

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kanker payudara merupakan keganasan tersering pada perempuan di seluruh dunia sekaligus salah satu penyebab utama kematian akibat kanker. Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, terdapat sekitar 2,3 juta kasus baru kanker payudara secara global dengan angka kematian mencapai 670.000 jiwa per tahun, menjadikan kanker payudara sebagai keganasan dengan insiden tertinggi dan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada perempuan di seluruh dunia. (Bray et al., 2024; Giaquinto et al., 2022) Di Indonesia, beban ini tidak kalah berat. Data GLOBOCAN 2022 mencatat lebih dari 408.661 kasus kanker baru di Indonesia, dengan kanker payudara menyumbang proporsi terbesar sebesar 16,6% dari seluruh kasus kanker baru, sekaligus menjadi penyebab kematian akibat kanker tertinggi pada perempuan. (Kemenkes RI, 2022; GLOBOCAN, 2022) Situasi ini semakin mengkhawatirkan mengingat sekitar 70% pasien kanker payudara di Indonesia baru terdiagnosis pada stadium lanjut, yang secara langsung berdampak pada kompleksitas terapi dan buruknya prognosis jangka panjang. (Kemenkes RI, 2022) Tingginya insiden dan kematian akibat kanker payudara ini menuntut upaya peningkatan efektivitas diagnosis dan terapi yang terus-menerus, termasuk pemahaman yang lebih mendalam terhadap karakteristik biologis tumor.

Pemahaman biologis yang mendesak tersebut telah mendorong pengembangan klasifikasi molekuler kanker payudara berbasis pemeriksaan imunohistokimia (IHK), yang kini menjadi landasan utama dalam pemilihan strategi terapi. Klasifikasi ini membagi kanker payudara ke dalam beberapa sub tipe, di mana sub tipe luminal, yang ditandai dengan ekspresi reseptor estrogen (ER) dan/atau reseptor progesteron (PR) yang positif merupakan sub tipe tersering, mencakup sekitar 60–70% dari seluruh kasus kanker payudara. (Shete, 2023; Belachew and Sewasew, 2021). Sub tipe ini dibagi lebih lanjut menjadi Luminal A, dengan ekspresi ER/PR tinggi, HER2-negatif, dan indeks proliferasi Ki67 rendah, serta Luminal B, yang dapat bersifat HER2-positif atau memiliki Ki67 tinggi dengan karakteristik yang lebih agresif. (Shete, 2023) Karakteristik ekspresi reseptor hormonal inilah yang menjadi dasar biologis penggunaan terapi hormonal sebagai modalitas terapi utama pada kelompok pasien ini.

Berlandaskan karakteristik ekspresi reseptor hormonal tersebut, terapi hormonal (endokrin) dirancang untuk memblokir sinyal estrogen guna menghambat proliferasi sel tumor yang bergantung pada stimulasi estrogen. Pilihan terapi yang tersedia meliputi tamoxifen yang bekerja sebagai antagonis ER kompetitif, aromatase inhibitor (AI) seperti letrozol, anastrozol, dan eksemestan yang menurunkan kadar estrogen sistemik dengan cara menghambat enzim aromatase, serta supresi fungsi ovarium menggunakan analog GnRH seperti goserelin yang diindikasikan pada pasien premenopause. (Shete, 2023; Presti, 2019) Secara keseluruhan, terapi hormonal merupakan modalitas yang efektif, relatif aman, dan menjadi standar tata laksana pertama pada kanker payudara sub tipe luminal, baik pada stadium dini maupun lanjut. (Shete, 2023) Namun demikian, efektivitas terapi hormonal tidak selalu optimal pada setiap pasien, dan fenomena kegagalan respons ini menjadi permasalahan klinis yang semakin mengemuka dalam praktik onkologi modern.

Fenomena kegagalan respons tersebut dikenal sebagai resistensi terapi hormonal, yang terjadi pada sekitar 30–40% pasien kanker payudara sub tipe luminal. (Belachew and Sewasew, 2021; Presti, 2019) Resistensi ini dapat bersifat primer, yaitu tumor tidak merespons terapi hormonal sejak awal pemberian, maupun sekunder, di mana tumor yang awalnya responsif kemudian mengalami progresivitas penyakit setelah periode remisi. Keduanya memberikan

dampak klinis yang serius: kegagalan terapi lini pertama, kekambuhan dini, progresi ke stadium metastatik yang sulit dikendalikan, serta penurunan kualitas hidup dan angka harapan hidup pasien. (Presti, 2019; Belachew and Sewasew, 2021) Di Indonesia, data mengenai angka kejadian resistensi terapi hormonal secara spesifik masih terbatas, namun studi klinis menunjukkan kebutuhan nyata akan strategi pengobatan tambahan pada pasien yang mengalami kegagalan terapi hormonal lini pertama. (Presti, 2019) Resistensi ini tidak terjadi secara acak, melainkan didorong oleh mekanisme biologis yang kompleks dan terstruktur pada tingkat molekuler tumor.

Mekanisme biologis yang kompleks tersebut bersifat multifaktorial dan mencakup beberapa jalur utama yang saling berinteraksi. Perubahan intrinsik pada jalur reseptor estrogen, seperti mutasi gen *ESR1* yang menyebabkan aktivasi ER secara konstitutif serta hilangnya ekspresi ER, mengurangi kemampuan sel kanker untuk dikendalikan oleh blokade hormonal. (Belachew and Sewasew, 2021) Selain itu, deregulasi siklus sel melalui aktivasi kompleks cyclin D–CDK4/6, serta interaksi silang (*cross-talk*) antara ER dengan jalur sinyal lain seperti HER2, IGF-1R, dan MAPK, turut berkontribusi terhadap pertumbuhan sel tumor yang tidak lagi bergantung sepenuhnya pada sinyal estrogen. (Osborne et al., 2011; Belachew and Sewasew, 2021) Namun, di antara seluruh jalur alternatif tersebut, jalur PI3K/AKT/mTOR mendapat perhatian paling besar dalam literatur ilmiah karena frekuensi aktivasinya yang tinggi pada kanker payudara dan perannya yang langsung dalam memediasi ketahanan sel terhadap terapi hormonal.

Jalur PI3K/AKT/mTOR yang mendapat perhatian khusus tersebut merupakan salah satu jalur proliferasi dan ketahanan sel yang paling sering teraktivasi pada kanker payudara, dengan mutasi yang mencakup mutasi *PIK3CA*, hilangnya fungsi PTEN, maupun peningkatan aktivitas AKT — ditemukan pada 20–40% kasus kanker payudara. (Paplomata and O'Regan, 2014; Bose and Bhatt, 2022) mTOR (*mammalian target of rapamycin*) merupakan serin/treonin kinase yang menjadi komponen sentral dan target hilir dari jalur ini. Sebagai regulator utama translasi protein, sintesis lipid, proliferasi sel, angiogenesis, dan ketahanan sel (*cell survival*), aktivasi mTOR yang berlebihan memungkinkan sel kanker tumbuh secara independen dari sinyal estrogen, sekaligus melampaui hambatan yang diberikan oleh terapi hormonal. (Belachew and Sewasew, 2021; Bose and Bhatt, 2022) Yang lebih penting, terdapat mekanisme *cross-talk* dua arah antara jalur ER dan jalur PI3K/AKT/mTOR: sinyal estrogen dapat mengaktifkan jalur PI3K/AKT/mTOR, sebaliknya aktivasi mTOR dapat mengaktifkan ER secara independen dari estrogen, sehingga menciptakan lingkaran umpan balik positif yang memperkuat dan mempertahankan resistensi terhadap blokade hormonal secara terus-menerus. (Belachew and Sewasew, 2021) Dengan demikian, peran sentral mTOR dalam resistensi terapi hormonal ini tidak hanya bersifat teoretis pada tingkat praklinis, tetapi telah mendapat konfirmasi yang kuat dari berbagai bukti klinis.

Konfirmasi klinis tersebut paling jelas terlihat pada hasil uji klinis fase III BOLERO-2, yang mengevaluasi everolimus — inhibitor spesifik mTOR — dalam kombinasi dengan eksemestan pada pasien kanker payudara HR-positif/HER2-negatif yang resisten terhadap aromatase inhibitor non-steroid. Hasil BOLERO-2 menunjukkan bahwa penambahan everolimus secara bermakna memperpanjang *progression-free survival* (PFS) (median PFS 10,6 bulan vs. 4,1 bulan; HR=0,43; 95% CI: 0,35–0,54; $p<0,001$), yang menjadi dasar persetujuan FDA pada tahun 2012 untuk penggunaan everolimus pada kanker payudara HR+/HER2– yang resisten terhadap aromatase inhibitor. (Baselga et al., 2012) Pada tingkat biomarker, analisis korelasi studi TAMRAD menemukan bahwa pasien dengan ekspresi tinggi fosfo-4EBP1 yang merupakan efektor hilir mTOR, memperoleh manfaat lebih besar dari terapi berbasis everolimus, yang mendukung mTOR sebagai biomarker prediktif respons terapi. (Bachelot et al., 2012) Sementara itu, penelitian eksperimental terbaru juga mengkonfirmasi bahwa inhibisi mTOR lebih efektif dibandingkan inhibisi PI3K dalam mengatasi resistensi terhadap tamoxifen dan inhibitor CDK4/6 pada model sel kanker payudara luminal, terlepas dari status mutasi *PIK3CA*. (Calvanese et al., 2023) Meskipun bukti-bukti klinis ini secara konsisten mendukung peran mTOR dalam resistensi terapi hormonal, hasil dari studi-studi observasional berbasis jaringan menunjukkan gambaran yang lebih kompleks

dan tidak selalu konsisten.

Inkonsistensi tersebut tampak nyata ketika membandingkan temuan-temuan dari penelitian observasional berbasis jaringan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa ekspresi mTOR yang tinggi berhubungan dengan grading histopatologi yang lebih tinggi, peningkatan Ki67, dan luaran klinis yang lebih buruk pada pasien yang mendapat terapi hormonal. (Miricescu et al., 2020; Miller et al., 2011) Namun sebaliknya, sejumlah penelitian yang dilakukan di Indonesia tidak menemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi mTOR jaringan dengan parameter klinopatologis kanker payudara, termasuk stadium, status ER/PR/HER2, kekambuhan lokoregional, maupun ketahanan hidup. (Wahyono et al., 2018; Muyasarah et al., 2019; Garudanto et al., 2017) Ketidakkonsistenan ini kemungkinan besar disebabkan oleh perbedaan metodologis yang mendasar, antara lain: variasi teknik deteksi dan ambang batas penilaian ekspresi mTOR pada IHC, heterogenitas populasi studi yang mencakup campuran sub tipe molekuler, perbedaan definisi dan cara penilaian respons terapi hormonal, serta keterbatasan ukuran sampel. (Abu-Khalaf et al., 2023; Osborne et al., 2011) Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa resistensi terhadap terapi hormonal dapat pula terjadi melalui mekanisme lain yang tidak melibatkan aktivasi mTOR secara langsung, seperti mutasi *ESR1*, aktivasi jalur MAPK, atau faktor epigenetik, yang menambah kompleksitas hubungan antara ekspresi mTOR dan resistensi. (Osborne et al., 2011; Abu-Khalaf et al., 2023) Yang paling kritis, hingga saat ini belum terdapat data yang memadai dari populasi Asia Tenggara, termasuk Indonesia, mengenai hubungan spesifik antara ekspresi mTOR jaringan dan resistensi terapi hormonal pada kanker payudara sub tipe luminal secara eksklusif menjadi sebuah kesenjangan penelitian yang perlu segera diisi.

Mengacu pada kesenjangan penelitian tersebut, penelitian ini dirancang untuk mengisi kekosongan data dengan mengevaluasi secara spesifik hubungan antara ekspresi protein mTOR pada jaringan tumor yang dinilai menggunakan metode imunohistokimia dan respons terapi hormonal pada pasien kanker payudara sub tipe luminal. Fokus eksklusif pada sub tipe luminal dipilih secara sengaja untuk meminimalkan variabilitas biologis yang timbul akibat perbedaan sub tipe molekuler, sehingga menghasilkan kesimpulan yang lebih dapat diinterpretasikan secara klinis. Pemeriksaan IHC dipilih sebagai metode deteksi karena memungkinkan penilaian kontekstual ekspresi protein langsung dalam jaringan tumor, bersifat reproducible, dan dapat diimplementasikan secara luas di fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia. (Miricescu et al., 2020) Dengan memahami sejauh mana ekspresi mTOR berhubungan dengan resistensi terapi hormonal pada populasi lokal, penelitian ini diharapkan dapat: (1) memberikan konfirmasi atau sanggahan berbasis data lokal terhadap peran mTOR sebagai prediktor resistensi; (2) memperkaya literatur onkologi dari perspektif Asia Tenggara yang masih sangat terbatas; dan (3) menyediakan landasan ilmiah bagi pengembangan strategi terapi yang lebih personal, termasuk potensi kombinasi inhibitor mTOR dengan terapi hormonal, guna meningkatkan luaran klinis pasien kanker payudara sub tipe luminal di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian masalah pada latar belakang, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi mTOR dengan resistensi terhadap terapi hormonal pada pasien kanker payudara sub tipe luminal?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui peran ekspresi mTOR dengan resistensi terapi hormonal pada kanker payudara subtipe luminal.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan penelitian ini meliputi:

1. Menentukan tingkat ekspresi mTOR pada pasien kanker payudara luminal
2. Mengidentifikasi kejadian resistensi terapi hormonal pada pasien kanker payudara luminal
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi mTOR dan resistensi terapi hormonal.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pemahaman mekanisme molekuler resistensi terapi hormonal melalui jalur mTOR.

