

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN *mTOR* rs2536 DAN rs2295080  
SERTA EKSPRESI ER, PR, HER-2, Ki-67 PADA  
PENDERITA KANKER PAYUDARA**

**Skripsi**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



Oleh:

**Anisah Nida'ul Haq**

**04011281520111**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2019**



S.  
616.1007.  
Ani  
i  
2019

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN *mTOR* rs2536 DAN rs2295080  
SERTA EKSPRESI ER, PR, HER-2, Ki-67 PADA  
PENDERITA KANKER PAYUDARA**

**Skripsi**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

**Anisah Nida'ul Haq**

**04011281520111**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2019**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN *mTOR* rs 2536 dan rs 2295080  
SERTA EKSPRESI ER, PR, HER-2, Ki-67 PADA  
PENDERITA KANKER PAYUDARA**

Oleh:

**Anisah Nida'ul Haq**  
04011281520111

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 17 Januari 2019

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

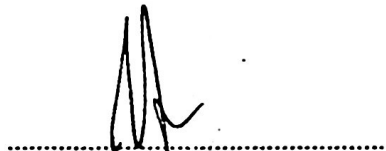
**Pembimbing I**

**dr. Triwani, M.Kes**  
**NIP. 195403141983032002**



**Pembimbing II**

**dr. Nita Parisa, M.Bmd**  
**NIP. 198812132014042001**



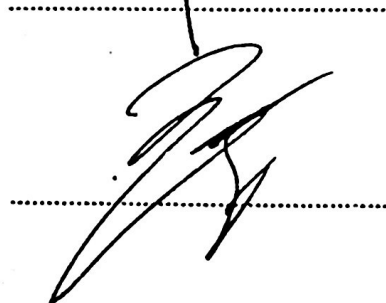
**Penguji I**

**dr. Nursanti Apriyani, Sp.PA, MARS**  
**NIP. 196504011998032001**




**Penguji II**

**dr. Ziske Maritska, M.Si, Med**  
**NIP. 198403262010122004**



**Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter**

**Dr. Susilawati, M.Kes.**  
**NIP. 197802272010122001**



**Mengetahui,  
Wakil Dekan I**

**Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.Pd-KR, M.Kes**  
**NIP. 197207172008012007**



# IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN *mTOR* rs 2536 DAN rs 2295080 SERTA EKSPRESI ER, PR, HER-2 DAN Ki-67 PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

(Anisah Nida'ul Haq, Januari 2019, 80 halaman)  
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kanker payudara adalah suatu penyakit keganasan yang berasal dari transformasi neoplastik sel-sel epitelial, sebagai akibat akumulasi perubahan genetik, epigenetik dan lingkungan yang dibuktikan dengan pemeriksaan histopatologi. Kanker payudara menempati urutan pertama sebagai jenis kanker yang paling umum diderita oleh perempuan di dunia. Salah satu predisposisi genetik yang berperan pada terjadinya kanker payudara adalah polimorfisme gen *mTOR* yang terjadi pada 3'-UTR dan regio promotor. Polimorfisme gen *mTOR* akan menyebabkan aktivasi proses transkripsi gen *mTOR* secara terus-menerus sehingga terjadi proliferasi dan diferensiasi sel yang abnormal. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme gen *mTOR* rs 2536 dan rs 2295080 serta ekspresi ER, PR, HER-2 dan Ki-67 pada penderita kanker payudara di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian laboratorium berjenis deskriptif observasional dengan teknik PCR-RFLP menggunakan enzim *EcoRI* dan *FokI* terhadap 33 penderita kanker payudara berdasarkan metode *purposive sampling*.

**Hasil:** Polimorfisme gen *mTOR* rs 2536 paling banyak terdapat pada genotip mutan homozigot (CC) yaitu terdapat pada 27 orang (81,8%) dengan frekuensi alel C sebesar 89,4% sementara alel T hanya 10,6%. Genotip yang paling banyak ditemukan pada polimorfisme gen *mTOR* rs 2295080 adalah *wild type* (TT) yang terdapat pada 19 orang (57,6%) dengan frekuensi alel T sebesar 63,6% sementara alel G sebanyak 36,4%. Data dari bagian Patologi Anatomi menunjukkan adanya kecenderungan meningkatnya ekspresi Ki-67, ER, PR dan HER-2 pada polimorfisme gen *mTOR* rs 2536 dan rs 2295080.

**Kesimpulan:** Polimorfisme gen *mTOR* rs 2536 (CC) pada kanker payudara lebih banyak dibanding polimorfisme gen *mTOR* rs 2295080 (GG).

