

Identifikasi Polimorfisme Gen *mTOR* rs 2536 dan rs 2295080 serta Ekspresi ER, PR, HER-2, Ki-67 pada Penderita Kanker Payudara

Anisah Nida'ul Haq^{1*}, Triwani², Nita Parisa³

¹Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

²Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

³Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

Email: annidaulhaq@gmail.com

Abstrak

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 promoter. 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. 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*. 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. 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

Abstract

Identification of rs 2536 and rs 2295080 mTOR Polymorphism with ER, PR, HER-2 and Ki-67 Protein Expression in Breast Cancer. 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. This study was a descriptive observational study with PCR-RFLP technique using *EcoRI* and *FokI* enzyme on thirty three patients with breast cancer. 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. 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

1. Pendahuluan

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.¹

Di Indonesia, kanker payudara pada wanita menduduki urutan kedua setelah kanker mulut Rahim.² 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.³

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.⁴

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.⁵

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.^{5,6}

Beberapa penelitian 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.^{7,8}

Penelitian yang dilakukan oleh Zhou menemukan bahwa 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-2.⁷ Penelitian oleh Bakarkos mendapatkan ekspresi mTOR 44,2% dari 214 kanker payudara invasif dan terdapat hubungan bermakna antara kadar mTOR dengan status kelenjar getah bening. Bakarakos 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 negative*.⁸

Penelitian oleh Bose menunjukkan bahwa *over* ekspresi mTOR dikaitkan dengan risiko serangan kambuhan tiga kali lebih besar. Penelitian oleh Ueng 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.^{9,10}

Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian Beca¹¹ yang melaporkan bahwa ekspresi mTOR justru tinggi mencapai 81,9% pada kanker payudara nodul negatif dan hanya 23% tereksresi 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 Polymorphism (SNP) rs 2295080 T > G dan rs 2536 T > C pada regio promoter dan 3' *untranslated region* gen mTOR dihubungkan dengan terjadinya *over* ekspresi protein mTOR pada kanker sel paru, kanker esofagus, kanker serviks dan kanker ovarium, serta kanker kolorektal.^{13,14,15}

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.

2. Metode

Penelitian ini adalah penelitian laboratorium berjenis deskriptif observasional menggunakan teknik *Polymerase Chain Reaction (PCR)* dan *Restiction Fragment Lenght Polymorphism (RFLP)* dengan desain serial kasus untuk mengidentifikasi polimorfisme gen *mTOR rs 2536* dan *rs 2295080* serta ER, PR, HER-2, dan Ki-67 terhadap respon terapi pada pasien kanker payudara yang dilakukan di Bagian Bedah FK Unsri/RSMH, Bagian Patologi Anatomi FK Unsri/RSMH dan Laboratorium Bioteknologi FK Unsri selama periode Desember 2018 sampai Januari 2019.

Populasi pada penelitian ini adalah penderita kanker payudara yang dibiopsi di Bagian Bedah RSMH dan telah diperiksa di Bagian Patologi Anatomi RSMH. Pada penelitian ini jumlah sampel yang dapat dikumpulkan sampai batas waktu penelitian (Desember 2018) berjumlah 33 sampel. Metode pengambilan sampel dilakukan dengan cara menetapkan ciri-ciri khusus yang sesuai dengan tujuan penelitian (*purposive sampling*).

Ekstraksi DNA dari sampel jaringan dilakukan dengan menggunakan ReliaPrep™ gDNA Tissue Miniprep System. Setelah diisolasi, DNA kemudian diamplifikasi dengan teknik PCR menggunakan 2 jenis primer, pada *mTOR rs 2536* menggunakan sekuens 5'–TGCAGCAGGGTTCTGGGATGTTT–3' sebagai primer *forward* dan sekuens 5'–TTTAGTTGAGTATTTGTTCTGCTCAGAATT–3' sebagai primer *reverse*. Sedangkan pada polimorfisme *mTOR rs 2295080* digunakan sekuens *forward* 5'–GTGGGTCTGGACATTACGCC–3' dan 5'–CAGTCCATCTTCTCCCTATACCTG–3' sebagai