1.4.2. Manfaat Praktis

Secara praktis, penelitian menjadi dasar ilmiah bagi pengembangan terapi kombinasi atau strategi personalisasi terapi pada pasien kanker payudara luminal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Terapi Hormonal pada Kanker Payudara

2.1.1. Dasar Biologis Terapi Hormonal

Terapi hormonal pada kanker payudara bertumpu pada pemahaman bahwa pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker payudara subtype luminal sangat bergantung pada stimulasi estrogen melalui reseptor hormonalnya. Estrogen berikatan dengan reseptor estrogen (*estrogen receptor*, ER) yang merupakan faktor transkripsi ligan-dependent, sehingga memicu ekspresi gen-gen yang mendorong proliferasi sel, menghambat apoptosis, dan mempromosikan invasi tumor. (Miziak et al., 2023; Massarweh and Schiff, 2006) Reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) menjadi penanda molekuler utama yang digunakan untuk mengidentifikasi kanker payudara yang bergantung pada jalur hormonal ini. Berdasarkan konsensus St. Gallen dan klasifikasi molekuler yang diperkenalkan oleh Perou dkk., kanker payudara yang mengekspresikan ER dan/atau PR positif dikelompokkan sebagai subtype luminal, yang mencakup Luminal A dan Luminal B. (Perou et al., 2000; Sørlie et al., 2001; Goldhirsch et al., 2011) Pada subtype Luminal A, ditandai dengan ekspresi ER/PR yang tinggi, HER2 negatif, dan indeks proliferasi Ki67 yang rendah, ketergantungan terhadap sinyal estrogen sangat dominan sehingga blokade estrogen memberikan manfaat yang besar. Sebaliknya, subtype Luminal B yang dapat bersifat HER2-positif atau memiliki Ki67 tinggi menunjukkan derajat ketergantungan hormonal yang lebih bervariasi. (Parker et al., 2009; Goldhirsch et al., 2011) Pemahaman terhadap dasar biologis ini menjadi landasan penting dalam pemilihan strategi terapi hormonal yang tepat bagi setiap individu pasien, sekaligus menjelaskan mengapa ekspresi kuantitatif reseptor hormonal berhubungan langsung dengan prognosis dan potensi respons terhadap terapi. (Dowsett et al., 2005)

2.1.2. Jenis dan Mekanisme Kerja Terapi Hormonal

Berdasarkan mekanisme kerjanya, terapi hormonal pada kanker payudara dapat dibagi menjadi tiga strategi utama, yaitu blokade reseptor estrogen, penghambatan sintesis estrogen, dan supresi fungsi ovarium. Strategi pertama direpresentasikan oleh tamoxifen, suatu *selective estrogen receptor modulator* (SERM) yang bekerja sebagai antagonis kompetitif terhadap ER pada jaringan payudara, sehingga secara efektif memblokir pengikatan estrogen dan menghambat transkripsi gen target. (Robertson et al., 1999; Noe and Bush, 2021) Tamoxifen telah terbukti secara konsisten menurunkan risiko kekambuhan dan meningkatkan angka harapan hidup pada pasien kanker payudara ER-positif, baik pada stadium dini maupun lanjut, dan tetap menjadi pilihan utama terutama pada pasien premenopause. (Robertson et al., 1999) Strategi kedua adalah penggunaan *aromatase inhibitor* (AI), mencakup golongan non-steroid seperti letrozol dan anastrozol, serta golongan steroid seperti eksemestan. AI bekerja dengan menghambat enzim aromatase (CYP19A1) yang mengkatalisis konversi androgen menjadi estrogen di jaringan perifer (lemak, otot, kelenjar adrenal), sehingga secara dramatis menurunkan kadar estrogen sistemik. (Shete et al., 2023; Noe and Bush, 2021) AI menjadi standar terapi hormonal lini pertama pada pasien pascamenopause karena pada kelompok ini sumber estrogen utama berasal dari konversi

perifer, sementara fungsi ovarium telah berhenti. Strategi ketiga adalah supresi fungsi ovarium (*ovarian function suppression*, OFS) menggunakan analog GnRH seperti goserelin. Goserelin bekerja dengan menekan sekresi gonadotropin hipofisis secara berkelanjutan, sehingga menurunkan produksi estrogen ovarium dan menciptakan kondisi seperti pascamenopause pada pasien premenopause. (Manopo et al., 2020; Noe and Bush, 2021) Kombinasi OFS dengan tamoxifen atau AI sering digunakan pada pasien premenopause dengan risiko tinggi karena memberikan supresi estrogen yang lebih komprehensif dibandingkan monoterapi tamoxifen saja. (Loibl et al., 2024; Manopo et al., 2020)

2.1.3. Pemilihan Terapi Hormonal pada Kanker Payudara Subtipe Luminal

Terapi hormonal merupakan modalitas terapi sistemik utama pada kanker payudara subtipe luminal yang ditandai dengan ekspresi reseptor estrogen (ER) dan/atau reseptor progesteron (PR) positif. Indikasi pemberian terapi hormonal ditetapkan berdasarkan konfirmasi ekspresi reseptor hormonal melalui pemeriksaan imunohistokimia (IHK), di mana ekspresi ER atau PR $\geq 1\%$ sel tumor secara konvensional dianggap sebagai ambang batas positif yang mengindikasikan kemungkinan respons terhadap terapi hormonal. (Dowsett et al., 2005; Dabbs, 2014) Pemilihan jenis terapi hormonal yang tepat selanjutnya ditentukan oleh sejumlah faktor klinis yang harus dievaluasi secara komprehensif, meliputi status menopause, stadium dan grading penyakit, subtipe molekuler (Luminal A vs Luminal B), status HER2, profil risiko kekambuhan, komorbiditas, serta preferensi dan kondisi umum pasien. (Loibl et al., 2024; Gennari et al., 2021; Manopo dkk., 2020) Prinsip utama yang mendasari seluruh keputusan ini adalah bahwa pemilihan terapi hormonal harus bersifat individual dan disesuaikan dengan profil biologis tumor serta karakteristik klinis masing-masing pasien, bukan bersifat seragam. Kunci individualisasi ini bertumpu pada status menopause yang menentukan sumber dominan produksi estrogen dalam tubuh, sehingga secara langsung memengaruhi pilihan agen blokade yang paling efektif untuk setiap kelompok pasien.

Status menopause menentukan jalur biosintesis estrogen yang dominan, yang menjadi landasan rasional pemilihan agen terapi hormonal. Pada perempuan premenopause, sumber utama estrogen adalah ovarium yang memproduksi estradiol melalui jalur aksis hipotalamus–hipofisis–gonad; sehingga blokade efektif dapat dicapai dengan antagonisme reseptor estrogen menggunakan tamoxifen atau dengan supresi fungsi ovarium (*ovarian function suppression*, OFS) yang dikombinasikan dengan aromatase inhibitor. (Shete et al., 2023; Noe and Bush, 2021) Sebaliknya, pada perempuan pascamenopause, fungsi ovarium telah berhenti dan sumber estrogen beralih ke produksi ekstraseluler melalui konversi androgen menjadi estrogen oleh enzim aromatase di jaringan perifer seperti lemak, otot, dan kelenjar adrenal. Pada kondisi ini, aromatase inhibitor (AI) — yang secara efektif menghambat konversi tersebut — menjadi pilihan yang lebih rasional dan superior dibandingkan tamoxifen. (Gennari et al., 2021; Loibl et al., 2024) Pemahaman terhadap perbedaan fisiologis inilah yang menjadi dasar pembagian panduan klinis internasional maupun nasional ke dalam dua jalur terapi yang berbeda: satu jalur untuk pasien premenopause dan satu jalur untuk pasien pascamenopause, sebagaimana tercermin dalam panduan PERABOI 2020, ESMO, dan NCCN 2025.

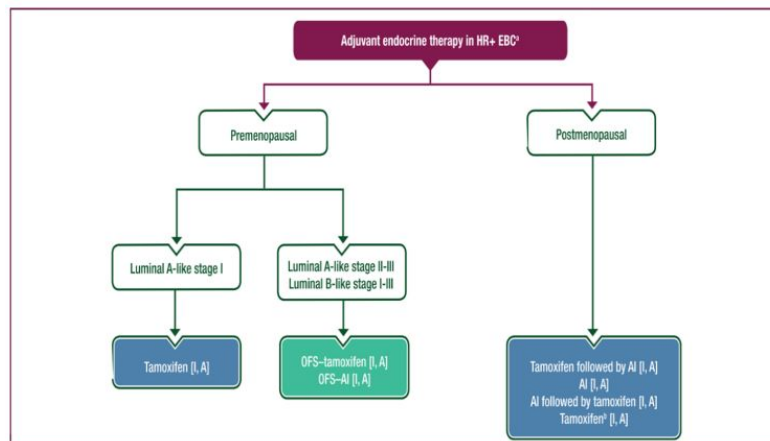
1. Panduan Klinis PERABOI 2020

Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara yang disusun oleh Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI) tahun 2020 merupakan acuan utama tata laksana kanker payudara di Indonesia yang membagi strategi terapi hormonal berdasarkan status menopause dan profil risiko pasien. (Manopo dkk., 2020; Ardiansyah, 2021) Pada kelompok premenopause dengan kanker payudara HR-positif risiko rendah — yang didefinisikan sebagai pasien berusia lebih dari 40 tahun, ukuran tumor kurang dari 2 cm, kelenjar getah bening (KGB) negatif, dan grading histopatologi I–II — tamoxifen tunggal direkomendasikan sebagai terapi hormonal adjuvan, mengingat pada kelompok ini blokade reseptor estrogen oleh tamoxifen

sudah memadai untuk mencapai kendali penyakit yang optimal. (Manopo dkk., 2020) Sebaliknya, pada kelompok premenopause dengan risiko tinggi — mencakup pasien berusia kurang dari 40 tahun, atau pasien dengan indikasi kemoterapi berdasarkan ukuran tumor besar, KGB positif, atau grading II–III, yang kadar estradiol serumnya masih dalam rentang premenopause setelah kemoterapi — panduan PERABOI merekomendasikan kombinasi OFS dengan eksemestan sebagai AI; kombinasi ini terbukti mengurangi risiko rekurensi sebesar 34% dibandingkan tamoxifen saja maupun OFS ditambah tamoxifen. (Manopo dkk., 2020) Pada kondisi rekurensi setelah terapi endokrin sebelumnya atau pada stadium IV, baik untuk kelompok premenopause maupun pascamenopause, PERABOI merekomendasikan penambahan agen bertarget berupa inhibitor CDK4/6 (palbociclib + fulvestran; ribociclib + goserelin + AI/tamoxifen) atau inhibitor mTOR (everolimus + eksemestan). Sementara itu, pada kelompok pascamenopause, AI selama 5 tahun ditetapkan sebagai lini pertama yang superior; tamoxifen menjadi alternatif yang dapat diperpanjang hingga 10 tahun atau diswitch ke AI, dan pada kondisi rekurensi atau stadium IV tersedia pilihan fulvestran, CDK4/6 inhibitor (palbociclib + letrozol; ribociclib + letrozol/fulvestran; abemaciclib + AI non-steroid), serta everolimus dikombinasikan dengan tamoxifen atau eksemestan. (Manopo dkk., 2020; Ardiansyah, 2021) Dimasukkannya everolimus sebagai inhibitor mTOR dalam rekomendasi lini terapi lanjutan di panduan PERABOI secara eksplisit mengakui peran jalur PI3K/AKT/mTOR dalam mediasi resistensi terapi hormonal, sekaligus memvalidasi relevansi klinis dari pemahaman ekspresi mTOR sebagai faktor yang memengaruhi respons terapi dan pemilihan strategi pengobatan pada kanker payudara subtype luminal.

