2020). Mekanisme ini berperan dalam mengurangi risiko resistensi awal, meskipun resistensi sekunder masih dapat berkembang melalui berbagai jalur, seperti peningkatan ekspresi mucin 4 (MUC4) yang menutupi epitop HER2 atau aktivasi jalur pensinyalan alternatif (Hong et al., 2023).

Penggunaan mediator penghantaran, seperti nanopartikel, konjugat obat dan antibodi, atau sistem pembawa bertarget, umumnya ditujukan untuk meningkatkan stabilitas, akumulasi intratumor, serta efisiensi internalisasi trastuzumab pada mikrolingkungan tumor yang padat dan sulit ditembus. Literatur yang ada menunjukkan bahwa resistensi terhadap trastuzumab bukan disebabkan oleh ketiadaan mediator, tetapi lebih berkaitan dengan perubahan biologis sel tumor, termasuk penurunan ekspresi HER2, overekspresi MUC4, atau aktivasi jalur pensinyalan alternatif (Hong et al., 2023; Khan et al., 2020). Kendati demikian, beberapa studi melaporkan bahwa penggunaan mediator dapat meningkatkan respons terapeutik melalui perbaikan penetrasi obat dan peningkatan aktivitas sitotoksik. Oleh karena itu, variasi angka keberhasilan terapi lebih mencerminkan optimalisasi penghantaran dan potensi sitotoksik tambahan yang diberikan oleh mediator, bukan keterbatasan efektivitas trastuzumab biosimilar ketika digunakan secara tunggal (Triantafyllidi & Triantafyllidis, 2022). Bukti *in vitro* menunjukkan bahwa penggunaan nanopartikel lipid dengan ligan folat dan trastuzumab mampu meningkatkan internalisasi seluler hingga 22% dibandingkan formulasi tanpa ligan (Kumar et al., 2017). Pada model *in vivo*, sistem penghantaran berbasis folat tercatat menghasilkan regresi tumor hingga 91% tanpa meningkatkan toksisitas (Yang et al., 2023). Temuan ini memperkuat bahwa hambatan penetrasi tumor pada trastuzumab dapat diatasi melalui mediator penghantaran berbasis nanopartikel.



Gambar 1. Mekanisme Kerja Trastuzumab. (Maadi et al., 2021)

Gambar 1 tersebut menggambarkan rangkaian mekanisme kerja trastuzumab pada sel kanker HER2+ melalui beberapa jalur utama. (1) Ikatan trastuzumab dengan reseptor HER2 menimbulkan efek penghambatan awal, termasuk (1A) pencegahan pembentukan heterodimer HER2-HER3 yang bersifat ligand-independent, sehingga menurunkan fosforilasi HER3 dan mencegah rekrutmen subunit p85. Di samping itu, (1B) pembentukan kompleks PI3K terhambat sehingga fosforilasi AKT menurun, dan (1C) aktivasi fosfatase PTEN lebih lanjut menekan aktivitas AKT. Konsekuensinya, (1D) protein p27^{KIP1} mengalami aktivasi dan (1E) memasuki inti sel untuk menghambat kompleks CDK2/siklin E, menghasilkan penghentian siklus sel. (2) Trastuzumab juga meningkatkan fosforilasi HER2 melalui (2A) induksi pembentukan homodimer HER2, (2B) peningkatan ekspresi ADAM17, dan (2C) peningkatan pemrosesan pro-ligan menjadi ligan aktif, yang secara keseluruhan (2D) memperkuat pembentukan heterodimer HER2. (3) Selain itu, ikatan trastuzumab dengan HER2 (3A) memicu internalisasi reseptor; reseptor yang terinternalisasi kemudian dapat mengalami (3B) degradasi atau (3C) didaur ulang kembali ke membran sel. (4) Trastuzumab juga (4A) memicu pelepasan protein Shc dari homodimer HER2

melalui mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami, yang (4B) berujung pada penghambatan fosforilasi ERK1/2. (5) Selain mekanisme intraseluler, trastuzumab menginduksi antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), di mana (5A) bagian Fc antibodi dikenali oleh reseptor Fcγ pada sel efektor imun seperti sel NK, dan (5B) aktivasi sinyal berikutnya menstimulasi sekresi perforin serta granzyme yang menginduksi apoptosis pada sel tumor target.