**Kata Kunci:** gen *mTOR* rs 2536, gen *mTOR* rs 2295080, polimorfisme, kanker payudara



**IDENTIFICATION OF *rs 2536* AND *rs 2295080 mTOR* GENE  
POLYMORPHISM WITH ER, PR, HER-2 AND Ki-67  
PROTEIN EXPRESSION IN BREAST CANCER**

(Anisah Nida'ul Haq, January 2019, 80 pages)  
Medical Faculty of Sriwijaya University

**ABSTRACT**

**Introduction:** Breast cancer is a type of cancer that occurs due to neoplastic transformation of epithelial cells in the breast. This neoplastic transformation is resulted from the accumulation of genetic and epigenetic aberrations. Breast cancer is the most common cancer in the world. One of the genetic factors associated with breast cancer is *mTOR* gene polymorphism which mostly occurs in 3' untranslated region and promoter region. *mTOR* gene polymorphism leads to constitutional activation of *mTOR* translation which will initiate signalling network to nucleus to increase cell proliferation and differentiation. The aim of this study was to identify the *rs 2536* and *rs 2295080 mTOR* gene polymorphism with ER, PR, HER-2 and Ki-67 expression protein in breast cancer patients at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

**Methods:** This study was a descriptive observational study with PCR–RFLP technique using *EcoRI* and *FokI* enzyme on thirty three patients with breast cancer.

**Results:** *rs 2536* gene polymorphism in mutant genotype (CC) found in 27 patients (81,8%). The C allele frequency was 89,4% and the T was 10,6%. The most common genotype found in *rs 2295080* gene polymorphism is wild type (TT) found in 19 patients (57,6%). The T allele frequency was 63,6% and the G was 36,4%. The data from Anatomical Pathology showed a tendency to increase the expression of Ki-67, ER, PR and HER-2 in *rs 2536* and *rs 2295080* gene polymorphism.

**Conclusion:** *rs 2536 mTOR* gene polymorphism (CC) in breast cancer is more common than *rs 2295080* gene polymorphism (GG).

**Keywords:** *rs 2536 mTOR* gene, *rs 2295080 mTOR* gene, polymorphism, breast cancer

## KATA PENGANTAR

**Indeed, with hardship (will be) ease. So, when you have finished (your duties), then stand up (for worship). (Al-Inshirah: 6-7)**

Alhamdulillah tsumma Alhamdulillah... Allahumma sholli ‘ala Muhammad

Penulis memanjatkan puji dan syukur kepada Allah SWT atas berkat, rahmat dan karunia-Nya skripsi yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme Gen *mTOR rs 2536* dan *rs 2295080* serta Ekspresi ER, PR, HER-2 dan Ki-67 pada Penderita Kanker Payudara” dapat diselesaikan dengan dengan baik. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Triwani, M.Kes dan dr. Nita Parisa, M.Bmd atas semua saran, bimbingan, dan waktu yang telah diluangkan dalam membantu penulisan skripsi. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Nursanti Apriyani, Sp.PA dan dr. Ziske Maritska, M.Si, Med sebagai dewan penguji atas evaluasi, kritik dan saran yang membangun sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Terima kasih pula penulis ucapkan kepada dr. Mulawan Umar, Sp.B(K)Onk atas kepercayaannya melibatkan penulis dalam penelitian ini. Penulis mengucapkan terima kasih pula kepada dr. Wresdyatnigsih, Sp. PA dan juga Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menggunakan sampel penelitiannya. Tak lupa penulis juga ucapkan terima kasih kepada Uni Maisa dan Mba Lala atas bimbingan dan arahan dalam menyelesaikan penelitian di Laboratorium Bioteknologi.

Kendala dan hambatan penulis alami selama proses penelitian dan penulisan skripsi ini dapat teratasi berkat bantuan dan motivasi dari berbagai pihak. Terima kasih penulis sampaikan untuk ayahanda Irsan Saleh Hasani dan ibunda Suzanna Aslamiyah serta adik-adik tersayang atas seluruh cinta, semangat dan do’a yang selalu diberikan kepada penulis selama ini. Tak lupa penulis juga mengucapkan terima kasih kepada suami tercinta, Riza Virno Pratama atas do’a, dukungan, motivasi dan kasih sayang yang tak henti diberikan kepada penulis hingga saat ini.



Terima kasih juga untuk Papa Zaini Hasyim dan Mama Riske Achiriyah serta adik-adik di Lampung yang selalu memberikan semangat kepada penulis agar segera menyelesaikan tugas akhir.

Terakhir, penulis ucapkan terima kasih kepada teman-teman Medicaria yang telah mewarnai kehidupan pre-klinik selama 3,5 tahun terakhir. Terkhusus kepada sahabat seperjuangan Nurul Izzah terima kasih karena selalu ada dalam suka duka dan selalu menjadi pendengar setia penulis selama pembuatan skripsi. Semoga kita semua diberikan kemudahan sehingga dapat melanjutkan pendidikan ke jenjang koas, Aamiin..

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan, oleh karena itu seluruh kritik dan saran untuk penyempurnaan karya tulis akan penulis terima dengan senang hati. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi berbagai pihak.