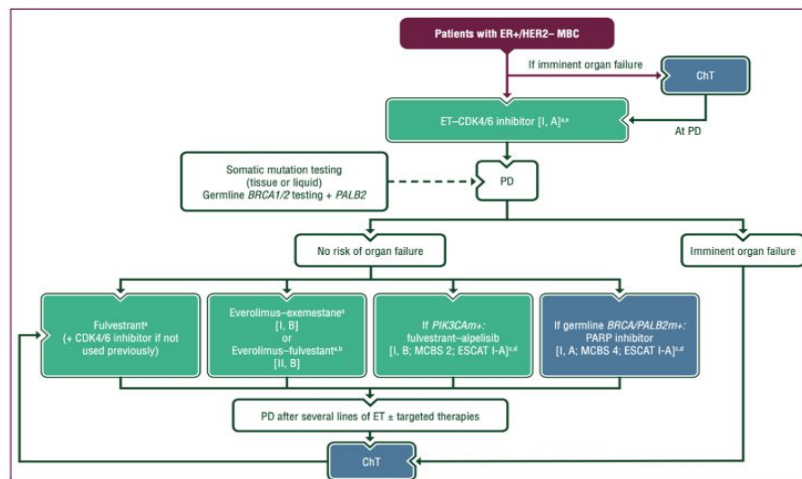
2. Panduan Klinis ESMO

Pedoman klinis European Society for Medical Oncology (ESMO) memberikan rekomendasi terapi hormonal berbasis tingkat bukti (*level of evidence*) yang secara komprehensif mencakup seluruh spektrum stadium kanker payudara ER-positif/HER2-negatif. Pada kanker payudara stadium dini (*early breast cancer*, EBC), panduan ESMO 2024 membedakan rekomendasi berdasarkan status menopause dan subtype: pasien premenopause dengan Luminal A-like stadium I cukup diterapi dengan tamoxifen (tingkat bukti I, A), sementara pasien premenopause dengan Luminal A-like stadium II–III atau Luminal B-like stadium I–III memerlukan penambahan OFS yang dikombinasikan dengan tamoxifen atau AI (tingkat bukti I, A). (Loibl et al., 2024) Pada pasien pascamenopause dengan kanker payudara stadium dini, ESMO merekomendasikan pendekatan sekuensial menggunakan tamoxifen diikuti oleh AI, AI tunggal, AI diikuti tamoxifen, atau tamoxifen saja, kesemuanya dengan tingkat bukti I, A — yang mencerminkan fleksibilitas pilihan berdasarkan toleransi dan profil risiko individual. (Loibl et al., 2024) Pada kanker payudara metastatik ER+/HER2–, ESMO menegaskan bahwa terapi endokrin tetap menjadi lini utama, kecuali pada kondisi kegagalan organ yang mengancam jiwa (*imminent organ failure*) di mana kemoterapi diindikasikan secara langsung. Kombinasi terapi endokrin dengan inhibitor CDK4/6 merupakan standar lini pertama dengan tingkat bukti I, A, disertai kewajiban penambahan OFS pada pasien premenopause. Saat terjadi progresi penyakit, evaluasi mutasi somatik (terutama mutasi *PIK3CA*) dan uji germline *BRCA1/2* serta *PALB2* menjadi dasar pemilihan terapi lanjutan, mencakup fulvestran + CDK4/6 inhibitor, everolimus + eksemestan (tingkat bukti I, B) atau everolimus + fulvestran (tingkat bukti II, B), alpelisib + fulvestran untuk mutasi *PIK3CA*, serta PARP inhibitor untuk mutasi germline *BRCA/PALB2*. (Gennari et al., 2021; Loibl et al., 2024) Pendekatan berbasis biomarker molekuler dalam panduan ESMO ini mencerminkan pergeseran paradigma tata laksana kanker payudara menuju terapi presisi yang bertujuan memperpanjang kontrol penyakit dan menunda kebutuhan kemoterapi tanpa mengorbankan keselamatan pasien.



Gambar 1: Algoritma terapi endokrin adjuvan pada kanker payudara HR-positif stadium dini (Early Breast Cancer) menurut panduan ESMO 2024

OFS = Ovarian Function Suppression; AI = Aromatase Inhibitor. (Sumber: Loibl et al., 2024)



Gambar 2: Algoritma tata laksana kanker payudara metastatik ER+/HER2- menurut panduan ESMO

ET = Endocrine Therapy; CDK4/6i = CDK4/6 inhibitor; PD = Progressive Disease; ChT = Chemotherapy; MBC = Metastatic Breast Cancer. (Sumber: Gennari et al., 2021)

3. Panduan Klinis NCCN 2025

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines versi 1.2025 menetapkan terapi hormonal sebagai pilar utama dalam penatalaksanaan kanker payudara sub tipe luminal dengan penekanan pada pendekatan yang personal, adaptif, dan berbasis mekanisme molekuler. Pada pasien HER2-negatif pascamenopause atau premenopause yang menjalani supresi atau ablasi ovarium, NCCN menetapkan kombinasi terapi endokrin dengan inhibitor CDK4/6 sebagai terapi lini pertama yang direkomendasikan (*preferred regimen*), dengan kombinasi aromatase inhibitor + ribociclib pada kategori bukti tertinggi (kategori 1), diikuti aromatase inhibitor + abemaciclib dan aromatase inhibitor + palbociclib. (NCCN, 2025) Apabila terjadi progresi penyakit selama terapi endokrin adjuvan atau rekurensi dalam waktu ≤12 bulan setelah penyelesaian terapi adjuvan, NCCN merekomendasikan fulvestran dikombinasikan dengan inhibitor CDK4/6 sebagai alternatif lini pertama, dengan pilihan meliputi fulvestran + ribociclib (kategori 1), fulvestran + abemaciclib, atau fulvestran + palbociclib. (NCCN, 2025) Pada lini terapi selanjutnya, pendekatan berbasis biomarker molekuler menjadi

semakin sentral. Pada tumor dengan mutasi *PIK3CA* atau *AKT1* yang mengaktivasi, atau alterasi *PTEN*, yang seluruhnya mencerminkan aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR sebagai mekanisme resistensi terhadap terapi hormonal, panduan NCCN merekomendasikan penggunaan inhibitor jalur tersebut sebagai terapi bertarget. Secara spesifik, everolimus sebagai inhibitor mTOR — dikombinasikan dengan eksemestan, fulvestran, atau tamoxifen — direkomendasikan sebagai opsi terapi yang bermakna pada kasus resistensi terapi hormonal, bersamaan dengan alpelisib (inhibitor PI3K α) yang dikombinasikan dengan fulvestran untuk tumor dengan mutasi *PIK3CA* yang teridentifikasi. (NCCN, 2025) Dengan demikian, panduan NCCN 2025 tidak hanya mengukuhkan pentingnya strategi terapi hormonal yang bersifat individual dan berbasis molekuler, tetapi secara eksplisit menempatkan jalur PI3K/AKT/mTOR — dan ekspresi mTOR sebagai komponen kuncinya — sebagai target terapeutik yang relevan dalam penanganan resistensi terapi hormonal pada kanker payudara subtipe luminal.

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression	
See BINV-P 1 of 3 for general considerations for therapy selection for HR-positive, HER2-negative disease.	
First-Line Therapy	Second- and/or Subsequent-Line Therapy
Preferred Regimens - Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor^b - Aromatase inhibitor + ribociclib (category 1)^c - Aromatase inhibitor + abemaciclib - Aromatase inhibitor + palbociclib If disease progression on adjuvant endocrine therapy or relapse within 12 months of adjuvant endocrine therapy completion consider: - Fulvestrant^d + CDK4/6 inhibitor^b - Fulvestrant + ribociclib (category 1)^e - Fulvestrant + abemaciclib (category 1)^e - Fulvestrant + palbociclib	Preferred Regimens - Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1)^{f,g} - For HER2-negative tumors with <i>PIK3CA</i> or <i>AKT1</i> activating mutations or <i>PTEN</i> alterations, see BINV-Q (6)^h - Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)^{i,j} - Targeted therapy, see BINV-Q (6) and BINV-Q (7), and emerging biomarker options, see BINV-Q (8)
Useful in Certain Circumstances For HER2-negative tumors with <i>PIK3CA</i> activating mutations and disease progression on adjuvant endocrine therapy or relapse within 12 months of adjuvant endocrine therapy completion, see BINV-Q (6)	Useful in Certain Circumstances - Megestrol acetate - Estradiol - Abemaciclib^l - Targeted therapy, see BINV-Q (6) and BINV-Q (7), and emerging biomarker options, see BINV-Q (8)
Other Recommended Regimens for first and/or subsequent lines of therapy - For HER2-negative disease and <i>ESR1</i> mutated tumors and after progression on one or two prior lines of endocrine therapy, including one line containing a CDK4/6 inhibitor, see BINV-Q (6) - Fulvestrant + aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)^k - Fulvestrant - Anastrozole - Letrozole - Tamoxifen - Exemestane	

Gambar 3: Rekomendasi terapi lini pertama dan lanjutan pada kanker payudara HER2-negatif pascamenopause atau premenopause dengan supresi ovarium menurut NCCN Guidelines 2025

CDK4/6i = CDK4/6 inhibitor; PI3KCA = gen PI3K katalitik subunit alfa. (Sumber: NCCN, 2025)

2.1.4. Sintesis Panduan Klinis dan Relevansi Ekspresi mTOR

Mencermati ketiga panduan klinis baik PERABOI 2020, ESMO, dan NCCN 2025, terdapat sejumlah titik konvergensi yang mencerminkan konsensus global dalam tata laksana terapi hormonal kanker payudara subtipe luminal. (Manopo dkk., 2020; Loibl et al., 2024; Gennari et al., 2021) Pertama, ketiganya menyepakati bahwa status menopause merupakan variabel penentu utama dalam pemilihan agen terapi hormonal: tamoxifen dan/atau OFS untuk premenopause, serta AI sebagai standar untuk pascamenopause. Kedua, ketiganya secara seragam menempatkan terapi hormonal sebagai lini utama pada kanker payudara HR-positif/HER2-negatif, bahkan pada stadium metastatik, kecuali pada kondisi kegagalan organ yang mengancam jiwa. Ketiga, dan yang paling krusial dalam konteks penelitian ini, ketiganya secara konsisten menempatkan everolimus, inhibitor mTOR, sebagai rekomendasi terapi pada kondisi resistensi atau rekurensi setelah terapi hormonal, baik dalam kombinasi dengan eksemestan, tamoxifen, maupun fulvestran. (Manopo dkk., 2020; Gennari et al., 2021; NCCN, 2025) Konvergensi ketiga panduan dalam merekomendasikan inhibitor mTOR pada konteks resistensi terapi hormonal ini bukan sekadar konsekuensi logis dari bukti klinis BOLERO-2, tetapi juga mencerminkan pengakuan bersama bahwa aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR merupakan mekanisme resistensi yang dominan dan dapat ditargetkan secara terapeutik. (Baselga et al., 2012; Presti and Quaquarini, 2019) Implikasi langsung dari konsensus ini terhadap penelitian adalah bahwa identifikasi ekspresi mTOR yang tinggi pada jaringan tumor

melalui pemeriksaan IHK berpotensi menjadi biomarker prediktif yang bermakna secara klinis: pasien dengan mTOR high bukan hanya lebih berisiko mengalami resistensi terapi hormonal, tetapi juga merupakan kandidat yang tepat untuk terapi kombinasi berbasis everolimus sebagaimana direkomendasikan oleh ketiga panduan klinis tersebut.

2.1.5. Penilaian Respon Terapi Hormonal

Penilaian respons terhadap terapi hormonal merupakan langkah kritis dalam tata laksana kanker payudara subtype luminal karena menentukan apakah terapi yang sedang berjalan perlu dilanjutkan, dimodifikasi, atau diganti. Secara umum, respons terapi hormonal dikategorikan berdasarkan perubahan ukuran tumor dan status penyakit yang dinilai melalui pencitraan radiologis menggunakan kriteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), yang mencakup respons lengkap (*complete response*, CR), respons parsial (*partial response*, PR), penyakit stabil (*stable disease*, SD), dan progresi penyakit (*progressive disease*, PD). (Gennari et al., 2021; DeVita et al., 2019) Pada konteks terapi adjuvan stadium dini, respons dinilai melalui angka kekambuhan lokoregional dan kekambuhan jauh, serta kelangsungan hidup bebas penyakit dan kelangsungan hidup keseluruhan (*overall survival*) dalam jangka panjang. (Loibl et al., 2024) Pasien yang mengalami progresi penyakit selama pemberian terapi hormonal atau dalam waktu kurang dari 12 bulan setelah menyelesaikan terapi hormonal adjuvan dikategorikan sebagai mengalami resistensi primer. Sebaliknya, progresi yang terjadi setelah lebih dari 12 bulan terapi hormonal dikategorikan sebagai resistensi sekunder. (Leary et al., 2016; Miller, 2013) Panjang dan Durasi respons yang diperoleh juga memiliki implikasi langsung terhadap pilihan lini terapi berikutnya: pasien dengan resistensi primer umumnya memerlukan beralih ke kemoterapi atau terapi bertarget yang lebih intensif, sementara pasien dengan resistensi sekunder setelah respons yang bermakna masih memiliki kemungkinan untuk mendapat manfaat dari alternatif terapi hormonal lainnya. (Gennari et al., 2021; Rugo et al., 2016) Pemahaman yang akurat terhadap pola respons inilah yang mendorong kebutuhan akan biomarker prediktif yang dapat mengidentifikasi sejak awal pasien yang berisiko tinggi mengalami resistensi terapi hormonal.