Nanopartikel Lipid sebagai Sistem Penghantaran Obat

Nanopartikel lipid memiliki keunggulan signifikan sebagai sistem penghantaran obat karena sifatnya yang biokompatibel, biodegradabel, serta mampu mengenkapsulasi molekul hidrofilik maupun hidrofobik, sehingga meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat di dalam sirkulasi tubuh (Rethi et al., 2022). Sistem berbasis lipid seperti liposom, niosom, dan lipid nanopartikel (LNPs) dapat memodifikasi farmakokinetik dan farmakodinamik obat, memungkinkan pelepasan terkontrol dan mengurangi toksisitas sistemik (Serpico et al., 2024). Selain itu, modifikasi permukaan dengan ligan spesifik seperti antibodi trastuzumab memungkinkan terjadinya *active targeting* pada sel kanker HER2+, memfasilitasi endositosis reseptor-mediati dan meningkatkan

akumulasi obat di tumor melalui efek *enhanced permeability and retention* (EPR) (Kumar et al., 2020).

Lipid nanopartikel tidak hanya meningkatkan penetrasi obat ke jaringan tumor, tetapi juga berperan dalam mengatasi mekanisme resistensi, seperti peningkatan ekspresi pompa efflux dan jalur sinyal alternatif, yang sering menjadi kendala pada terapi konvensional kanker payudara HER2+ (Lee et al., 2024). Kombinasi LNPs dengan agen biologis seperti antibodi atau siRNA telah terbukti memperbaiki sensitivitas sel kanker terhadap terapi dengan memblokir jalur proliferasi dan kelangsungan hidup sel yang dimediasi HER2 (Pengnam et al., 2023). Keunggulan lainnya adalah fleksibilitas desain LNPs yang memungkinkan *co-delivery* dari beberapa agen terapeutik sekaligus, misalnya obat kemoterapi dan siRNA, sehingga menghasilkan efek sinergis dalam menginduksi apoptosis dan menghambat pertumbuhan tumor (Serpico et al., 2024).

Peran Eksopolisakarida (EPS) dalam Modifikasi Nanopartikel Lipid

Eksopolisakarida (EPS) dapat dimanfaatkan untuk memodifikasi permukaan nanopartikel lipid, meningkatkan stabilitas koloid dan memperpanjang waktu sirkulasi melalui pengurangan opsonisasi oleh sistem retikuloendotelial (Rethi et al., 2022). EPS yang dikonjugasikan dengan ligan spesifik seperti asam folat dapat memperkuat *active targeting* pada sel kanker yang mengekspresikan reseptor folat, sekaligus memberikan sifat antioksidan dan imunomodulator yang berpotensi menghambat progresi tumor (Pengnam et al., 2023). Selain itu, EPS bersifat biokompatibel dan dapat membentuk lapisan pelindung di sekitar nanopartikel lipid, sehingga meningkatkan efisiensi penghantaran trastuzumab biosimilar ke sel kanker HER2+ melalui mekanisme endositosis reseptor-mediasi, sekaligus meminimalkan efek samping pada jaringan sehat (Kumar et al., 2020).

Targeting Reseptor Asam Folat dan Pendekatan Targeting Ganda

Reseptor asam folat (FR) merupakan glikoprotein dengan afinitas tinggi terhadap folat dan banyak diekspresikan secara berlebihan pada berbagai sel kanker, termasuk kanker payudara HER2+, untuk memenuhi kebutuhan sintesis DNA yang tinggi (Thabet et al., 2024). Asam folat sebagai ligan dapat dikonjugasikan pada permukaan nanopartikel melalui ikatan kovalen yang stabil, seperti reaksi DCC-NHS, sehingga nanopartikel mampu berikatan secara selektif dengan FR di permukaan sel tumor. Mekanisme ini memungkinkan terjadinya pengikatan spesifik ligan-reseptor, mengarahkan nanopartikel menuju sel target

dan menghindari interaksi dengan sel normal yang mengekspresikan FR dalam jumlah rendah (Shaker et al., 2017). Setelah pengikatan, kompleks nanopartikel-reseptor akan masuk ke dalam sel melalui proses endositosis reseptor-mediasi, yang memfasilitasi internalisasi muatan obat ke dalam endosome (Yang et al., 2023). Lingkungan endosomal yang bersifat asam (pH 5–6) dan kaya glutathione (GSH) memicu pelepasan obat, terutama bila nanopartikel dirancang dengan sifat peka-redoks, seperti keberadaan ikatan disulfida yang tereduksi oleh GSH intraseluler (Kumar et al., 2017). Hal ini memungkinkan pelepasan terkontrol dan terarah dari trastuzumab biosimilar atau agen kemoterapi lain langsung ke sitoplasma, meningkatkan konsentrasi intraseluler obat pada sel kanker dan mengurangi toksisitas sistemik (Shaker et al., 2017).

Pendekatan *targeting ganda*, yaitu mengombinasikan ligan asam folat dan antibodi trastuzumab, mampu meningkatkan selektivitas terhadap sel kanker HER2+ yang heterogen dalam ekspresi reseptor. Studi *in vitro* menunjukkan peningkatan internalisasi sel hingga 22% dengan sistem konjugasi ganda dibandingkan nanopartikel tanpa ligan (Kumar et al., 2017). Selain itu, uji *in vivo* melaporkan regresi tumor hingga 91% pada model hewan tanpa toksisitas signifikan, menegaskan efektivitas FR sebagai pintu masuk untuk penghantaran obat kanker berbasis nanopartikel lipid atau polimerik (Yang et al., 2023).