Palembang, 14 Januari 2019



(Anisah Nida'ul Haq)

## DAFTAR SINGKATAN

AC	: Adrimisin (Doksorubisin dan Siklofosamid)
AC-T	: Doksorubisin dan Siklofosamid
AJCC	: <i>American Joint Commitee on Cancer</i>
BL1	: <i>Basal-Like 1</i>
BL2	: <i>Basal-Like 2</i>
BP	: <i>Base pair</i>
BRCA1	: <i>Breast Cancer 1</i>
BRCA2	: <i>Breast Cancer 2</i>
CNV	: <i>Copy Number Variation</i>
DCIS	: <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
DFS	: <i>Disease-Free Survival</i>
CAF	: Siklofomafid, Doksorubisin dan 5-Fluorourasil
CCNE1	: <i>Cyclin E1</i>
CEF	: Siklofomafid, Epirobisin dan 5-Fluorourasil
CLIP-170	: <i>Cytoplasm Linker Protein-170</i>
CMF	: Siklofosmafid, Metotreksat dan 5-Fluorourasil
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra Acetic</i>
eEF2	: <i>eukaryotic Elongation Factor 2</i>
ER	: <i>Estrogene Receptor</i>
FRAP	: <i>FKBP12-Rapamycin-Associated Protein</i>
GCSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
GGH	: <i>Gamma Glumetyl Hydrolase</i>
HER-2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
HIF-1 $\alpha$	: <i>Hypoxia-Inducable Factor 1 <math>\alpha</math></i>
Hsp 40	: <i>Heat Shock Protein 30 kD</i>
IARC	: <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IGF	: <i>Insulin Growth Factor</i>
IM	: <i>Immunomodulatory</i>
LABC	: <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>
LAPTMB4	: <i>Lysosome-Associated Transmembrane Protein 4-Beta</i>
LAR	: <i>Luminal Androgen Receptor</i>
LCIS	: <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>
M	: <i>Mesenchymal</i>
MLS	: <i>Mesenchymal Stem-Like</i>
MLST8	: <i>Multilocus Sequence Typing-8</i>
mTOR	: <i>Mammarian Target of Rapamycin</i>
mTORC1	: <i>Mammarian Target of Rapamycin Complex-1</i>
mTORC2	: <i>Mammarian Target of Rapamycin Complex-2</i>
NSEP1	: <i>Nuclease Sensitive Element binding Protein 1</i>
ODC	: <i>Ornithine Decarboxylase</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>



PK B	: <i>Protein Kinase B</i>
PK C	: <i>Protein Kinase C</i>
PP2A	: <i>Protein Phosphatase 2A</i>
PR	: <i>Progesterone Receptor</i>
PRAS40	: <i>Proline-Rich Akt Substrate of 40 kDA</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
RAFT1	: <i>Rapamycin and FKBP12 Target</i>
RAPT1	: <i>Rapamycin Target 1</i>
RECIST	: <i>Response Criteria in Solid Tumor</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
S6K	: <i>S6 Kinase</i>
SEP	: <i>Sirolimus Effector Protein</i>
SSR	: <i>Simple Sequence Repeat</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Transcription 3</i>
TA	: <i>Kombinasi Taksan-Doksorubisin</i>
TAC	: <i>Dosetaksel, Doksorubisin, Siklofosamid</i>
TBE	: <i>Tris-Borat EDTA</i>
TC	: <i>Cisplatin dan Dosetaksel</i>
TNBC	: <i>Triple Negative Breast Cancer</i>
TNM	: <i>Tumor size, Nodes, Metastase</i>
TP53 (p53)	: <i>Tumor Protein 53</i>
UNS	: <i>Unstable</i>
UTR	: <i>Untranslated Region</i>
v-MYB	: <i>avian Myeloblastosis Viral Oncogen Homolog</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN .....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Landasan Teori .....	6
2.1.1 Kanker Payudara .....	6
2.1.1.1 Epidemiologi.....	6
2.1.1.2 Faktor Risiko.....	6
2.1.1.3 Klasifikasi Histopatologi.....	8
2.1.1.4 Klasifikasi Stadium.....	14
2.1.1.5 Faktor Prognosis dan Prediksi Kanker Payudara.....	16
2.1.1.6 Subtipe Imunohistokimia Kanker Payudara.....	17
2.1.1.7 Penatalaksanaan.....	19
2.1.1.8 Penatalaksanaan Kanker Payudara Stadium Lanjut Lokal .....	20
2.1.1.9 Kemoterapi pada Kanker Payudara.....	24
2.1.1.9.1 Regimen Kemoterapi.....	25
2.1.1.9.2 Penilaian Respon .....	26
2.1.2 mTOR.....	28
2.1.2.1 Disregulasi Metabolisme Sel sebagai Mekanisme Karsinogenesis.....	30