sekuens *reverse*. Komposisi campuran dengan volume total 25 μL yang digunakan saat melakukan PCR adalah PCR mix *GoTaq Green* (Promega) yang terdiri dari 10 μL , 12 μL ddH₂O, 2 μL DNA cetakan, serta primer *reverse* dan *forward* masing-masing 0,5 μL . Proses PCR dilakukan dengan menggunakan mesin *i-cycler (Biorad)* pada suhu 57,2°C untuk *mTOR rs 2536* dan suhu 56°C pada *mTOR rs 2295080*.

Produk PCR didigesti dengan menggunakan enzim *FokI* untuk *mTOR rs 2536* dan *EcoRI* pada *mTOR rs 2295080* pada suhu 37° selama 4 jam. Kemudian, dilakukan proses elektroforesis pada aparatus elektroforesis menggunakan gel agarosa 2% dengan tegangan listrik 100 V, 400 mA selama 30 menit. Hasil elektroforesis divisualisasi dengan *Gel Doc 1000* (Uvitech, Cambridge) menggunakan sinar UV.

Tidak dijumpainya polimorfisme pada *mTOR rs 2536* menyebabkan enzim restriksi akan memotong DNA pada situs pengenalan tertentu, sehingga terpotong menjadi dua bagian. *mTOR rs 2536* tipe *wild* terpotong menjadi 2 pita (*band*), yaitu 121 bp dan 28 bp (alel normal). Sedangkan pada *mTOR rs 2536* tipe mutan tidak terpotong, sehingga menghasilkan pita (*band*) 149 bp (alel mutan) dan pada mutan heterozigot akan menghasilkan 3 pita (*band*) yaitu pada 149, 121 dan 28 bp.

Pada *mTOR rs 2295080* akan ditemukan pita sepanjang 222 bp pada alel mutan homozigot yang tidak terpotong oleh enzim restriksi dan pita 222, 167, 55 bp akan ditemukan pada alel mutan heterozigot. Sedangkan pada tipe normal (*wild type*) akan ditemukan 2 pita, yaitu sepanjang 167, 55 bp.

3. Hasil

Subjek penelitian ini berjumlah 33 orang dengan rentang usia 26-69 tahun. Subjek penelitian terbanyak pada kelompok usia ≥ 50 tahun.

Pada penelitian ini, genotip gen *mTOR rs 2536* paling banyak terdapat pada subjek penelitian adalah genotip mutan homozigot (CC) sebanyak 27 orang (81,8%), diikuti genotip mutan heterozigot (TC) sebanyak 4 orang (12,1%) dan yang paling sedikit ditemukan adalah genotip *Wild Type* (CC) sebanyak 2 orang (6,1%).

Setelah proses elektroforesis menggunakan medium gel agarosa 2%, pita berukuran 28 bp tidak tampak pada hasil visualisasi sehingga gambaran genotip gen *mTOR rs 2536* pada penelitian ini adalah genotip mutan homozigot (CC) yang ditandai dengan adanya satu pita dengan panjang 149 bp, genotip mutan heterozigot (TC) yang ditandai dengan adanya tiga pita dengan panjang 149, 121 dan 28 bp, dan genotip *wild type* (TT) yang ditandai dengan adanya dua pita dengan panjang 121, 28 bp. Hasil visualisasi gen *mTOR rs 2536* dapat dilihat pada Gambar 1.