Kesimpulan

Optimalisasi sistem nanopartikel lipid-eksopolisakarida (LNP-EPS) yang dimodifikasi dengan asam folat menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan ketepatan terapi pada kanker payudara HER2+. Pemasangan ligan folat memungkinkan penghantaran yang lebih terarah ke reseptor FR α , sementara konjugasi trastuzumab biosimilar memastikan fokus terapi tetap pada reseptor HER2. Kombinasi keduanya memberikan pendekatan dua arah yang memperjelas peningkatan spesifisitas dan efisiensi penghantaran obat. Secara keseluruhan, temuan yang tersedia mengisyaratkan bahwa platform ini dapat memperkuat proses internalisasi dan mempertahankan obat lebih lama di dalam sel, yang pada akhirnya mendukung peningkatan efektivitas terapi. Dari sisi klinis, pendekatan ini menawarkan peluang untuk menghadapi masalah heterogenitas tumor dan resistensi terapi, sehingga membuka arah baru dalam pengembangan terapi yang lebih aman dan terpersonalisasi. Meskipun demikian, literatur yang ada masih terbatas, terutama terkait potensi respons imun, stabilitas sistem dalam kondisi biologis yang lebih kompleks, serta kurangnya evaluasi pada model praklinis dan klinis yang mencerminkan variasi ekspresi reseptor pada pasien. Oleh karena itu, studi lanjutan

tetap dibutuhkan untuk memastikan keamanan, efektivitas jangka panjang, dan kesiapan teknologi ini untuk diterapkan dalam praktik klinis.

Daftar Pustaka

- Enon, G., Alkabban, F. M. & Ferguson, T. (2025). Breast cancer. In StatPearls. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK482286/>
- Ferreira, R. B., et al. (2017). Disulfide bond disrupting agents activate the unfolded protein response in EGFR- and HER2-positive breast tumor cells. *Oncotarget*, 8(17), 28971–28989. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15952>
- Hong, L., Li, W., Li, Y. & Yin, S. (2023). Nanoparticle-based drug delivery systems targeting cancer cell surfaces. *RSC Advances*, 13(35), 21365–21382. <https://doi.org/10.1039/d3ra02969g>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022, February 2). Kanker payudara paling banyak di Indonesia, Kemenkes targetkan pemerataan layanan kesehatan [Web article]. Available at: <https://kemkes.go.id/id/kanker-payudaya-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan>
- Khan, M. M., Madni, A., Filipczak, N., Pan, J., Rehman, M., Rai, N., et al. (2020). Folate-targeted lipid-chitosan hybrid nanoparticles for enhanced antitumor efficacy. *Nanomedicine*, 28, 102228. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102228>
- Kumar, A., Lale, S. V., Alex, M. R. A., Choudhary, V. & Koul, V. (2017). Folic acid and trastuzumab conjugated redox-responsive random multiblock copolymeric nanocarriers for breast cancer therapy: In vitro and in vivo studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 149, 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.10.044>
- Kumar, G., Nandakumar, K., Mutalik, S. & Rao, C. M. (2020). Biologicals to direct nanotherapeutics towards HER2-positive breast cancers. *Nanomedicine*, 27, 102197. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102197>
- Lee, J., et al. (2024). The DNA repair pathway as a therapeutic target to synergize with trastuzumab deruxtecan in HER2-targeted antibody-drug conjugate-resistant breast cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 43(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03143-3>
- Li, B. T., et al. (2018). Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. *Journal of Clinical Oncology*, 36(24), 2532–2537. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9777>
- Li, J., Chen, B., Yu, T., Guo, M., Zhao, S., Zhang, Y., et al. (2020). An efficient controlled-release strategy for hypertension therapy: Folate-mediated lipid nanoparticles for oral peptide delivery. *Pharmacological Research*, 157, 104796. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104796>
- Lukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R. & Stanislawek, A. (2021). Breast cancer – Epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies: An updated review. *Cancers*, 13, 4287.
- Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W. S., Moshtaghian, A. & Wang, Z. (2021). Trastuzumab mechanism of action: 20 years of research to unravel a dilemma. *Cancers*, 13(14), 3540. <https://doi.org/10.3390/cancers13143540>
- Mamori, T., Tanioka, M., Takada, K., Hamano, H., Tsukioki, T., Takahashi, Y., et al. (2024). Real-world comparative analysis of trastuzumab originator and biosimilars: Safety, efficacy, and cost effectiveness. *BioDrugs*, 39, 131–142. <https://doi.org/10.1007/s40259-024-00686-x>
- Meric-Bernstam, F., et al. (2024). Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: Primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 42(1), 47–58. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02005>
- Ningrum, M. P. & Rahayu, R. R. S. R. (2021). Determinan kejadian kanker payudara pada wanita usia subur (15–49 tahun). *Indonesian Journal of Public Health and Nutrition*, 1(3), 362–370.
- Pengnam, S., Opanasopit, P., Rojanarata, T., Yingyongnarongkul, B. E., Thongbamrer, C. & Plianwong, S. (2023). Dual-targeted therapy in HER2-overexpressing breast cancer with trastuzumab and novel cholesterol-based nioplexes silencing Mcl-1. *Pharmaceutics*, 15(10), 2424. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15102424>