	2.1.2.2 mTOR pada Patogenesis Kanker Payudara.....	31
	2.1.2.3 Dasar Pemikiran Penggunaan Inhibitor mTOR pada Kanker Payudara.....	32
	2.1.3 Polimorfisme gen mTOR rs 2536 dan rs 2295080.....	33
	2.2 Kerangka Teori.....	35
	2.3 Kerangka Konsep.....	36
BAB III	METODE PENELITIAN.....	37
	3.1 Jenis Penelitian.....	37
	3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	37
	3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	37
	3.3.1 Populasi.....	37
	3.3.2 Sampel.....	37
	3.3.2.1 Besar Sampel.....	37
	3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel.....	38
	3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
	3.4 Variabel Penelitian.....	38
	3.5 Definisi Operasional.....	39
	3.6 Cara Kerja/Cara Pengumpulan Data.....	42
	3.6.1 Ekstraksi DNA dari Jaringan.....	42
	3.6.2 Analisis Genotipe.....	43
	3.6.2.1 PCR ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> ).....	43
	3.6.2.2 Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis <i>Gel</i> <i>Agarose</i> .....	45
	3.6.2.3 Deteksi Polimorfisme Gen mTOR rs 2536 dan rs 2295080 dengan Teknik RFLP.....	46
	3.7 Cara Pengolahan Data.....	46
	3.8 Kerangka Operasional.....	47
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	48
	4.1 Hasil Penelitian.....	48
	4.1.1 Distribusi Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Usia....	48
	4.1.2 Distribusi Genotip Gen <i>mTOR rs 2536</i> pada Penderita Kanker Payudara.....	48
	4.1.3 Distribusi Genotip Gen <i>mTOR rs 2295080</i> pada Penderita Kanker Payudara.....	49
	4.1.4 Distribusi Alotip Gen mTOR rs 2536 pada Penderita Kanker Payudara.....	49
	4.1.5 Distribusi Alotip Gen <i>mTOR rs 2295080</i> pada Penderita Kanker Payudara.....	50

4.1.6 Distribusi Genotip Gen <i>mTOR rs 2536</i> pada Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia.....	50
4.1.7 Distribusi Genotip Gen <i>mTOR rs 2295080</i> pada Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia.....	51
4.1.8 Visualisasi Hasil Elektroforesis Gen <i>mTOR rs 2536</i> .....	52
4.1.9 Visualisasi Hasil Elektroforesis Gen <i>mTOR rs 2295080</i> ....	54
4.2 Pembahasan.....	56
4.2.1 Distribusi Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Usia.....	56
4.2.2 Identifikasi Polimorfisme Gen <i>mTOR rs 2536 dan rs 2295080</i> .....	57
4.2.3 Keterbatasan Penelitian.....	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	60
5.1 Kesimpulan.....	60
5.2 Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN.....	67
ARTIKEL PENELITIAN.....	78
BIODATA RINGKAS.....	86



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1	Pengelompokkan Stadium Kanker Payudara ..... 16
2	Rekomendasi Berdasarkan <i>National Cancer Institute</i> ..... 22
3	Rekomendasi Berdasarkan <i>St. Gallen Concensus Conference</i> ..... 23
4	Perbandingan Kriteria Respon WHO dan RECIST..... 28
5	Komposisi PCR <i>mix</i> ..... 44
6	Kondisi PCR untuk Masing-masing Analisis..... 45
7	Komposisi Elektroforesis <i>Gel Agarose</i> ..... 45
8	Komposisi RFLP <i>Mix FokI</i> ..... 46
9	Komposisi RFLP <i>Mix EcoRI</i> ..... 46
10	Distribusi Subjek Berdasarkan Usia..... 48
11	Distribusi Genotip Gen <i>mTOR rs 2536</i> ..... 49
12	Distribusi Genotip Gen <i>mTOR rs 2295080</i> ..... 49
13	Distribusi Alotip Gen <i>mTOR rs 2536</i> ..... 49
14	Distribusi Alotip Gen <i>mTOR rs 2295080</i> ..... 50
15	Distribusi Genotip Gen <i>mTOR rs 2536</i> pada Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia..... 50
16	Distribusi Genotip Gen <i>mTOR rs 2295080</i> pada Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia..... 51
17	Polimorfisme Gen <i>mTOR</i> pada Berbagai Penelitian..... 58

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1 Sistem Klasifikasi T pada Kanker Payudara .....	14
2 Sistem Klasifikasi N pada Kanker Payudara.....	15
3 Berbagai Respon Patologik yang Diamati Setelah Kemoterapi Neoadjuvant.....	27
4 Kondisi PCR untuk Amplifikasi Gen <i>mTOR rs 2536</i> dan <i>Rs 2295080</i> .....	45
5 Hasil Visualisasi Produk PCR Gen <i>mTOR rs 2536</i> .....	53
6 Visualisasi Hasil RFLP Gen <i>mTOR rs 2536</i> .....	54
7 Hasil Visualisasi Produk PCR Gen <i>mTOR rs 2295080</i> .....	54
8 Visualisasi Hasil RFLP Gen <i>mTOR rs 2295080</i> .....	55

