

REVIEW: PENDEKATAN TERAPI MOLEKULER PADA KANKER PAYUDARA TERHADAP PERAN EVEROLIMUS DAN TEMSIROLIMUS SEBAGAI PROTEIN KINASE INHIBITORS JALUR PI3K/AKT/MTOR

Panji Bachrudin^{1*}, Agus Sulaeman¹, Yani Mulyani¹
Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Jawa Barat, Indonesia¹

Email¹: panji.bachrudin@gmail.com

Email²: agus.sulaeman@bku.ac.id

Email³: yani.mulyani@bku.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian akibat keganasan pada wanita secara global, dengan prevalensi yang terus meningkat. Jalur PI3K/AKT/mTOR memegang peran penting dalam regulasi proliferasi, metabolisme, angiogenesis, dan kelangsungan hidup sel. Aberasi genetik seperti mutasi PIK3CA dan kehilangan fungsi PTEN sering dikaitkan dengan perkembangan kanker payudara dan resistensi terapi hormonal. **Tujuan:** Review artikel ini bertujuan mengulas peran protein kinase inhibitors (PKIs), khususnya Everolimus dan Temsirolimus, yang menargetkan jalur PI3K/AKT/mTOR dalam terapi kanker payudara, mencakup mekanisme kerja, efektivitas terapeutik, dan tantangan klinis. **Metode:** Kajian ini merupakan tinjauan literatur sistematis terhadap publikasi ilmiah nasional dan internasional selama 2015–2025, yang membahas aspek farmakologis, molekuler, dan klinis penggunaan Everolimus dan Temsirolimus. **Hasil:** Everolimus menunjukkan efektivitas dalam kanker payudara ER-positif resisten hormon, sering dikombinasikan dengan terapi endokrin. Temsirolimus, meskipun lebih umum digunakan untuk kanker ginjal, memiliki potensi dalam terapi kanker payudara. Tantangan mencakup resistensi, efek samping toksik, serta kurangnya biomarker prediktif. **Kesimpulan:** Everolimus dan Temsirolimus sebagai inhibitor mTOR menawarkan pendekatan terapi menjanjikan melalui penghambatan jalur PI3K/AKT/mTOR dalam penanganan kanker payudara.

Kata Kunci : Kanker payudara, PI3K/AKT/mTOR, Everolimus, Temsirolimus, Resistensi terapi

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the leading cause of malignancy death in women globally, with increasing prevalence. The PI3K/AKT/mTOR pathway plays a critical role in regulating cell proliferation, metabolism, angiogenesis, and survival. Genetic aberrations such as PIK3CA mutations and PTEN loss of function are often associated with breast cancer progression and hormone therapy resistance. **Objective:** This review article aims to review the role of protein kinase inhibitors (PKIs), especially Everolimus and Temsirolimus, which target the PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer therapy, including their mechanisms of action, therapeutic efficacy, and clinical challenges. **Methods:** This review is a systematic literature review of national and international scientific publications during 2015–2025, discussing the pharmacological, molecular, and clinical aspects of the use of Everolimus and Temsirolimus. **Results:** Everolimus has shown efficacy in hormone-resistant ER-positive breast cancer, often combined with

endocrine therapy. Temsirolimus, although more commonly used for renal cancer, has potential in breast cancer therapy. Challenges include resistance, toxic side effects, and lack of predictive biomarkers. Conclusion: Everolimus and Temsirolimus as mTOR inhibitors offer a promising therapeutic approach through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer treatment.

Keywords: Breast cancer, PI3K/AKT/mTOR, Everolimus, Temsirolimus, Therapy resistance

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling umum dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Berdasarkan data Globocan 2020, kanker payudara menyumbang sekitar 2,3 juta kasus baru dengan tingkat mortalitas yang tinggi. Di Indonesia, kanker payudara menjadi jenis kanker dengan insidensi tertinggi dibandingkan kanker lainnya. Meskipun berbagai terapi konvensional seperti pembedahan, kemoterapi, terapi radiasi, dan terapi endokrin telah digunakan secara luas, banyak pasien masih mengalami resistensi terhadap pengobatan, terutama pada kanker payudara yang bergantung pada hormon atau memiliki mutasi genetik spesifik. Oleh karena itu, pengembangan terapi target molekuler menjadi strategi penting dalam meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi tingkat kekambuhan (1).

Salah satu jalur molekuler utama yang terlibat dalam perkembangan kanker payudara adalah jalur pensinyalan PI3K/AKT/mTOR. Jalur ini berperan dalam regulasi berbagai proses biologis yang mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker, termasuk proliferasi sel, metabolisme energi, angiogenesis, dan resistensi terhadap apoptosis. Mutasi genetik yang menyebabkan aktivasi berlebihan jalur ini, seperti mutasi PIK3CA atau hilangnya fungsi PTEN, sering ditemukan pada kanker payudara dan dikaitkan dengan resistensi terhadap terapi hormonal. Oleh karena itu, penghambatan jalur ini melalui terapi target berbasis protein kinase inhibitors (PKIs) menjadi pendekatan yang menjanjikan dalam pengobatan kanker payudara (2).