2.2. Resistensi Terapi Hormonal pada Kanker Payudara

2.2.1. Definisi dan Klasifikasi Resistensi Terapi Hormonal

Resistensi terapi hormonal merupakan salah satu tantangan klinis terbesar dalam penatalaksanaan kanker payudara subtype luminal, yang didefinisikan sebagai kondisi di mana sel kanker yang semula bergantung pada stimulasi estrogen mampu tumbuh dan bertahan meskipun sinyal estrogen telah dihambat oleh terapi hormonal. Secara klinis, resistensi ini diklasifikasikan menjadi dua kategori utama berdasarkan waktu terjadinya. (Belachew and Sewasew, 2021; Rugo et al., 2016) Resistensi primer (*de novo*) terjadi ketika pasien tidak menunjukkan respons terhadap terapi hormonal sejak awal pemberian, yaitu terjadi progresi penyakit dalam 6 bulan pertama terapi pada setting metastatik, atau rekurensi dalam 24 bulan pertama terapi adjuvan. Resistensi sekunder (*acquired resistance*) berkembang setelah periode respons awal yang bermakna, di mana tumor yang semula responsif secara bertahap kehilangan sensitivitasnya dan mengalami progresivitas; secara klinis hal ini termanifestasi sebagai rekurensi lebih dari 24 bulan setelah terapi adjuvan atau progresi lebih dari 6 bulan setelah inisiasi terapi pada setting metastatik. (Leary et al., 2016; Miller, 2013; Massarweh and Schiff, 2006) Perbedaan kedua jenis resistensi ini memiliki implikasi klinis yang bermakna: resistensi primer pada umumnya mengindikasikan mekanisme yang sudah aktif sebelum paparan terapi hormonal, sementara resistensi sekunder mencerminkan proses adaptasi dan seleksi klonal yang terjadi selama terapi berlangsung. (Leary et al., 2016; Belachew and Sewasew, 2021) Terlepas dari klasifikasinya, keduanya berkontribusi terhadap kegagalan terapi, kekambuhan dini, dan progresi penyakit ke stadium metastatik yang sulit dikendalikan, sehingga pemahaman mendalam terhadap mekanisme yang mendasarinya menjadi sangat

penting. Resistensi ini tidak terjadi secara acak, melainkan didorong oleh serangkaian mekanisme biologis yang kompleks, terstruktur, dan pada banyak kasus dapat diprediksi berdasarkan profil molekuler tumor.

2.2.2 Sifat Multifaktorial Resistensi Terapi Hormonal

Resistensi terapi hormonal pada kanker payudara merupakan proses yang bersifat multifaktorial, mencakup perubahan genetik, epigenetik, dan adaptasi jalur sinyal yang saling tumpang tindih dalam membentuk fenotipe resisten pada sel tumor. (Belachew and Sewasew, 2021; Massarweh and Schiff, 2006) Tidak ada satu mekanisme tunggal yang bertanggung jawab secara eksklusif; sebaliknya, resistensi seringkali timbul dari konvergensi beberapa mekanisme yang bekerja secara bersamaan atau sekuensial. Secara konseptual, mekanisme resistensi ini dapat dikelompokkan ke dalam tujuh kategori utama: (1) perubahan pada reseptor estrogen sendiri, terutama mutasi *ESR1*; (2) aktivasi jalur sinyal bypass yang menggantikan ketergantungan pada estrogen, terutama jalur PI3K/AKT/mTOR; (3) aktivasi jalur MAPK/ERK dan overekspresi HER2; (4) deregulasi intrinsik siklus sel melalui jalur Cyclin D1/CDK4/6; (5) perubahan regulasi apoptosis; (6) modifikasi metabolisme obat; serta (7) perubahan epigenetik, *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), dan interaksi dengan mikrolingkungan tumor. (Belachew and Sewasew, 2021; Leary et al., 2016; Presti and Quaquarini, 2019) Di antara keseluruhan mekanisme tersebut, perubahan intrinsik pada jalur reseptor estrogen menjadi titik awal yang paling sering diidentifikasi dan perlu dibahas lebih dahulu.

2.2.3 Perubahan pada Reseptor Estrogen: Mutasi *ESR1* dan Hilangnya Ekspresi ER

Jalur pertama dan paling langsung dalam mekanisme resistensi terapi hormonal adalah perubahan intrinsik pada reseptor estrogen (ER) itu sendiri. *ESR1* adalah gen yang mengkode ER α , dan mutasi somatik pada gen ini, terutama pada domain pengikat ligan yang merupakan salah satu mekanisme resistensi sekunder yang paling banyak ditemukan pada kanker payudara metastatik yang telah mendapat terapi hormonal sebelumnya. (Robinson et al., 2013; Leary et al., 2016) Mutasi titik spesifik seperti Y537S dan D538G pada domain pengikat ligan ER α menyebabkan reseptor berada dalam konformasi aktif secara konstitutif tanpa memerlukan pengikatan estrogen (*ligand-independent activation*). Konsekuensinya, sel kanker tetap mampu mengaktifkan program transkripsi pro-proliferasi meskipun kadar estrogen telah ditekan oleh aromatase inhibitor atau sinyal estrogen diblokade oleh tamoxifen. (Robinson et al., 2013) Selain mutasi aktivasi, hilangnya ekspresi ER (*ER loss*) akibat metilasi promotor atau perubahan epigenetik lainnya juga berkontribusi terhadap resistensi, karena sel kanker yang tidak lagi mengekspresikan ER sepenuhnya melampaui target dari terapi hormonal berbasis blokade ER. (Massarweh and Schiff, 2006; Belachew and Sewasew, 2021) Mengingat bahwa tamoxifen dan aromatase inhibitor sama-sama mengandalkan integritas jalur ER, mutasi *ESR1* secara efektif melemahkan efektivitas kedua kelas terapi ini secara bersamaan. Selain perubahan intrinsik pada ER, mekanisme resistensi yang bahkan lebih dominan dan lebih dapat ditargetkan secara terapeutik adalah aktivasi jalur sinyal alternatif yang memungkinkan sel kanker tumbuh secara sepenuhnya independen dari sinyal estrogen.

2.2.4 Aktivasi Jalur PI3K/AKT/mTOR sebagai Mekanisme Resistensi Utama

Di antara seluruh jalur sinyal alternatif yang berperan dalam resistensi terapi hormonal, jalur PI3K/AKT/mTOR mendapat perhatian paling besar karena frekuensi aktivasinya yang tinggi, perannya yang langsung dalam mediasi resistensi, dan kemampuannya untuk menjadi target terapi yang efektif. Jalur ini ditemukan teraktivasi secara abnormal pada 20–40% kasus kanker payudara, melalui mekanisme yang meliputi mutasi aktivasi pada *PIK3CA* (gen yang mengkode subunit katalitik p110 α dari PI3K), hilangnya fungsi supresor tumor *PTEN*, amplifikasi *AKT*, dan aktivasi reseptor tirosin kinase hulu. (Presti and Quaquarini, 2019; Miricescu et al., 2020; Cerma et al., 2023) Pada kondisi normal, jalur PI3K/AKT/mTOR

mengatur pertumbuhan dan proliferasi sel dalam respons terhadap sinyal pertumbuhan dan faktor ekstraseluler. Namun ketika teraktivasi secara konstitutif pada sel kanker yang resisten terhadap terapi hormonal, jalur ini mengambil alih fungsi sinyal proliferasi yang semula dijalankan oleh estrogen-ER, sehingga sel kanker mampu mempertahankan pertumbuhan dan kelangsungan hidupnya meskipun sinyal estrogen telah diblokade. (Miller et al., 2011; Belachew and Sewasew, 2021). *Mammalian target of rapamycin* (mTOR) merupakan serin/treonin kinase yang menjadi komponen sentral dan target hilir dari jalur ini. Sebagai regulator utama translasi protein, sintesis lipid, metabolisme sel, dan pertumbuhan, aktivasi mTOR yang berlebihan tidak hanya mendorong proliferasi sel kanker secara independen dari estrogen, tetapi juga menciptakan mekanisme *cross-talk* dua arah dengan jalur ER: aktivasi mTOR dapat memfosforilasi dan mengaktifkan ER secara independen dari ligand, sehingga menciptakan lingkaran umpan balik yang memperkuat dan mempertahankan resistensi secara berkelanjutan. (Saxton and Sabatini, 2017; Zou et al., 2020; Marques-Ramos and Cervantes, 2023) Bukti terkuat mengenai relevansi klinis mekanisme ini berasal dari uji klinis fase III BOLERO-2, yang menunjukkan bahwa penambahan everolimus (inhibitor mTOR spesifik) pada eksemestan secara bermakna memperpanjang *progression-free survival* pasien yang resisten terhadap aromatase inhibitor (median PFS 10,6 bulan vs. 4,1 bulan; HR=0,43; $p<0,001$), yang langsung mengkonfirmasi bahwa aktivasi mTOR merupakan mekanisme resistensi yang nyata dan dapat diatasi melalui inhibisi jalur tersebut. (Baselga et al., 2012; Mukhopadhyay et al., 2012) Penelitian eksperimental terbaru juga mengkonfirmasi bahwa inhibisi mTOR lebih efektif dibandingkan inhibisi PI3K dalam mengatasi resistensi terhadap tamoxifen dan inhibitor CDK4/6 pada model sel kanker payudara luminal, terlepas dari status mutasi *PIK3CA*, yang memperkuat posisi mTOR sebagai target terapeutik dan biomarker prediktif yang paling relevan dalam konteks resistensi terapi hormonal. (Rodriguez et al., 2023) Paralel dengan aktivasi jalur mTOR, beberapa jalur sinyal alternatif lain juga turut berkontribusi terhadap resistensi, meskipun dengan peran yang lebih sekunder.

2.2.5 Aktivasi Jalur MAPK/ERK dan Overekspresi HER2

Jalur MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*) merupakan jalur sinyal proliferasi lain yang dapat diaktivasi sebagai mekanisme bypass ketika jalur ER diblokade. Aktivasi jalur ini dapat terjadi melalui stimulasi reseptor tirosin kinase (RTK) seperti HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) dan EGFR (*epidermal growth factor receptor*), yang menyebabkan aktivasi kaskade RAS-RAF-MEK-ERK, menghasilkan ekspresi gen-gen yang mendorong proliferasi sel secara independen dari estrogen. (Massarweh and Schiff, 2006; Belachew and Sewasew, 2021) Overekspresi HER2 secara khusus memainkan peran ganda dalam resistensi terapi hormonal. Selain mengaktifkan jalur MAPK/ERK secara langsung, overekspresi HER2 juga mengaktifkan jalur PI3K/AKT/mTOR melalui interaksi dengan subunit p85 dari PI3K, sekaligus menurunkan ketergantungan sel kanker pada sinyal estrogen untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup. (Massarweh and Schiff, 2006) Interaksi silang antara jalur HER2/MAPK dan jalur PI3K/mTOR ini menciptakan jaringan sinyal yang saling memperkuat, sehingga semakin meningkatkan ketahanan sel kanker terhadap blokade estrogen. Selain gangguan pada jalur sinyal eksternal ini, deregulasi intrinsik pada mesin siklus sel juga memberikan kontribusi yang signifikan terhadap resistensi terapi hormonal.

2.2.6 Deregulasi Siklus Sel: Cyclin D1/CDK4/6 dan Inaktivasi Inhibitor CDK

Progresi siklus sel dikendalikan oleh kompleks cyclin-dependent kinase (CDK) yang aktivitasnya diregulasi ketat oleh cyclin dan inhibitor CDK (CKI). Pada kondisi normal, estrogen mendorong ekspresi Cyclin D1 yang mengaktifkan CDK4/6, yang kemudian memfosforilasi dan menginaktivasi protein retinoblastoma (pRb), sehingga mengizinkan sel masuk ke fase S dan membelah. (Presti and Quaquarini, 2019) Ketika terapi hormonal berhasil, blokade sinyal

estrogen akan menurunkan ekspresi Cyclin D1 dan menghentikan proliferasi pada fase G1. Namun pada sel kanker yang resisten, overekspresi Cyclin D1 secara independen dari sinyal estrogen atau amplifikasi CDK4/6 yang menyebabkan fosforilasi pRb tetap berlangsung dan sel terus membelah meskipun ER telah diblokade. (Presti and Quaquerini, 2019; Belachew and Sewasew, 2021) Di sisi lain, inaktivasi inhibitor CDK endogen seperti p21 $CIP1$ /CDKN1A dan p27 $KIP1$ /CDKN1B yang dalam kondisi normal berfungsi sebagai penjaga siklus sel dengan menghambat aktivitas CDK4/6 yang mengakibatkan hilangnya kontrol pos pemeriksaan siklus sel (*cell cycle checkpoint*) sehingga proliferasi berlangsung tanpa hambatan. (Belachew and Sewasew, 2021) Pemahaman terhadap mekanisme ini secara langsung melatarbelakangi pengembangan dan penggunaan inhibitor CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) sebagai strategi untuk mengatasi resistensi terapi hormonal berbasis deregulasi siklus sel, sebagaimana tercantum dalam panduan PERABOI, ESMO, dan NCCN. Di luar regulasi siklus sel, mekanisme resistensi yang lebih perifer namun tetap bermakna secara klinis mencakup perubahan pada regulasi apoptosis dan metabolisme obat.