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Data Subjek Penelitian .....	67
2 Alat-alat dan Prosedur Penelitian .....	70
3 Sertifikat Persetujuan Etik Penelitian.....	73
4 Surat Izin Penelitian .....	74
5 Surat Selesai Penelitian.....	76

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan suatu penyakit keganasan yang berasal dari sel dalam lobulus kelenjar susu atau jaringan duktus yang menyalurkan ASI dari kelenjar ke puting susu. Kanker payudara merupakan keganasan tersering kedua di dunia, serta menempati urutan pertama sebagai jenis kanker yang paling umum diderita oleh perempuan di dunia. Di Amerika Serikat, angka morbiditas kanker payudara diperkirakan 92/100.000 wanita dengan mortalitas 27/100.000 atau 18% dari kematian pada wanita (Farley, 2010).

Di Indonesia, kanker payudara pada wanita menduduki urutan kedua setelah kanker mulut rahim (Infodatin, 2016). Prevalensi penderita kanker payudara di Indonesia diperkirakan sebanyak 16,6/100.000 wanita (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2015), dan lebih dari 80% kasus yang ditemukan merupakan kanker stadium lanjut. *Locally advanced breast cancer* (LABC) atau kanker payudara lanjut lokal merupakan bentuk terbesar (50-60%) dari penderita kanker yang datang ke Poliklinik atau Rumah sakit di Indonesia. (Purwanto, 2011).

Berdasarkan data Riskesdes 2013, prevalensi kanker payudara di Sumatera Selatan adalah 0,2 per seribu penduduk. Data di Bagian Bedah FK Unsri atau Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang menunjukkan jumlah kasus kanker payudara pada tahun 2013 adalah sebanyak 832 kasus dengan stadium IIIB sebanyak 48,98%.

Terapi kanker payudara sampai saat ini berupa pembedahan, kemoterapi, radioterapi dan terapi hormonal maupun terapi target. Pemeriksaan imunohistokimia telah digunakan secara luas sebagai dasar dalam pemilihan terapi hormonal dan terapi target. Pemeriksaan imunohistokimia dapat mendeteksi jenis reseptor hormon yaitu *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR) serta *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER-2). Tampilan ekspresi dari ER,



PR, dan HER-2 pada pemeriksaan imunohistokimia merupakan dasar molekuler kanker payudara.

Sub tipe molekuler kanker payudara memberikan dasar prognosis dan pengobatan kanker payudara. Pada sebagian besar kasus kanker payudara merupakan subtipe luminal yang mengekspresikan sekitar 70-75% reseptor ER dan atau PR pada permukaan sel kanker. Ekspresi reseptor hormon estrogen menunjukkan adanya ketergantungan sel kanker payudara terhadap hormon estrogen untuk pertumbuhannya. Pada subtipe ini terapi endokrin merupakan terapi terpenting untuk menghambat pertumbuhan sel kanker melalui ER (Dai, 2015).

Terapi endokrin saat ini masih menjadi landasan pengobatan yang efektif pada kanker payudara ER (+), akan tetapi banyak pasien kanker payudara dengan ER (+) mengalami kekambuhan atau resistensi terapi sehingga memerlukan terapi yang lebih agresif seperti kemoterapi. Terdapat lebih dari 30% pasien dengan ER (+) mengalami kesembuhan dalam waktu 15 tahun setelah terapi *adjuvant* dengan Tamoxifen.

Jalur pensinyalan ER memang berperan penting pada perkembangan dan progresivitas kanker payudara subtipe estrogen dominan, namun jalur ini bukan satu satunya jalur kelangsungan hidup kanker payudara, sehingga ketika jalur sinyal ER dihambat maka jalur lain untuk kehidupan difungsikan. Jalur ini dapat melakukan *cross talk* dengan jalur ER dan mengatur kanker ER untuk mempengaruhi terapi endokrin. Jalur ini dapat diaktifkan dengan amplifikasi atau overekspresi onkogen atau dengan hilangnya fungsi molekul sinyal hilir (Osborne and Schiff, 2011).

Mekanisme resistensi terhadap terapi endokrin pada mulanya diduga akibat adanya faktor yang melibatkan ekspresi reseptor faktor pertumbuhan HER-2 yang berlebih. Akan tetapi, ternyata hanya kurang dari 10% penderita kanker payudara subtipe luminal dengan ER (+) yang mengekspresikan HER-2 yang tinggi. Fenomena ini menunjukkan bahwa sebagian besar kanker payudara ER (+) mempunyai mekanisme melarikan diri yang lain terhadap terapi endokrin yang diberikan (Zhou, 2004; Osborne and Schiff, 2011).