Genotip gen *mTOR rs 2536* yang paling banyak terdapat pada subjek penelitian adalah genotip CC sebanyak 28 orang (84,8%) dan frekuensi alel yang terbanyak adalah alel C (89,4%). Distribusi genotip dan alotip gen *mTOR rs 2536* pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Distribusi genotip gen *mTOR rs 2536*

Genotip	N	Persentase (%)
<i>Wild Type</i> (TT)	2	6,1
Mutan Heterozigot (TC)	3	9,1
Mutan Homozigot (CC)	28	84,8
Total	33	100

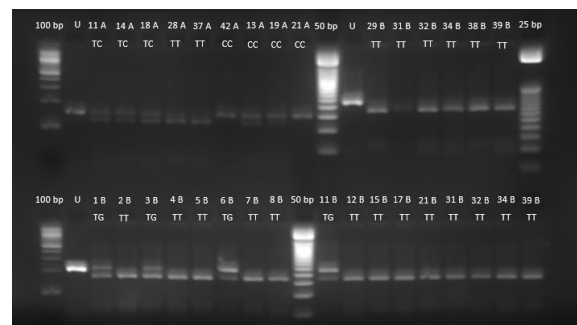
Tabel 2. Distribusi alotip Gen *mTOR rs 2536*

Alel	N	Persentase
T	7	10,6
C	59	89,4
Total	66	100

Pada penelitian ini juga didapatkan hasil identifikasi gen *mTOR rs 2295080* dengan frekuensi *Wild Type* (TT) pada gen *mTOR rs*

2295080 pada penelitian ini yaitu sebesar 57,6% (19 sampel), sedangkan frekuensi mutan homozigot (GG) sebesar 30, 3% (10 sampel) dan frekuensi mutan heterozigot (GG) hanya sebesar 12,1% (4 sampel).

Setelah proses elektroforesis menggunakan medium gel agarosa 2%, Setelah proses elektroforesis menggunakan medium gel agarosa 2% dan visualisasi dengan sinar UV di *gel document* didapatkan gambaran genotip gen *mTOR rs 2295080* setelah proses RFLP yaitu genotip *wild type* (TT) menghasilkan gambaran dua pita dengan panjang 167 bp dan 55 bp. Genotip mutan heterozigot (TG) menghasilkan gambaran tiga pita, masing-masing dengan panjang 222 bp dan 167 bp dan 55 bp. Genotip mutan homozigot (GG) menghasilkan gambaran satu pita dengan panjang 222 bp.. Hasil visualisasi gen *mTOR rs 2536* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Visualisasi Hasil RFLP Gen *mTOR rs 2536* dan *rs 2295080*. M: *marker ladder*; U: *uncut* (produk PCR yang tidak terdigesti); 11-21 A: nomor urut sampel penelitian gen *mTOR rs 2536*; 1-39 B: nomor urut sampel penelitian gen *mTOR rs 2295080*

Genotip gen *mTOR rs 2536* yang paling banyak terdapat pada subjek penelitian adalah genotip TT sebanyak 19 orang (57,6%) dan frekuensi alel yang terbanyak adalah alel T (63,6%) Distribusi genotip dan alotip gen *mTOR rs 2295080* pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3 dan Tabel 4.

4. Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan kelompok usia dengan frekuensi penderita kanker

payudara terbesar adalah ≥ 50 tahun (56%), diikuti oleh kelompok umur 40-49 tahun (32%) dan terakhir kelompok umur < 40 tahun (12%). Hal ini menyatakan bahwa seiring dengan bertambahnya usia, maka risiko terjadinya kanker payudara juga akan meningkat. Risiko terjadinya kanker payudara pada wanita berumur kurang dari 40 tahun cenderung lebih rendah dari pada usia 40 tahun ke atas.

Tabel 3. Distribusi genotip gen *mTOR rs 2295080*

Genotip	N	Persentase (%)
Wild Type (TT)	19	57,6
Mutan Heterozigot (TG)	4	12,1
Mutan Homozigot (GG)	10	30,3
Total	33	100

Tabel 4. Distribusi alotip gen *mTOR rs 2295080*

Alel	N	Persentase
T	42	63,6
G	24	36,4
Total	66	100

Hasil penelitian ini senada dengan penelitian Sari¹⁶ yang menyatakan bahwa kelompok usia yang paling banyak menderita kanker payudara adalah ≥ 40 tahun (76,6%) dan usia < 40 tahun (23,4%). Demikian juga dengan hasil penelitian Harianto¹⁷ melaporkan bahwa frekuensi kanker payudara pada kelompok umur 40-44 tahun lebih tinggi dibanding kelompok umur lain yaitu sebesar 46,55%. Sirait¹⁸ juga melaporkan bahwa kanker payudara terbanyak pada kelompok umur 35-44 tahun yaitu sebesar 29,5%. Anders et al menyatakan bahwa kejadian kanker payudara pada umur 40 tahun sebesar 40% dan umur 30 tahun sekitar 20% sedang pada umur 20 tahun hanya 2%, dan diperkirakan kanker payudara terjadi pada perempuan sekitar umur 40-50 tahun.¹⁹