2.2.7 Perubahan Regulasi Apoptosis dan Metabolisme Obat

Perubahan pada jalur apoptosis merupakan mekanisme resistensi yang bekerja pada tingkat yang lebih hilir, yakni mengurangi kemampuan sel kanker untuk merespons sinyal kematian sel yang dipicu oleh terapi hormonal. Overekspresi protein anti-apoptotik BCL-2 dan BCL-XL menyebabkan sel kanker mampu bertahan hidup meskipun terapi diberikan dengan dosis terapeutik, karena sinyal pro-apoptotik yang dihasilkan tidak cukup kuat untuk mengatasi pertahanan anti-apoptotik yang berlebihan. (Belachew and Sewasew, 2021) Sebaliknya, penurunan ekspresi protein pro-apoptotik BAX atau hilangnya fungsi p53, yang dalam kondisi normal berperan sebagai sensor kerusakan DNA dan penginduksi apoptosis yang turut mengurangi sensitivitas sel kanker terhadap kematian sel yang diinduksi oleh terapi. (Belachew and Sewasew, 2021) Pada dimensi farmakokinetik, resistensi juga dapat timbul dari perubahan metabolisme obat. Polimorfisme pada gen *CYP2D6* yang mengkode enzim utama dalam konversi tamoxifen menjadi metabolit aktifnya, endoxifen, menyebabkan metabolisme tamoxifen yang tidak optimal sehingga kadar endoxifen dalam plasma turun secara signifikan dan efektivitas terapi berkurang secara substansial. (Belachew and Sewasew, 2021) Selain polimorfisme *CYP2D6*, overekspresi enzim detoksifikasi lainnya dapat mempercepat katabolisme obat aktif di dalam sel kanker, sehingga menurunkan konsentrasi obat yang mencapai targetnya. Meskipun mekanisme metabolik ini relatif lebih mudah diatasi (misalnya dengan menghindari penghambat *CYP2D6* atau beralih ke AI), pemahaman terhadapnya tetap penting dalam optimalisasi respons terapi hormonal secara individual. Pada tingkatan yang lebih kompleks dan sistemik, mekanisme resistensi yang melibatkan epigenetik, perubahan fenotipe sel kanker, dan interaksi dengan lingkungan mikro tumor memberikan lapisan tambahan terhadap kompleksitas fenomena resistensi ini.

2.2.8 Mekanisme Epigenetik, EMT, Stemness, dan Peran Mikrolingkungan Tumor

Regulasi epigenetik mencakup metilasi DNA, modifikasi histon, dan ekspresi miRNA yang memainkan peran penting dalam mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam sensitivitas terhadap terapi hormonal. Hipermetilasi pada promotor gen *ESR1* secara epigenetik membungkam ekspresi ER sehingga sel kanker kehilangan target terapi hormonal secara keseluruhan. (Massarweh and Schiff, 2006; Belachew and Sewasew, 2021) Modifikasi histon yang mengubah aksesibilitas kromatin pada lokus gen target ER juga memengaruhi kapasitas ER untuk mengaktifkan program transkripsi yang sensitif terhadap terapi. Beberapa miRNA spesifik, seperti miR-221 dan miR-222, telah terbukti menurunkan sensitivitas terhadap tamoxifen dengan menekan ekspresi protein target yang penting dalam regulasi ER, sehingga menjadi kandidat biomarker epigenetik yang relevan. (Belachew and Sewasew, 2021) Pada dimensi fenotipe sel, proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) yaitu perubahan fenotipe

sel epitel kanker menjadi fenotipe mesenkim yang lebih invasif dan migratorik berkorelasi kuat dengan peningkatan resistensi terhadap terapi hormonal. Sel kanker yang telah mengalami EMT umumnya menunjukkan penurunan ekspresi ER, peningkatan ekspresi faktor transkripsi mesenkim, dan aktivasi jalur sinyal yang mendorong *stemness*. (Roshan et al., 2019; Belachew and Sewasew, 2021) Sel punca kanker (*cancer stem cells*, CSC) yang terkaya dalam populasi sel yang telah mengalami EMT memiliki kemampuan intrinsik untuk bertahan terhadap berbagai jenis terapi, termasuk terapi hormonal, melalui mekanisme yang melibatkan ekspresi tinggi pompa efluks obat, peningkatan kapasitas perbaikan DNA, dan aktivasi jalur survival seperti PI3K/AKT/mTOR. (Roshan et al., 2019) Akhirnya, interaksi antara sel kanker dengan komponen mikrolingkungan tumor (*tumor microenvironment*, TME) termasuk sel stromal, fibroblas terkait kanker, sel imun, dan jaringan matriks ekstraseluler, juga memberikan sinyal parakrin yang mendukung resistensi. Faktor pertumbuhan seperti IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) dan EGF (*epidermal growth factor*) yang disekresi oleh sel-sel stroma dapat mengaktifkan jalur ER secara independen dari ligan (*ligand-independent ER activation*) serta mengaktifkan jalur PI3K/AKT/mTOR dan MAPK/ERK, sehingga memungkinkan pertumbuhan sel kanker meskipun terapi hormonal diberikan secara optimal. (Belachew and Sewasew, 2021; Massarweh and Schiff, 2006)

Tabel 1: mekanisme terjadinya resistensi terapi hormonal

Ringkasan Mekanisme Resistensi Terapi Hormonal	
1.	Mutasi ESR1 (Y537S, D538G) → aktivasi ER konstitutif tanpa ligan → resistensi terhadap tamoxifen dan AI
2.	Aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR (mutasi PIK3CA, hilangnya PTEN) → proliferasi independen estrogen [MEKANISME UTAMA]
3.	Aktivasi jalur MAPK/ERK dan overekspresi HER2 → ekspresi gen proliferasi tanpa stimulasi ER
4.	Overekspresi Cyclin D1 / aktivasi CDK4/6 → progresi siklus sel meski ER diblokade
5.	Inaktivasi p21/p27 → hilangnya kontrol pos pemeriksaan siklus sel G1
6.	Overekspresi BCL-2/BCL-XL & penurunan BAX/p53 → resistensi apoptosis
7.	Polimorfisme CYP2D6 → metabolisme tamoxifen suboptimal → kadar endoxifen rendah
8.	Metilasi promotor ESR1, miR-221/miR-222 → penekanan ekspresi ER secara epigenetic
9.	EMT dan cancer stem cells → fenotipe resisten, aktivasi jalur survival
10.	Sinyal parakrin TME (IGF-1, EGF) → aktivasi ER ligand-independent dan jalur PI3K/AKT/mTOR

(Belachew and Sewasew, 2021)

2.2.9 Sintesis dan Implikasi Klinis: Strategi Mengatasi Resistensi

Pemahaman komprehensif terhadap keseluruhan mekanisme resistensi terapi hormonal yang telah diuraikan memiliki implikasi klinis yang sangat bermakna dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif. Secara keseluruhan, resistensi terapi hormonal mencerminkan kapasitas adaptif yang luar biasa dari sel kanker untuk mempertahankan pertumbuhan dan kelangsungan hidupnya melalui berbagai jalur alternatif ketika jalur estrogen-ER diblokade.

(Belachew and Sewasew, 2021; Massarweh and Schiff, 2006) Dari seluruh mekanisme yang ada, aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR menonjol sebagai mekanisme yang paling dapat ditargetkan secara terapeutik dan paling relevan secara klinis, karena: (1) frekuensi aktivasinya yang tinggi pada kanker payudara (20–40% kasus); (2) bukti klinis yang kuat dari uji BOLERO-2 yang menunjukkan bahwa inhibisi mTOR dengan everolimus berhasil mengatasi resistensi terhadap AI; dan (3) posisinya sebagai titik konvergensi dari berbagai sinyal onkogenik termasuk dari jalur HER2, IGF-1R, dan TME. (Baselga et al., 2012; Presti and Quaquarini, 2019; Rodriguez et al., 2023) Identifikasi tingkat ekspresi protein mTOR pada jaringan tumor melalui pemeriksaan imunohistokimia (IHK) dengan demikian berpotensi menjadi pendekatan yang praktis dan informatif secara klinis untuk memperkirakan risiko resistensi terapi hormonal pada masing-masing pasien. Ekspresi mTOR yang tinggi dapat mencerminkan derajat aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR yang bermakna, yang sekaligus mengindikasikan pasien yang akan memperoleh manfaat dari strategi terapi kombinasi hormonal dengan inhibitor mTOR. (Miricescu et al., 2020; Marques-Ramos and Cervantes, 2023) Kerangka pemahaman mengenai resistensi ini menjadi landasan yang kuat bagi penelitian yang mengevaluasi hubungan antara ekspresi mTOR pada jaringan kanker payudara subtype luminal dengan respons terapi hormonal, sebagaimana yang menjadi fokus penelitian ini.

2.3. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)

2.3.1. Peran mTOR sebagai Regulator Seluler

Mammalian target of rapamycin (mTOR) adalah protein kinase serin/treonin yang berfungsi sebagai pengendali utama dalam mengatur pertumbuhan, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. Jalur mTOR mengintegrasikan sinyal dari berbagai sumber, termasuk faktor pertumbuhan, ketersediaan nutrisi, status energi, dan oksigen. Aktivasi mTOR mengatur berbagai proses metabolisme anabolik, seperti sintesis protein, lipogenesis, dan metabolisme glukosa, yang penting dalam menjaga homeostasis seluler. (DeVita et al., 2023; Zou et al., 2020)

Protein mTOR terdiri dari dua kompleks fungsional, mTORC1 dan mTORC2. mTORC1 mengatur proses anabolik dan berperan sebagai sensor nutrisi, diaktifkan oleh ketersediaan asam amino, terutama leusin, serta sinyal dari insulin dan faktor pertumbuhan lain. Aktivasi mTORC1 mengarah pada fosforilasi target hilir seperti S6K1 dan 4E-BP1, yang meningkatkan sintesis protein. Sebaliknya, mTORC2 terlibat dalam pengaturan sitoskeleton dan kelangsungan hidup sel, serta memodulasi AKT, yang berperan penting dalam transduksi sinyal terkait kelangsungan hidup sel. (Qian et al., 2020; Zou et al., 2020)

Regulasi aktivitas mTOR sangat kompleks dan melibatkan beberapa protein adaptor dan inhibitor, seperti TSC1/2 (*Tuberous Sclerosis Complex*). TSC1/2 berperan sebagai penghambat mTORC1, yang diaktivasi dalam kondisi stres, seperti hipoksia atau defisiensi nutrisi. RHEB (Ras homolog enriched in brain) adalah aktivator mTORC1 yang dihambat oleh TSC1/2. Ketika jalur ini terganggu akibat mutasi atau deregulasi, aktivitas mTOR dapat meningkat secara tidak terkontrol, mendorong pertumbuhan sel kanker. (Qian et al., 2020; Alves and Ditzel, 2023)

Selain peran dalam homeostasis energi, mTOR juga terlibat dalam proses adaptasi seluler, seperti autofagi, yang diatur secara negatif oleh mTORC1. Autofagi adalah proses degradasi dan daur ulang komponen intraseluler yang rusak atau tidak diperlukan, yang sangat penting dalam menjaga keseimbangan energi seluler selama stres. Ketika aktivitas mTORC1 ditekan, autofagi diaktifkan, membantu sel bertahan dalam kondisi yang kurang menguntungkan. Deregulasi mTOR yang menghambat autofagi dapat menyebabkan proliferasi sel kanker yang tidak terkontrol. (DeVita et al., 2023; Cerma et al., 2023)

Protein mTOR juga memainkan peran penting dalam diferensiasi dan pertumbuhan jaringan. Aktivitas mTOR yang tinggi sering ditemukan di jaringan yang sedang berkembang atau dalam kondisi patologis, seperti tumor. Jalur ini berinteraksi dengan banyak jalur lain, termasuk MAPK dan Wnt/P-catenin, yang menambah kompleksitas regulasi mTOR dan perannya dalam perkembangan kanker. Oleh karena itu, mTOR dianggap sebagai target terapeutik penting dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara. (Cerma et al., 2023)