Zhou (2004) dan Bakarkos (2010) mengungkapkan bahwa protein kinase B (PK B/Akt) atau *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dapat secara langsung mengubah sensitivitas terhadap Tamoxifen, dan metode terjadinya resistensi terhadap Tamoxifen. Jalur *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) atau Akt/mTOR adalah jalur pengalihan potensial yang berfungsi setelah jalur pensinyalan melalui jalur ER dihambat. Jalur ini merupakan jalur intraseluler yang berperan dalam pemberian sinyal energi dan pertumbuhan sel. Dalam sel dengan energi berlebih, sinyal adenosin monofosfat mTOR kompleks 1 (mTORC1) mengaktifkan berbagai sinyal di hilir sehingga terjadilah proses proliferasi sel, angiogenesis dan hambatan *autophagy* sel. Selain itu, mTORC2 menerima sinyal dari faktor pertumbuhan (misal: glukosa dan insulin) dan selanjutnya merangsang AKT dan mTORC1.

Zhou (2004) menemukan adanya korelasi negatif antara *over* ekspresi mTOR dengan waktu bebas penyakit pada 166 kasus kanker payudara dan menemukan terdapat korelasi positif antara mTOR dengan *over* ekspresi HER-2. Bakarakos (2010) mendapatkan ekspresi mTOR 44,2% dari 214 kanker payudara invasif dan terdapat hubungan bermakna antara kadar mTOR dengan status kelenjar getah bening. Bakarakos (2010) menyimpulkan bahwa bahwa ekspresi mTOR berdampak negatif pada kelangsungan hidup pasien secara keseluruhan serta aktivasi jalur mTOR terkait dengan munculnya fenotip yang lebih agresif pada kanker payudara sub tipe luminal dan triple negatif.

Bose (2006) menunjukkan bahwa *over* ekspresi mTOR dikaitkan dengan risiko serangan kambuhan tiga kali lebih besar. Ueng (2012) mendapatkan ekspresi mTOR sebesar 72,1%, dan terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi mTOR dengan stadium klinis. Ekspresi mTOR merupakan prognostik yang buruk pada kanker payudara *triple negative*. Penilaian ekspresi protein mTOR pada tumor dapat membantu stratifikasi pasien sebagai target terapi masa depan (Ueng, 2012).

Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian Beca (2014) yang melaporkan bahwa ekspresi mTOR justru tinggi mencapai 81,9% pada kanker payudara nodul negatif dan hanya 23% terekspresi pada kanker payudara nodul positif. Selain itu juga dilaporkan bahwa kanker payudara stadium 1 mengekspresikan mTOR lebih tinggi dibandingkan stadium 2 dan 3 masing-masing sebesar 62,8%, 31,9% dan

23,4%, sehingga disimpulkan bahwa ekspresi mTOR dikaitkan dengan perkembangan bebas kanker dan angka kehidupan yang lebih baik khususnya pada tipe luminal. Tidak ada perbedaan bermakna antara ekspresi mTOR terhadap status kelenjar getah bening negatif dan positif.

Ekspresi suatu protein ditentukan oleh gen penyandinya. Adanya suatu polimorfisme baik pada regio regular, ekson dan intron dapat menyebabkan gangguan pada transkrip RNA dan akan mempengaruhi struktur atau konformasi protein dan fungsional protein tersebut.

*Single Nucleotide Polymorphysm* (SNP) rs 2295080 T > G dan rs 2536 T > C pada regio promotor dan 3' *untranslated region* gen mTOR dihubungkan dengan terjadinya *over* ekspresi protein mTOR pada kanker sel paru (Li, 2013; Lastwika, 2016), kanker esofagus (Hildebrandt, 2009), kanker serviks dan kanker ovarium, (Husseinzadeh, 2014) serta kanker kolorektal (Xu, 2015).

Perbedaan geografik, populasi serta etnis turut berperan pada polimorfisme mTOR. Indonesia secara genetik tergolong sebagai ras Mongoloid dan kemungkinan mempunyai pola yang sama dengan populasi di daratan Tiongkok. Namun, sampai saat ini belum ada data tentang ekspresi polimorfisme mTOR pada penderita karsinoma payudara yang berasal dari populasi Indonesia. Untuk itu, penelitian ini dilakukan mengingat terjadinya peningkatan insidensi penderita kanker payudara di Indonesia. Hal ini menjadi salah satu problem kesehatan yang krusial sehingga harus diteliti lebih lanjut.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana pola distribusi polimorfisme gen *mTOR* rs 2536 dan rs 2295080 serta ekspresi ER, PR, HER-2 dan Ki-67 pada penderita kanker payudara?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengidentifikasi polimorfisme gen *mTOR* rs 2536 dan rs 2295080 serta ekspresi ER, PR, HER-2 dan Ki-67 pada pernderita kanker payudara.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengidentifikasi polimorfisme gen *mTOR rs 2536* pada penderita kanker payudara.
- b. Mengidentifikasi polimorfisme gen *mTOR rs 2295080* pada penderita kanker payudara.
- c. Mengidentifikasi ekspresi ER, PR, HER-2 dan Ki-67 pada penderita kanker payudara.

### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui data distribusi polimorfisme gen *mTOR rs 2536* dan *rs 2295080* serta ekspresi ER, PR, HER-2 dan Ki-67 sehingga dapat menjadi marker diagnostik.
2. Sebagai dasar pengembangan obat dengan antibodi monoklonal *mTOR* yang dapat digunakan pada penderita kanker payudara dengan ER (+), PR (+) dan HER-2 (+) sehingga meningkatkan respon terhadap terapi hormonal.





## DAFTAR PUSTAKA

- Ade, Yudhistira. Hubungan Faktor Ki-67, Status Hormonal dan Usia Terhadap Respon Kemoterapi Neoadjuvant Berbasis Antrasiklin-FAC pada Penderita Karsinoma Payudara Stadium IIIB di Rumah Sakit dr. Moehammad Hoesin Palembang. Tesis PPDS Bedah FK Unsri. 2017.
- Adhavi SH. Targeting mTOR pathway: A new concept in cancer therapy. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2010; 5(8): 132-136.
- Alayev A, Holz MK. mTOR Signaling for Biological Control and Cancer. *J Cell Physiol*. 2013; 228(8): 1658-1664.
- American Joint Committee on Cancer, (2011). *AJCC Cancer Staging Manual*. Edisi 8. New York. Springer
- Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, and Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. Diunduh dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>
- Aryandono T. Kemajuan dalam Penelitian, Penanganan dan Deteksi Dini Penderita Kanker Payudara dengan Perhatian Khusus pada Kualitas Hidup. Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada. 2008
- Bakarakos P, Theohari I, Nomikos A, Mylona E, Papadimitriou C, Dimopoulous AM, Nakopoulou. Immunohistochemical study of PTEN and phosphorylated mTOR proteins in familial and sporadic invasive breast carcinomas. *Histopathology*, 2010; 56:876-882
- Beca F, Andre R, Martins DS, Bilhim T, Martins D, Schmitt F. P-mTOR expression is associated with better prognosis in luminal breast cancer. *J Clin Path* 2014; 1136:1-7
- Bose S, Chandran S, Mirocha JM, Bose N. The Akt pathway in human breast cancer: a tissue-array-based analysis. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology Inc*. 2006; 19:238-245
- Bronzwaer, S.L.A.M., Cars, O., Buchholz, U., Molstad, S., Goettsch, Veldhuijzen, I.K., et al., 2002. A European Study on the Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance. *Emerging Infectious Diseases*, 8: pp. 278-282.
- Carraway H, Hidalgo M. New targets for the therapy in breast cancer; mammalian target of rapamycin (mTOR) antagonist. 2006; 19(3): 373-375.

- Dai X, Li T, Bai Z, Yang y, Liu X, Zhan J, Shi B. Breast cancer instinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*, 2015;5:2929-2943
- Desen W, Japaries W, editor. Buku ajar onkologi klinis. Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2011
- Ding XF, Li LF, Zhou XL, Guo LN, DMM, Chi YY, et all. P-mTOR Expression and Implication in breast carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*. 2017; 10: 1-15.
- Duong M, Akli S, Wei C, Wingate H, Lu Y. LMW-E/CDK2 deregulates acinar morphogenesis, induced tumorigenesis, and associates with the activated b-Raf-ERK1/2-mTOR pathway in breast cancer patients. *PLOS Genetics*. 2012;8(3).
- Faivre S, Kroemer G, Raymond E, Current developoment of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2006; 5: 671-688.
- Farley J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin. Estimates od worldwide burden of Cancer in 2012. *International Journal of Cancer* 2010;127:2893-2917
- Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, et all, editor. Harrison's hematology and oncology. In: Lippman ME. Breast Cancer. Mc Graw Hill Medical companies. New York; 2010: 459-470.
- Ghosh S, Varela L, Sood A, Park B, Lotan T. mTOR signaling feedback modulates mammary epithelial differentiation and restrains invasion downstream of PTEN loss. *Cancer Res*. 2013; 73(16): 5218-5231.
- Goldhirsch. 2013. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*: 1-18. 2013.
- Hariato, Mutiara R dan Surachmat H. Risiko Penggunaan Pil Kontrasepsi Kombinasi terhadap Kejadian Kanker Payudara pada Reseptor KB di RS DR.Cipto Mangunkusumo. *Majalah Ilmu Kefarmasian*.2005;2(1):84-99
- Hay N. The Akt-mTOR tango and its relevance to cancer. *CANCER CELL*; 2005. 179-183.
- Hildebrandt MA, Yang H, Hung MC, Izzo JG, Huang M, Lin J, Ajani JA, Wu X. Genetic variations in the PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway are associated with clinical outcomes in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27:857-871.