- Pitarch, M., Alcantara, R., Comerma, L., et al. (2025). An update on multimodal imaging strategies for nipple discharge: From detection to decision. *Insights into Imaging*, 16, 70. <https://doi.org/10.1186/s13244-025-01947-1>
- Qari, A. S., Mowais, A. H., Alharbi, S. M., Almuayrifi, M. J., Asiri, A. A. A., Alwatid, S. A., et al. (2024). Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer: A systematic review. *European Journal of Breast Health*, 20(3), 156–166. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2024.2023-12-16>
- Rajan, K. K., Fairhurst, K., Birkbeck, B., Novintan, S., Wilson, R., Savović, J., Holcombe, C. & Potter, S. (2024). Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: Meta-analysis. *BJS Open*, 8(3), zrae040. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrae040>
- Rethi, L., Mutalik, C., Anurogo, D., Lu, L. S., Chu, H. Y., Yougbaré, S., et al. (2022). Lipid-based nanomaterials for drug delivery systems in breast cancer therapy. *Nanomaterials*, 12(17), 2948. <https://doi.org/10.3390/nano12172948>
- Saleh, K., Khoury, R., Khalife, N., Chahine, C., Ibrahim, R., Tikriti, Z. & Le Cesne, A. (2024). Mechanisms of action and resistance to anti-HER2 antibody–drug conjugates in breast cancer. *Cancer Drug Resistance*, 7, 22. <https://doi.org/10.20517/cdr.2024.06>
- Serpico, L., Zhu, Y., Maia, R. F., Sumedha, S., Shahbazi, M. A. & Santos, H. A. (2024). Lipid nanoparticles-based RNA therapies for breast cancer treatment. *Drug Delivery and Translational Research*, 14, 2823–2844. <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01638-2>
- Setyawan, I. B., Kurnia, D., Setiaji, K., Anwar, S. L., Purwanto, D. J., Azhar, Y., et al. (2023). Sociodemographic disparities associated with advanced stages and distant metastatic breast cancers at diagnosis in Indonesia: A cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*, 85(9), 4211–4217. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001030>
- Shaker, D. S., Shaker, M. A. & Hanafy, M. S. (2017). Cellular uptake, cytotoxicity, and in vivo evaluation of tamoxifen citrate-loaded nanoparticles: Effect of surface modification with folic acid. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39, 260–271. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.03.015>
- Swain, S. M., Shastry, M. & Hamilton, E. (2023). Targeting HER2-positive breast cancer: Advances and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22, 101–126. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00579-0>
- Thabet, R. H., Alessa, R. E. M., Al-Smadi, Z. K. K., Alshatnawi, B. S. G., Amayreh, B. M. I., Al-Dwaaghreh, R. B. A. & Salah, S. K. A. (2024). Folic acid: Friend or foe in cancer therapy. *Journal of International Medical Research*, 52(1), 1–19. <https://doi.org/10.1177/03000605231223064>
- Triantafyllidi, E. & Triantafillidis, J. K. (2022). Systematic review on the use of biosimilars of trastuzumab in HER2+ breast cancer. *Biomedicines*, 10(8), 2045. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10082045>
- Xiong, X., Zheng, L. W., Ding, Y., Chen, Y. F., Cai, Y. W., Wang, L. P., et al. (2025). Breast cancer: Pathogenesis and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 49.
- Yang, T., Li, B., Qi, S., Liu, Y., Gai, Y., Ye, P. & Tang, L. (2023). Folate receptor-targeted and pH-responsive drug delivery system based on folic acid-modified Fe₃O₄ nanoparticles for cancer therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 220, 112981. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112981>
- Zhang, L., Zhu, D., Dong, X., Sun, H., Song, C., Wang, C., et al. (2015). Folate-modified lipid-polymer hybrid nanoparticles for targeted paclitaxel delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 2101–2114. <https://doi.org/10.2147/IJN.S77667>
- Zhu, K., et al. (2024). HER2-targeted therapies in cancer: A systematic review. *Biomarker Research*, 12(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00565-1>