2.3.2. Aktivasi Jalur mTOR di Kanker Payudara

Jalur mTOR adalah salah satu jalur yang paling sering diaktivasi dalam kanker payudara, khususnya melalui jalur PI3K/AKT/mTOR (Gambar 2). Aktivasi berlebihan jalur ini sering disebabkan oleh mutasi onkogenik, seperti PIK3CA, atau hilangnya fungsi gen penekan tumor, seperti PTEN. Akibatnya, sinyal pro-proliferatif dan anti-apoptosis diperkuat, memungkinkan sel kanker bertahan dan berkembang secara agresif. (Zhu et al., 2022)

Selain mutasi genetik, faktor-faktor epigenetik juga berperan dalam aktivasi mTOR di kanker payudara. Modifikasi epigenetik, seperti metilasi DNA dan perubahan pada histon, dapat mengubah ekspresi gen yang mengatur jalur mTOR. Dereglulasi ini memperkuat sinyal mTOR, memungkinkan sel kanker bertahan di lingkungan yang tidak mendukung. Oleh karena itu, strategi yang menargetkan modifikasi epigenetik mulai dipertimbangkan sebagai cara potensial untuk mengatasi resistensi terapi. (Belachew and Sewasew, 2021; Presti and Qua Quarini, 2019)

Interaksi mTOR dengan jalur sinyal lain, seperti jalur MAPK, memperburuk kompleksitas regulasi dan resistensi terhadap terapi. Aktivasi jalur paralel ini memungkinkan sel kanker menghindari efek penghambatan mTOR, yang menyoroti perlunya pendekatan terapi kombinasi. Penelitian sedang dilakukan untuk mengembangkan terapi yang menargetkan beberapa jalur onkogenik secara bersamaan guna meningkatkan efektivitas pengobatan. (Belachew and Sewasew, 2021; Presti and Qua Quarini, 2019)

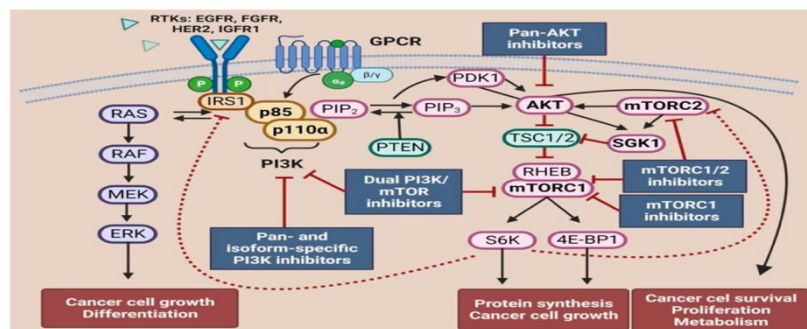


Figure 1. Schematic representation of the PI3K/AKT/mTOR pathway and its targetable regulators. RTK activation stimulates PI3K to convert PIP2 to PIP3, which recruits PDK1, AKT and mTORC2 to the plasma membrane. Both PDK1 and mTORC2 activate AKT, which activates mTORC1. A negative feedback loop is induced by mTORC1 at IRS1. The negative regulator PTEN converts PIP3 back to PIP2. GPCR, G protein-coupled receptor; RTK, receptor tyrosine kinase; IRS1, insulin receptor substrate 1; PDK1, phosphoinositide-dependent kinase 1; PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PIP3, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate.

Gambar 1: Mekanisme jalur mTOR

(Alves et al., 2023)

Keterangan gambar : 4E-BP1 4E-binding protein-1, AKT Protein kinase B, eIF-4E eukaryotic initiation factor-4E, IRS insulin receptor substrate, mTORC1, and mTORC2 mTOR Complex 1 and 2, PI3K phosphoinositide 3-kinases, PRAS40 proline-rich Akt substrate 40 kDa, PTEN phosphatase and tensin homolog, S6K1 S6 kinase-1.

2.3.3. Peran mTOR dalam *Hallmarks of Cancer*

Jalur mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) memainkan peran penting dalam mengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan metabolisme sel, yang semuanya esensial dalam perkembangan tumor dan metastasis. Jalur ini diaktifkan oleh sinyal seperti faktor pertumbuhan, nutrisi, dan status energi seluler, yang terintegrasi untuk mendorong proses yang memungkinkan sel kanker menginvasi dan membentuk situs metastasis baru. Pada kanker payudara, khususnya subtipe luminal, aktivasi mTORC1 (salah satu dari dua kompleks mTOR) memfasilitasi peningkatan sintesis protein dan produksi energi, yang penting untuk menopang sel metastasis di lingkungan mikro asing. (Miricescu et al., 2020, Wander et al., 2013; Zou et al., 2020)

Keterlibatan jalur mTOR dalam progresi kanker payudara juga terkait dengan poros PI3K/AKT/mTOR, di mana mutasi pada gen seperti PIK3CA, yang umum ditemukan pada kanker payudara, menyebabkan aktivasi persisten mTORC1 dan mTORC2. Aktivasi persisten ini mendorong migrasi dan invasi sel, yang merupakan inti dari metastasis. Jalur ini sangat relevan pada kanker payudara karena mendasari berbagai proses seluler yang memungkinkan sel tumor melepaskan diri dari lokasi primer dan bertahan dalam sirkulasi. (Miricescu et al., 2020, Wander et al., 2013; Zou et al., 2020)

Lebih lanjut, mTOR mengatur angiogenesis, proses yang sangat penting untuk metastasis, dengan memodulasi ekspresi faktor angiogenik seperti VEGF (vascular endothelial growth factor). Melalui angiogenesis, sel metastasis mendapatkan akses ke pembuluh darah, memfasilitasi penyebaran mereka ke organ yang jauh. Aspek sinyal mTOR ini menyoroti pentingnya dalam memenuhi kebutuhan vaskular lesi metastasis pada kanker payudara. (Miricescu et al., 2020, Wander et al., 2013; Zou et al., 2020)

Terakhir, penelitian menunjukkan bahwa aktivasi mTOR terkait dengan transisi epitel-mesenkim (EMT), sebuah transformasi seluler penting untuk metastasis. EMT memungkinkan sel kanker payudara memperoleh sifat migrasi dan invasi, memfasilitasi penyebarannya ke jaringan yang jauh. Jalur mTOR, dengan mengontrol regulator kunci EMT, membantu dalam merestrukturisasi arsitektur sel, mempromosikan pelepasan dari situs tumor primer, dan meningkatkan potensi metastasis. (Zou et al., 2020)

mTORC2, kompleks kedua dari mTOR, memainkan peran penting dalam mempromosikan kelangsungan hidup sel, organisasi sitoskeleton, dan migrasi, yang penting untuk penyebaran metastasis. Aktivasi mTORC2 meningkatkan fosforilasi AKT, yang mengarah pada perubahan sitoskeletal yang mendukung motilitas dan invasi sel kanker payudara. Melalui perubahan sitoskeletal ini, mTORC2 memungkinkan sel bertransisi dari keadaan epitel menjadi mesenkim, lebih lanjut mempromosikan metastasis. (Miricescu et al., 2020)

Aktivitas mTORC2 dalam metastasis kanker payudara juga diatur melalui efektor hilirnya, seperti RhoA dan Rac1, GTPase kecil yang memediasi polimerisasi aktin dan migrasi sel. Dengan memodulasi molekul-molekul ini, mTORC2 mendorong pembentukan penonjolan seluler seperti lamellipodia dan filopodia, yang merupakan struktur penting untuk pergerakan sel dan invasi sel kanker payudara ke jaringan sekitarnya. (Zou et al., 2020)

Selain itu, regulasi mTORC2 terhadap molekul adhesi sel, seperti E-cadherin, sangat penting untuk metastasis, melalui peningkatan protein seperti Snai, Slug, ZEB1/2, yang memicu penurunan ekspresi E-cadherin, yang difasilitasi oleh aktivasi mTORC2, mengurangi adhesi antar sel, memungkinkan sel kanker melepaskan diri dari tumor primer dan menginvasi jaringan lain. Hilangnya adhesi ini, ditambah dengan peningkatan motilitas, menegaskan peran mTORC2 dalam memungkinkan sel kanker payudara mengatasi hambatan fisik selama metastasis. (Miricescu et al., 2020; Zou et al., 2020)

Selain itu, studi menunjukkan bahwa mTORC2 berinteraksi dengan reseptor faktor pertumbuhan seperti EGFR, lebih lanjut memperkuat perannya dalam migrasi. Interaksi ini memicu sinyal hilir yang mendukung kelangsungan hidup seluler dan sifat invasif, bahkan di bawah kondisi mikro lingkungan yang tidak bersahabat, yang penting untuk sel kanker payudara metastasis bertahan di situs jauh. (Wander et al., 2013; Zou et al., 2020)

Protein mTOR memainkan peran penting dalam menyesuaikan lingkungan mikro tumor untuk mendukung pertumbuhan metastasis. Agar sel kanker payudara dapat berkembang di situs sekunder, mereka memerlukan lingkungan mikro yang mendukung, yang difasilitasi oleh mTOR dengan mengatur penghindaran imun dan pasokan nutrisi. Aktivasi mTORC1, misalnya, memodulasi sekresi sitokin dan kemokin yang menarik sel imun, yang dapat diubah untuk mendukung pertumbuhan tumor alih-alih menyerang. (Miricescu et al., 2020 ; Wander et al., 2013)

Selain itu, sinyal mTOR memengaruhi pemrograman ulang metabolik, memungkinkan sel kanker payudara beradaptasi dengan ketersediaan nutrisi yang bervariasi di organ yang jauh. Sebagai contoh, mTOR mendorong glikolisis aerobik (efek Warburg), memungkinkan sel metastasis menghasilkan energi dan perantara biosintesis dengan cepat, bahkan dalam lingkungan rendah oksigen. Fleksibilitas metabolik ini sangat penting untuk kelangsungan hidup sel kanker payudara metastasis di lingkungan mikro yang miskin nutrisi. (Wander et al., 2013; Zou et al., 2020)

Angiogenesis, yang sangat dipengaruhi oleh sinyal mTOR, merupakan adaptasi lain yang diandalkan sel metastasis untuk membentuk suplai darah di lokasi metastasis. Dengan meningkatkan VEGF dan faktor angiogenik lainnya, mTOR memungkinkan pembentukan pembuluh darah baru, yang menyediakan oksigen dan nutrisi untuk tumor metastasis yang tumbuh, lebih lanjut mendukung ekspansinya di jaringan yang jauh. (Miricescu et al., 2020; Zou et al., 2020)

Akhirnya, mTOR memengaruhi perombakan matriks ekstraseluler (ECM), faktor kunci dalam menciptakan relung metastasis yang mendukung. Melalui pengaturan enzim seperti MMP (matrix metalloproteinase), mTOR memfasilitasi pemecahan komponen ECM, memungkinkan sel kanker menembus dan menetap di jaringan baru. Perombakan ECM ini penting tidak hanya untuk metastasis awal, tetapi juga untuk memberikan dukungan struktural bagi tumor metastasis di lokasi sekunder. (Zou et al., 2020)

Jalur sinyal mTOR memainkan peran penting dalam memungkinkan sel kanker payudara menghindari sistem imun, yang merupakan langkah kunci dalam keberhasilan metastasis. Jalur sinyal mTOR memodulasi respons imun bawaan dan adaptif, yang dimanfaatkan oleh sel kanker untuk menciptakan lingkungan mikro tumor yang immunosupresif. Dengan memengaruhi aktivitas sel imun seperti makrofag, sel T, dan *Natural Killer cell*, mTOR membantu sel tumor menghindari deteksi dan penghancuran oleh sistem imun. (Miricescu et al., 2020)

Salah satu mekanisme di mana mTOR memfasilitasi penghindaran imun adalah melalui pengaturan sel T regulator (Treg), yang penting untuk menjaga toleransi imun. Aktivasi mTORC1 mendorong diferensiasi dan proliferasi Treg, yang menekan aktivitas sel T sitotoksik dan sel NK yang seharusnya menargetkan dan membunuh sel kanker. Efek immunosupresif ini memungkinkan sel kanker payudara metastasis berkembang di lokasi sekunder tanpa menghadapi tantangan imun yang signifikan. (Wander et al., 2013; Zou et al., 2020)

Sinyal mTOR juga memengaruhi sekresi sitokin dan kemokin immunomodulator. Misalnya, sel kanker dengan jalur mTOR yang aktif mengeluarkan tingkat interleukin-10 (IL-10) dan transforming growth factor-beta (TGF- β) yang lebih tinggi, yang keduanya menghambat respons imun antitumor. Sitokin ini merekrut dan mengaktifkan sel imun yang mendukung pertumbuhan tumor, seperti makrofag terkait tumor, yang lebih lanjut menekan imunitas

antitumor dan membantu metastasis. (Miricescu et al., 2020; Zou et al., 2020)