- Husseinzadeh N, Husseinzadeh HD. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review. *Gynecologic oncology*. 2014; 133:375-381.
- Houghton, Huang S. mTOR as a target for cancer therapy. In: Thomas G, Sabtini DM, edt. mTOR targeting of rapamycin. Springer Verlag. New York. 2004; 339-345.
- Infodatin, Pusat data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Kanker Payudara. Kementerian Kesehatan, 2016
- International Agency for Research on Cancer (IARC) / WHO. (2012). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence world wide in 2012.
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional: Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. Kementerian Kesehatan RI, 2015, Hal. 1
- Kroemer G, Pouyssegus J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell*. 2008; 13: 472-482.
- Lamming D, Ye L, Sabatini D, Baur J. Rapalagos and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013; 123(3): 980-989.
- Lamouille S, Derynck R. Cell size and invasion in TGF-B-induced epithelial to mesenchymal transtition is regulated by activation of the mTOR pathway. *The Journal of Cell Biology*. 2007; 178(3): 437-451.
- Lastwika KJ, Wilson W, 3rd, Li QK, Norris J, Xu H, Ghazarian SR, Kitagawa H, Kawabata S, Taube JM, Yao S, Liu LN, Gills JJ, et al. Control of PD-L1 Expression by Oncogenic Activation of the AKT-mTOR Pathway in Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res*. 2016; 76:227-23.
- Li, Q, Yang J, Yu Q, Wu H, Liu B, Xiong H, Hu G, Zhao J, Yuan X, Liao Z. Associations between single-nucleotide polymorphysims in the PI3K-PTEN-AKT-mTOR pathway and increased risk of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19:6252-6260.
- Li J, Kim SG, Blenis J. Rapamycin: one drug , many effects. *Cell Metab*. 2014
- Morrison M, Young C, Wang S, Sobolik T, Sanchez V, dkk. mTOR directs breast morphogenesis through the PKC-alpha-Rac1 signaling axis. *PLOS genetic*. 2015
- National Comprehensive Cancer Network, 2013, NCCN Clinic Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer.

- Noh WC, Kim YH, KimMS, Koh JS, Kim HA, Moon NM, Paik NS. Activation of mTOR signaling pathway in breast cancer and its correlation with clinicopathologic variables. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110:477-483
- Oktaviana DN, Damayanthi E, dan Kardinah. Faktor risiko kanker payudara pada pasien wanita di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta. *Indonesia Journal of Cancer*. 2012;6(3):105-111.
- Osborne CK and Schiff R. Mechanism of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*, 2011;62:233-247
- Purwanto H. Kanker Payudara Lanjut Lokal dan kemoterapi Neoadjuvant sebagai Upaya Peningkatan Respon. *Medicinus*, 2011; 2:1-4
- Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast 2010.
- Roland T. Skeel. 2007. Biologic and pharmacologic basis of cancer chemotherapy and biotherapy. In: SKEEL, R. T (ed.). *Handbook of cancer chemotherapy*. New York: Lippincott Williams and Wilkins.
- Sari WA. Hubungan Jenis Histologi dan Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Payudara. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2006;39(1):1-5.
- Shah R, Rosso K, Nathason SD. Pathogenesis, Prevention, Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. *World J Clin Oncol*, 2014; 5:283-298\
- Sirait AM, Oemiati R dan Indrawati L. Hubungan Kontarsepsi Pil dengan Kanker Payudara di Indonesia. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2009;59(8):348-356.
- Suyatno, Emir T. 2010. Kanker Payudara: Bedah Onkologi Diagnostik dan Terapi. Sagung Seto. Jakarta. Hal 35-82.
- Tjakra WM, editor. Panduan penatalaksanaan kanker solid PERABOI. Jakarta: Sagun g Seto; 2010.
- Tsang, Chi Kwan; Qi, Haiyan; Liu, LeroyF.; Zheng, X.F. Steven (2007). Targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) for health and diseases. *Drug Discovery Today*. 2007; 12 (3-4): 112-24.
- Ueng SH, Chen SC, Chang YS, Hsueh S, Lin YC, Chien HP, Yun-Feng Lo YF. Phosphorylated mTOR expression correlates with poor outcome in early stage triple negative breast carcinoma. *Intl. J. Clin Exp Pathol*, 2012; 5:806-813



Vincent T. De Vita. 2008. Principles of Cancer Chemotherapy. In: Edward Chu. Physicians cancer chemotherapy drug manual 2008. Massachusetts: Jones and Bartlett.

WHO (World Health Organization), 2013. Breast Cancer: Prevention and Control.

Zhou X, Tan M, Hawthorne VS, Klos KS, Lan KH, Yang Y, Yang W, Smith TL, Shi D, Yu D. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BPI pathway by ErbB2 overexpression predict tumor progression in breast cancer.(Clinical Cancer Research, 2004; 10:6778-6788

Zhou H, Huang S. The complexes of mammalian target of rapamycin. *Curr Protein Pept Sci.* 2010; 11(6): 409-424.