Hal serupa juga dinyatakan pada penelitian Xu²⁰, 2014 bahwa usia yang rentan mengalami kanker payudara adalah > 65 tahun yaitu sebanyak 394 sampel (53,7%),

sementara penderita kanker payudara ≤ 65 tahun sebanyak 343 sampel (46,3%) dari total sampel sebanyak 737 orang.

Hal ini menunjukkan bahwa usia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya kanker payudara, ini diduga karena pengaruh pajanan hormonal dalam waktu lama terutama hormon estrogen dan juga ada pengaruh dari faktor risiko lain yang memerlukan waktu untuk menginduksi terjadinya kanker. Penyebab terjadinya kanker payudara belum diketahui secara pasti, namun dasarnya adalah pertumbuhan sel yang tidak normal pada kelenjar payudara.

Hasil pada beberapa penelitian menyatakan bahwa terjadi pergeseran umur menjadi lebih muda pada penderita kanker payudara khususnya di negara-negara Asia. Hal ini kemungkinan disebabkan adanya perubahan gaya hidup seperti pola makan dan faktor lingkungan.²¹

Hasil penelitian ini berbeda dengan temuan peneliti lain yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara umur dengan kejadian kanker payudara.²²

Adanya polimorfisme baik homozigot maupun heterozigot pada *mTOR rs 2536* dan *rs 2295080* yang terletak di 3'-UTR dan regio promoter akan memodulasi aktivasi proses transkripsi melalui mRNA pada post transcriptional processing sehingga akan meningkatkan ekspresi protein mTOR. Pada polimorfisme gen *mTOR rs 2536* menyebabkan terjadi mutasi basa nukleotida Timin (T) menjadi Sitosin (C), sehingga terbentuk gen mutan berupa genotipe CC (homozigot) dan TC (heterozigot). Sementara pada polimorfisme gen *mTOR rs 2295080* menyebabkan terjadi mutasi basa nukleotida Timin (T) menjadi Guanin (G), sehingga terbentuk gen mutan berupa genotipe GG (homozigot) dan TG (heterozigot).

Sebagai perbandingan hasil meta-analysis hubungan polimorfisme gen mTOR dengan

resiko terjadinya keganasan dan rangkuman hasil penelitian serupa yang pernah dilakukan sebelumnya dicantumkan dalam Tabel 5.

Tabel 5. Polimorfisme gen mTOR pada berbagai penelitian

Penelitian (tahun)	Populasi	Kasus	Jumlah Sampel	Gen mTOR	
				Wild Type	Mutan
rs 2295080 T/G					
Cao (2012)	China	Renal Cell Ca	710	64%	36%
Chen (2012)	China	Prostate Ca	666	64,4%	35,6%
Huang (2012)	China	ALL	417	60,9%	39,1%
Xu (2012)	China	Gastric Ca	753	64%	36%
Li (2013)	China	Prostate Ca	1004	65%	35%
Penelitian ini (2018)	Palembang	Breast Ca	33	57,6%	42,4%
rs 2536 T/C					
Cao (2012)	China	Renal Cell Ca	710	85,5%	14,5%
Chen (2012)	China	Prostate Ca	666	84,8%	15,2%
Huang (2012)	China	ALL	417	82,9%	17,1%
Li (2013)	China	Prostate Ca	100	80,1%	19,9%
He (2013)	China	Gastric Ca	1125	83,4%	16,6%
Zhu (2013)	China	Esophageal SC Ca	1123	84,7%	15,3%
Penelitian ini (2018)	Palembang	Breast Ca	33	6,1%	93,9%

Berdasarkan data pada Tabel 5, frekuensi genotip *mTOR rs 2536* mutan pada subjek penelitian sebesar 93,9%. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya yakni Cao (14,5%), Chen (15,2%), Huang (17,1%), Li (19,9%), He (16,6%) dan Zhu (16,6%).