Selain itu, mTOR memengaruhi ekspresi molekul pos pemeriksaan imun, seperti PD-L1, pada permukaan sel kanker. Dengan meningkatkan regulasi PD-L1, sel kanker yang diaktifkan mTOR dapat berinteraksi dengan PD-1 pada sel T, menghambat aktivitasnya dan memungkinkan sel kanker menghindari pengawasan imun. Mekanisme penghindaran imun ini memiliki implikasi yang signifikan untuk metastasis kanker payudara, karena memungkinkan sel kanker untuk menetap dan tumbuh di organ yang jauh. Secara terapeutik, menargetkan mTOR dalam kombinasi dengan inhibitor pos pemeriksaan imun sedang dieksplorasi sebagai cara untuk mengatasi penghindaran imun dan meningkatkan hasil pada kanker payudara metastasis. (Miricescu et al., 2020)

Terapi mTOR juga dihadapkan pada tantangan resistensi sekunder. Mekanisme resistensi ini sering melibatkan aktivasi jalur paralel atau mutasi baru yang memungkinkan sel kanker menghindari efek penghambatan mTOR. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme resistensi ini penting untuk mengembangkan strategi pengobatan yang lebih efektif. (Belachew and Sewasew, 2021; Presti and Quaquerini, 2019)

Penelitian tentang biomarker prediktif juga sedang berkembang untuk mengidentifikasi pasien yang paling mungkin mendapatkan manfaat dari terapi mTOR inhibitor. Misalnya, status mutasi PIK3CA, ekspresi PTEN, dan tingkat aktivitas AKT dapat membantu memandu pilihan terapi. Dengan pendekatan yang lebih personal ini, diharapkan pengobatan kanker payudara menjadi lebih efektif dan disesuaikan dengan profil molekuler pasien. (DeVita et al., 2023)

Tabel 2: Peran mTOR dalam *hallmarks of cancer*

No	Hallmark of Cancer	Peran mTOR
1	Mempertahankan sinyal pertumbuhan	mTORC1 meningkatkan sintesis protein (via S6K dan 4E-BP1) mendukung proliferasi kanker, salah satu protein yang ditingkatkan sintesisnya oleh mTOR adalah Cyclin D1
2	Menghindari Supresor pertumbuhan	Aktivasi mTOR melalui regulasi pertumbuhan normal, menekan sinyal anti proliferasi (seperti p53 dan AMPK).
3	Menghindari apoptosis	mTOR meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis (Bcl-2, survivin) menekan jalur apoptosis
4	Enabling replicative immortality	mTOR dapat mendukung aktivasi telomerase dan homeostasis metabolik, mendukung replikasi
5	Menginduksi angiogenesis	mTORC1 meningkatkan ekspresi VEGF mendukung pembentukan pembuluh darah baru
6	Mengaktifkan invasi dan metastasis	mTOR meningkatkan ekspresi MMP9 dan molekul invasi lain sehingga mendukung terjadinya invasi dan metastasis
7	Memprogram ulang metabolisme energi	mTOR mengatur metabolisme glukosa dan lipid mendukung efek Warburg dan kelangsungan hidup sel kanker
8	Menghindari penghancuran sistem imun	mTOR mengatur sel imun dengan meningkatkan ekspresi molekul imunosupresif (PD-L1) menghindari imun surveilans
9	Inflamasi yang dipicu oleh tumor	mTOR mengatur sitokin inflamasi (IL-6, TNF α) mendukung terjadinya inflamasi kronis yang memicu kanker
10	Instabilitas genom dan mutasi	Aktivitas mTOR yang terus-menerus bisa menghambat perbaikan DNA

(Miricescu et al., 2020 ; Wander et al., 2013; Zou et al., 2020).

2.3.4. Kondisi yang Mempengaruhi Ekspresi mTOR

1. Regulasi nutrisi dan ketersediaan energi

Ekspresi dan aktivitas mTOR sangat dipengaruhi oleh ketersediaan nutrisi dan status energi sel. Salah satu regulator utama mTORC1 adalah ketersediaan asam amino, terutama leusin, yang merangsang aktivitas mTOR dengan memfasilitasi lokalisasi kompleks mTORC1 ke membran lisosom. Di sana, mTORC1 diaktifkan oleh Rag GTPase dan Ras *homolog enriched in brain* (RHEB), dua molekul yang memainkan peran penting dalam memediasi sinyal nutrisi. (Saxton and Sabatini, 2017)

Rag GTPase, sebagai mediator utama, berfungsi dalam pengangkutan mTOR ke lisosom. Ketika asam amino hadir dalam jumlah yang cukup, Rag GTPase dalam bentuk aktifnya mengikat kompleks mTORC1, yang mengarah pada aktivasi mTOR oleh RHEB. Di sisi lain, dalam keadaan defisiensi nutrisi, Rag GTPase menjadi tidak aktif, menyebabkan disosiasi mTORC1 dari lisosom dan menurunkan aktivitas mTOR. Hal ini menunjukkan pentingnya ketersediaan nutrisi dalam pengaturan aktivitas mTOR. (Cerma et al., 2023; Zhu et al., 2022)

Selain asam amino, glukosa juga berperan dalam regulasi mTOR. Ketika tingkat glukosa rendah, AMPK (*AMP-activated protein kinase*) diaktifkan dan menghambat mTORC1 dengan fosforilasi TSC2, yang kemudian menonaktifkan RHEB. Proses ini menunjukkan hubungan kompleks antara jalur metabolisme energi dan aktivitas mTOR, yang sangat penting dalam mempertahankan homeostasis seluler. (Cerma et al., 2023; Zhu et al., 2022)

Secara keseluruhan, ketersediaan energi dan nutrisi menentukan apakah mTOR diaktifkan untuk mendukung proses anabolik seperti sintesis protein, atau tetap dihambat untuk memfasilitasi proses katabolik seperti autofagi. Dereglasi dalam mekanisme ini dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit, termasuk kanker, di mana aktivitas mTOR yang berlebihan dapat menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali. (Cerma et al., 2023; Zhu et al., 2022)

2. Faktor pertumbuhan

Faktor pertumbuhan seperti insulin dan IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) merupakan regulator utama mTOR melalui jalur PI3K/AKT. Aktivasi reseptor tirosin kinase oleh faktor pertumbuhan ini memicu fosforilasi PI3K, yang kemudian menghasilkan PIP3 (*phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*) dan mengaktifkan AKT. AKT, dalam bentuk aktifnya, dapat menghambat TSC2, sebuah penghambat mTORC1, yang mengarah pada aktivasi mTORC1. (Cerma et al., 2023; Zhu et al., 2022)

Selain itu, AKT juga dapat langsung mengaktifkan mTORC1 dengan mengurangi pengikatan PRAS40 ke mTOR, meningkatkan aktivitas mTOR. Pengaturan ini memungkinkan respons cepat terhadap sinyal pertumbuhan dan nutrisi, memfasilitasi proliferasi sel, sintesis protein, dan metabolisme lipid. Aktivasi mTOR oleh faktor pertumbuhan sering ditemukan meningkat dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, yang menunjukkan pentingnya jalur ini dalam proses onkogenik. (Cerma et al., 2023; Zhu et al., 2022)

Faktor pertumbuhan juga berinteraksi dengan jalur lain yang berkontribusi pada aktivasi mTOR, seperti jalur MAPK. Aktivasi MAPK dapat meningkatkan fosforilasi TSC2, menonaktifkan efek penghambatannya pada RHEB, dan pada akhirnya mengaktifkan mTOR.

Kombinasi sinyal dari berbagai jalur ini memberikan kontrol yang ketat namun kompleks atas aktivitas mTOR dalam berbagai kondisi fisiologis dan patologis. (Zou et al., 2020)

Regulasi ini tidak hanya penting untuk pertumbuhan dan metabolisme, tetapi juga berperan dalam respon imun dan inflamasi, di mana disregulasi dapat menyebabkan peradangan kronis dan berkontribusi pada patogenesis penyakit seperti kanker dan diabetes. Dengan demikian, jalur PI3K/AKT dan mTORC1 membentuk sumbu kritis dalam pengaturan pertumbuhan sel yang sangat rentan terhadap perubahan lingkungan. (Presti and Quaquarini, 2019; Zou et al., 2020)

3. Hipoksia dan stres oksidatif

Hipoksia, atau kekurangan oksigen, adalah kondisi lain yang mempengaruhi ekspresi mTOR. Sel-sel merespons hipoksia dengan mengurangi aktivitas mTORC1, sebuah adaptasi penting untuk menghemat energi dalam kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan. *Hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF-1 α) adalah mediator utama dalam proses ini, yang dapat menekan aktivitas mTORC1 melalui jalur yang melibatkan REDD1, sebuah protein yang mengaktifkan TSC2. (Zou et al., 2020)

Stres oksidatif, di sisi lain, dapat meningkatkan atau menekan aktivitas mTOR tergantung tingkatannya. *Reactive oxygen species* (ROS) dalam jumlah kecil mengaktifkan mTOR dengan menstimulasi jalur PI3K/AKT. Namun, ROS yang berlebihan dapat menghambat mTOR melalui aktivasi AMPK, yang kemudian menghambat mTORC1 untuk mengurangi sintesis protein dan meningkatkan autofagi sebagai mekanisme perlindungan seluler. (Alves and Ditzel, 2023; Zhu et al., 2022)

Dalam konteks kanker, banyak tumor mengembangkan adaptasi untuk mempertahankan aktivitas mTOR meskipun dalam kondisi hipoksia. Hal ini memungkinkan sel kanker untuk terus tumbuh dan berkembang di lingkungan yang kurang mendukung. Beberapa jalur molekuler, seperti penghambatan respons hipoksia oleh mutasi p53, dapat mendukung aktivitas mTOR yang berkelanjutan, memberikan keuntungan proliferasi pada tumor. (Alves and Ditzel, 2023; Hussain et al., 2022; Zhu et al., 2022)

Mekanisme adaptif ini sangat relevan dalam memahami agresivitas kanker payudara subtipe luminal, di mana ekspresi mTOR yang tidak terkontrol dapat mendukung kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel kanker dalam lingkungan yang kekurangan oksigen. Pemahaman yang lebih dalam tentang bagaimana hipoksia dan stres oksidatif mempengaruhi mTOR dapat membantu dalam mengembangkan strategi terapi yang lebih efektif. (Alves and Ditzel, 2023; Zhu et al., 2022)

4. Inflamasi

Peradangan kronis adalah faktor lain yang mempengaruhi ekspresi mTOR. Sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 dapat mengaktifkan mTOR melalui jalur NF-KB dan STAT3, yang meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam pertumbuhan dan proliferasi sel. Aktivasi mTOR oleh sitokin ini sering diamati dalam kanker, di mana lingkungan inflamasi dapat mempercepat perkembangan tumor. (Alves and Ditzel, 2023; Zhu et al., 2022)

Protein mTOR juga mengatur respons inflamasi dengan mengontrol diferensiasi dan fungsi berbagai jenis sel imun. Sebagai contoh, mTORC1 mempromosikan diferensiasi sel T efektor, sedangkan penghambatan mTOR meningkatkan fungsi sel T regulator (Treg), yang dapat menekan respons imun. Hubungan ini menunjukkan bagaimana mTOR dapat berfungsi sebagai penghubung antara metabolisme sel dan imunologi. (Alves and Ditzel, 2023; Zhu et al., 2022)

Dalam konteks kanker, peradangan dapat menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan tumor dengan meningkatkan angiogenesis, menekan apoptosis, dan mengaktifkan jalur sinyal proliferasi. Aktivitas mTOR yang berlebihan dalam lingkungan inflamasi dapat memperburuk kondisi ini, mempercepat perkembangan dan metastasis kanker. Oleh karena itu, menargetkan mTOR dalam konteks peradangan dapat menawarkan peluang terapeutik yang menarik. (Alves and Ditzel, 2023; Zhu et al., 2022)

Selain itu, mTORC1 dapat memodulasi metabolisme sel imun, seperti makrofag, untuk mendukung fungsi imun pro-tumor. Misalnya, mTOR dapat meningkatkan diferensiasi makrofag M2, yang dikenal mendukung pertumbuhan tumor dan menghambat fungsi imun anti-tumor. Pemahaman lebih lanjut tentang interaksi antara mTOR dan peradangan dapat membantu merancang terapi imunomodulator yang lebih efektif. (Alves and Ditzel, 2023; Zhu et al., 2022)

5. Hormonal

Hormon seperti estrogen dan insulin memainkan peran penting dalam regulasi mTOR. Dalam konteks kanker payudara subtipe luminal, estrogen dapat mengaktifkan mTOR melalui jalur yang melibatkan reseptor estrogen dan PI3K/AKT. Aktivasi ini mendukung pertumbuhan

dan proliferasi sel yang dimediasi hormon, membuat mTOR sebagai target penting dalam terapi kanker hormon-sensitif. (Alves and Ditzel, 2023; Zhu et al., 2022)

Selain estrogen, insulin adalah hormon lain yang secara langsung mengatur aktivitas mTOR melalui jalur PI3K. Peningkatan kadar insulin, yang sering diamati pada kondisi resistensi insulin dan obesitas, dapat menyebabkan aktivasi mTOR yang berlebihan. Hal ini berkontribusi pada risiko yang lebih tinggi untuk pengembangan kanker, termasuk kanker payudara, dengan mempromosikan proliferasi sel dan sintesis protein yang tidak terkontrol. (Zou et al., 2020)

Hormon tiroid juga dapat memengaruhi ekspresi mTOR, di mana hormon tiroid yang tinggi diketahui meningkatkan aktivitas mTOR, sementara kondisi hipotiroidisme dapat menurunkan aktivitas mTOR. Perubahan ini dapat memengaruhi metabolisme seluler dan homeostasis energi, yang berdampak pada pertumbuhan tumor dan metabolisme kanker. (Zou et al., 2020).