Di negara China, frekuensi genotip mutan *mTOR rs 2295080* pada subjek penelitian lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya, antara lain penelitian Cao, 2012 (36%); Chen, 2012 (35,6%); Huang, 2012 (39,1%); Xu, 2012 (36%) dan Li, 2013 (35%).

Beberapa faktor yang berperan dalam distribusi polimorfisme gen *mTOR rs 2536* dan *rs 2295080* antara lain faktor geografik, lingkungan, gaya hidup, dan etnis tertentu yang dapat mempengaruhi regulasi epigenetik dari onkogen mTOR sehingga mengaktivasi onkogen mTOR dalam proses karsinogenesis kanker payudara.

5. Kesimpulan

Penderita kanker payudara terbanyak adalah pada kelompok usia ≥ 50 tahun, yaitu sebanyak 14 orang (56%). Pada polimorfisme gen *mTOR rs 2536* genotip frekuensi mutan homozigot (CC) adalah terbanyak yakni 28 orang (84,8%), diikuti genotip mutan

heterozigot (TC) sebanyak 3 orang (9,1%) dan yang paling sedikit ditemukan adalah genotip *wild type* (TT) sebanyak 2 orang (6,1%). Sedangkan pada polimorfisme gen *mTOR rs 2295080* genotip frekuensi *wild type* (TT) adalah terbanyak yakni 19 orang (57,6%), diikuti genotip mutan homozigot (GG) sebanyak 10 orang (30,3%) dan yang paling sedikit ditemukan adalah genotip mutan heterozigot (TG) sebanyak 4 orang (12,1%). Alel C merupakan alel yang paling banyak ditemukan pada polimorfisme gen *mTOR rs 2536* yakni sebesar 89,4%, sementara pada polimorfisme gen *mTOR rs 2295080* alel terbanyak yang ditemukan adalah alel T yaitu sebesar 63,6%.

Daftar Pustaka

1. Farley J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin. Estimates of worldwide burden of Cancer in 2012. *International Journal of Cancer* 2010;127:2893-2917.
2. Infodatin, Pusat data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Kanker Payudara. Kementerian Kesehatan, 2016
3. Purwanto H. Kanker Payudara Lanjut Lokal dan kemoterapi Neoadjuvant sebagai Upaya Peningkatan Respon. *Medicinus*, 2011; 2:1-4
4. Dai X, Li T, Bai Z, Yang y, Liu X, Zhan J, Shi B. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*, 2015;5:2929-2943
5. Osborne CK and Schiff R. Mechanism of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*, 2011;62:233-247
6. Zhou H, Huang S. The complexes of mammalian target of rapamycin. *Curr Protein Pept Sci*. 2010; 11(6): 409-424.
7. 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
8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. Li, Q, Yang J, Yu Q, Wu H, Liu B, Xiong H, Hu G, Zhao J, Yuan X, Liao Z. Associations between single-nucleotide polymorphisms 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Sari WA. Hubungan Jenis Histologi dan Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Payudara. *Majalah Kedokteran Nusantara.* 2006;39(1):1-5.
 17. Harianto, 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
 18. Sirait AM, Oemiati R dan Indrawati L. Hubungan Kontarsepsi Pil dengan Kanker Payudara di Indonesia. *Majalah Kedokteran Indonesia.* 2009;59(8):348-356.
 19. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, and Bleyer A. Breast cancer before age 40 years: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>
 20. Aryandono T. Kemajuan dalam Penelitian, Penanganan dan Deteksi Dini Penderita Kanker Payudara dengan Perhatian Khusus pada Kualitas Hidup. *Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada.* 2008
 21. 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.