6. Penyakit tertentu

Hubungan kondisi penyakit tertentu dengan ekspresi mTOR dirangkum dalam Tabel 4.

Tabel 3: Profil ekspresi mtor pada berbagai kondisi patologis

Penyakit/Kondisi	Level Ekspresi mTOR
Alzheimer	P-amyloid meningkatkan ekspresi mTOR dan p-mTOR (pada Ser2448) serta translokasi mTOR ke nukleus
Demensia Vaskular	Level protein mTOR dan p-mTOR menurun pada hari ke-21 dan ke-28 setelah hipoperfusi serebral kronis (CCH) di wilayah CA1 hipokampus
Fibrosis Paru Idiopatik	Ekspresi mTOR berkorelasi dengan skor fibrosis dan penurunan fungsi paru
Dermatitis	Ekspresi mTOR meningkat secara signifikan pada psoriasis, dermatitis kontak alergi, dan dermatitis atopik
Jerawat	Ekspresi mTOR meningkat di kulit pasien jerawat (baik pada kulit yang terlibat maupun yang tidak terlibat)
Jaringan Parut Patologis	Peningkatan ekspresi mTOR pada fibroblas jaringan parut patologis
Nefropati Diabetik	Level mRNA mTOR yang meningkat
Lupus Eritematosus	Peningkatan level protein mTOR dalam sampel hati dari model murine lupus eritematosus sistemik, meskipun terjadi penurunan level mRNA
Darah (Osteoarthritis)	Ekspresi mTOR dalam darah perifer pasien osteoarthritis bervariasi dari tinggi ke rendah, di mana level tinggi dikaitkan dengan peningkatan insiden sinovitis
Sel Darah Tali Pusat	Pada sel darah tali pusat, kehadiran IL2, IL7, dan IL15 secara bersamaan meningkatkan ekspresi mTOR pada hari ke-14, dan menurun pada hari ke-21; penurunan ekspresi mTOR diamati saat sel diobati hanya dengan IL2 atau IL15, tetapi tidak dengan IL7

(Marques-Ramos dan Cerventes, 2023)

2.3.5. Peran mTOR dalam Potensi Mekanisme Resistensi Terapi Hormonal

Jalur PI3K/AKT/mTOR merupakan jalur sentral yang mengatur pertumbuhan dan proliferasi sel. Jalur ini mengintegrasikan sinyal nutrisi dan faktor pertumbuhan yang dapat

menggeser dominasi sel dari ketergantungan hormon ke ketergantungan faktor pertumbuhan. mTOR adalah jalur hilir dari jalur PI3K/AKT/mTOR. mTOR adalah protein kinase serin/treonin yang berperan sentral dalam regulasi pertumbuhan, metabolisme, sintesis protein, dan kelangsungan hidup sel. (Belachew and Sewasew, 2021)

Pada jalur ini juga terdapat mTOR *complex* 1 (mTORC1) yang berperan dalam resistensi endokrin. Resistensi terhadap inhibitor mTOR pada kanker payudara melibatkan beberapa mekanisme kompleks. Salah satu mekanisme utama adalah aktivasi jalur paralel seperti MAPK atau STAT3, yang dapat menggantikan fungsi mTOR dalam mendorong proliferasi sel. Aktivasi jalur ini memungkinkan sel kanker tetap tumbuh meskipun mTOR terhambat, sehingga memperumit pengelolaan penyakit. (Belachew and Sewasew, 2021; Presti and Quaquerini, 2019)

Saat estrogen berikatan dengan reseptor estrogen, estrogen tidak hanya bekerja di inti sel (genomik), tetapi juga bisa berikatan dengan reseptor estrogen membran, yaitu MER α atau G Protein estrogen receptor (GPER). Aktivasi ini memicu jalur persinyalan intraseluler. Aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR oleh estrogen bisa mendukung terjadinya resistensi terapi hormonal seperti tamoxifen atau aromatase inhibitor, karena sel tetap dapat bertahan hidup dan berproliferasi walau jalur ER inti diblok. (Miziak, 2023)

Aktivasi Estrogen reseptor (ER) oleh mTOR dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, seperti Fosforilasi langsung reseptor estrogen pada situs AKT dan S6K (*downstream* mTORC1) dapat memfosforilasi reseptor estrogen, akibatnya : estrogen reseptor aktif secara konstitutif dan tidak memerlukan estrogen, sehingga estrogen reseptor tetap teraktivasi walau ligan tidak ada. Mekanisme kedua yaitu melalui aktivasi *co-activator* estrogen reseptor. mTOR meningkatkan translasi dan aktivitas SR-1, ALB1, P300. Aktivasi ini memperkuat transkripsi gen target reseptor estrogen, sehingga sinyal estrogen reseptor lebih kuat walau stimulasi estrogen dihambat. (Rotundo et al., 2016)

Aktivasi mTOR menyebabkan terjadinya reprogramming translasi protein melalui aktivasi ribosomal protein S6 Kinase (S6K) suatu protein kinase serin/treonin yang merupakan *downstream effector* utama dari mTORC1. Aktivasi S6K terjadi setelah mTORC1 teraktivasi oleh sinyal nutrisi, faktor pertumbuhan, dan status energi sel. Secara biologis, S6K berfungsi sebagai penghubung antara sinyal pertumbuhan dan sintesis protein, menjadikannya kunci dalam regulasi proliferasi sel. . (Presti and Quaquerini, 2019; Rotundo et al., 2016)

Selain itu aktivasi mTORC1 juga akan menghambat *eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1* (4E-BP1) yang merupakan regulator translasi yang berfungsi sebagai “rem” sintesis protein. Saat aktivasi mTORC1 memfosforilasi 4E-BP1 sehingga melepas eIF4E, suatu faktor penting untuk memulai translasi mRNA bergantung cap (*5'cap-dependent translation*). 4E-BP1 mengatur translasi mRNA yang mengkode protein-protein penting seperti cyclin D1, c-Myc, VEGF, dan Bcl-2. Fosforilasi 4E-BP1 menyebabkan peningkatan protein pro-proliferatif dan anti-apoptosis, yang mendukung pertumbuhan tumor dan ketahanan sel kanker. Selain itu juga meningkatkan migrasi sel dan metastasis dengan peningkatan molekul MMP9, menurunkan ekspresi E-cadherin melalui peningkatan transkripsi protein Snail, Snug, ZEB1/2, sehingga memicu proses *epithelial to mesenchymal transition* (EMT), yang memicu invasi dan metastasis. (Presti and Quaquerini, 2019; Rotundo et al., 2016)

Pada kanker payudara ER-positif, aktivasi S6K dan 4E-BP1 memiliki implikasi penting yaitu sintesis protein independen estrogen. Walaupun terapi hormonal menghambat sinyal estrogen, translasi protein tetap berlangsung aktif melalui jalur S6K dan 4E-BP1. Sintesis protein yang ditingkatkan oleh S6K dan eIF-4E mendukung proliferasi dan survival sel, sehingga sel kanker tidak lagi bergantung pada stimulasi estrogen. Aktivasi translasi

memungkinkan ekspresi protein yang memperkuat aktivitas reseptor estrogen secara *ligand-independent*, memperburuk resistensi terhadap tamoxifen maupun aromatase inhibitor. (Presti and Qua Quarini, 2019; Rotundo et al., 2016)

2.3.6. Inhibitor MTOR dalam Terapi Kanker

Hingga saat ini, inhibitor mTOR yang telah digunakan secara klinis pada kanker payudara adalah everolimus, suatu inhibitor mTORC1. Indikasi utama berdasarkan guideline yang dikeluarkan oleh NCCN, yaitu kanker payudara HR-positif, HER2-negatif, stadium lanjut atau metastatik dan pasien yang mengalami progresi setelah terapi aromatase inhibitor non-steroid (letrozole atau anastrozole)

Skema terapi everolimus adalah dikombinasikan dengan terapi hormonal, dan tidak digunakan sebagai monoterapi. Pemberian inhibitor mTOR akan menurunkan fosforilasi S6K dan 4E-BP1, sehingga akan menghambat sintesis protein pro-proliferatif dan anti-apoptotik, serta mengurangi aktivasi reseptor estrogen secara *ligand-independent*. Dengan demikian, kombinasi mTOR inhibitor dengan terapi hormonal, akan menekan jalur pertumbuhan independen estrogen, menghambat mekanisme resistensi endokrin, memperpanjang *progresif free survival* (PFS) dan *Overall survival* (OS) Miricescu et al., 2020 ; Wander et al., 2013; Zou et al., 2020)

Inhibitor mTOR, seperti rapalogs (misalnya, everolimus dan temsirolimus), telah menunjukkan efektivitas dalam menghambat pertumbuhan tumor pada pasien dengan kanker payudara yang resisten terhadap terapi hormonal. Everolimus, yang diberikan bersama inhibitor aromatase, telah terbukti memperpanjang kelangsungan hidup bebas progresi pada pasien dengan kanker payudara positif ER yang tidak merespons terapi hormonal konvensional. Namun, efektivitas inhibitor mTOR seperti rapalogs dibatasi oleh aktivitas mTORC2 yang tidak terpengaruh. MTORC2 mengatur kelangsungan hidup sel melalui AKT, dan aktivitasnya yang tidak terhambat oleh rapalogs memungkinkan sel kanker untuk terus bertahan hidup. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk mengembangkan inhibitor mTOR generasi berikutnya yang dapat menargetkan kedua kompleks mTOR secara lebih efektif. (Miricescu et al., 2020 ; Wander et al., 2013; Zou et al., 2020)

Pendekatan kombinasi yang menggabungkan inhibitor mTOR dengan terapi lain sedang dipelajari untuk mengatasi resistensi. Misalnya, kombinasi dengan inhibitor CDK4/6 atau terapi yang menargetkan jalur PI3K telah menunjukkan potensi dalam meningkatkan respons klinis. Namun, efek samping dari kombinasi ini, seperti toksisitas sistemik, memerlukan pemantauan ketat dan penyesuaian pengobatan. (DeVita et al., 2023; (Presti and Qua Quarini, 2019)

Selain itu, umpan balik positif dalam jalur PI3K/AKT/mTOR memperburuk resistensi. Ketika mTORC1 dihambat, aktivasi AKT sering meningkat sebagai respons kompensasi, yang mendukung kelangsungan hidup sel kanker. Interaksi kompleks ini menunjukkan bahwa penghambatan mTORC1 saja mungkin tidak cukup, dan terapi kombinasi diperlukan untuk menghambat jalur ini secara lebih efektif. (Presti and Qua Quarini, 2019; Rotundo et al., 2016)

Adaptasi metabolik juga memainkan peran penting dalam resistensi. Sel kanker yang resisten dapat beralih ke jalur metabolik alternatif untuk bertahan hidup. Misalnya, peningkatan penggunaan glikolisis aerobik atau jalur oksidasi lemak memungkinkan sel kanker bertahan dalam kondisi yang tidak mendukung, seperti kekurangan nutrisi atau terapi. (DeVita et al., 2023 ; Belachew and Sewasew, 2021)

Lingkungan mikro tumor juga memengaruhi efektivitas terapi mTOR inhibitor. Hipoksia, infiltrasi sel imun, dan perubahan vaskular dapat mengubah respons tumor terhadap pengobatan. Hipoksia, misalnya, mengaktifkan HIF-1 α yang mendukung adaptasi sel kanker,

termasuk resistensi terhadap inhibitor mTOR. Oleh karena itu, strategi yang menargetkan lingkungan mikro tumor bisa menjadi kunci untuk mengatasi resistensi. (Belachew and Sewasew, 2021)

Pendekatan terapi baru, seperti kombinasi inhibitor mTOR dengan modulator sistem imun, sedang dieksplorasi. Terapi imun yang dikombinasikan dengan penghambatan mTOR dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dengan cara yang lebih menyeluruh. Penelitian di bidang ini terus berkembang, dan pemahaman yang lebih baik tentang interaksi antara sistem kekebalan dan jalur mTOR dapat membuka peluang baru dalam pengobatan kanker payudara. (DeVita et al., 2023, Presti and Quaquarini, 2019)