Everolimus dan Temsirolimus merupakan inhibitor mTOR yang bekerja dengan menghambat aktivitas kompleks mTORC1, sehingga mengganggu sintesis

protein dan proliferasi sel kanker. Everolimus telah memperoleh persetujuan sebagai terapi kombinasi dengan inhibitor aromatase untuk kanker payudara reseptor estrogen (ER)-positif/HER2-negatif yang resisten terhadap terapi endokrin. Everolimus juga telah menunjukkan peningkatan progression-free survival (PFS) dalam berbagai uji klinis dibandingkan dengan terapi endokrin tunggal (3). Sementara itu, Temezirolimus, meskipun lebih dikenal dalam pengobatan karsinoma sel ginjal, juga memiliki potensi dalam menargetkan jalur PI3K/AKT/mTOR pada kanker payudara, terutama pada subtype yang menunjukkan aktivasi tinggi terhadap jalur ini (4).

Meskipun efektivitas Everolimus dan Temezirolimus telah dibuktikan dalam berbagai studi klinis, penggunaannya tidak lepas dari tantangan. Salah satu kendala utama adalah munculnya resistensi sekunder akibat aktivasi kompensasi jalur sinyal lain, seperti upregulasi AKT atau peningkatan aktivitas mTORC2, yang dapat mengurangi efektivitas terapi mTOR inhibitor (5).

Untuk mengatasi keterbatasan ini, berbagai strategi telah dikembangkan, termasuk kombinasi terapi dengan

inhibitor PI3K atau AKT, penggunaan biomarker prediktif untuk seleksi pasien, serta pengembangan inhibitor mTOR generasi baru yang lebih spesifik dan minim efek samping. Beberapa studi juga meneliti potensi kombinasi Everolimus dengan imunoterapi atau kemoterapi untuk meningkatkan respons terapi dan mengatasi resistensi obat. Dengan semakin berkembangnya pendekatan precision medicine, identifikasi profil genetik tumor menjadi krusial dalam menentukan strategi terapi yang paling efektif bagi setiap pasien (6).

Dalam review ini, akan dibahas secara komprehensif mengenai peran Everolimus dan Temezirolimus sebagai protein kinase inhibitors dalam menargetkan jalur PI3K/AKT/mTOR pada kanker payudara, termasuk mekanisme kerja, efektivitas klinis, tantangan yang dihadapi, serta strategi pengembangan terapi yang lebih personalisasi. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai terapi target ini diharapkan dapat membuka peluang inovasi dalam pengobatan kanker payudara serta meningkatkan prognosis pasien di masa depan.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah pendekatan sintesis naratif yang didasarkan pada hasil telaah pustaka dari berbagai artikel ilmiah nasional dan internasional selama sepuluh tahun terakhir (2015–2025). Kajian literatur ini bertujuan untuk menghimpun dan menganalisis secara komprehensif informasi terkait efektivitas, mekanisme kerja, serta tantangan penggunaan Everolimus dan Tamsirolimus sebagai protein kinase inhibitors yang menargetkan jalur pensinyalan PI3K/AKT/mTOR pada kanker payudara. Proses pencarian literatur dilakukan secara sistematis menggunakan sejumlah database terpercaya, seperti PubMed, ScienceDirect (Elsevier), Google Scholar, dan Connected Papers. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi “*Everolimus in breast cancer*”, “*Tamsirolimus and mTOR inhibition*”, “*PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer*”, “*molecular targeted therapy in breast cancer*”, serta “*protein kinase inhibitors for hormonal resistance breast cancer*”. Dari hasil seleksi, diperoleh sebanyak 37 artikel relevan yang terdiri atas 31 artikel utama dan 6 artikel pendukung. Seluruh data yang diperoleh dianalisis terhadap peran Everolimus dan Tamsirolimus dalam pendekatan terapi

molekuler kanker payudara berbasis jalur PI3K/AKT/mTOR.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling umum dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Penyakit ini terjadi ketika sel-sel abnormal di jaringan payudara tumbuh secara tidak terkendali, menyerang jaringan sekitarnya, dan berpotensi menyebar ke organ tubuh lainnya (metastasis) (7).

Kanker payudara dapat diklasifikasikan berdasarkan ekspresi biomolekul reseptor estrogen (ER), progesteron (PR), dan HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Kanker payudara ER/PR positif umumnya merespons terapi hormon, sementara kanker HER2 positif merespons terapi target seperti trastuzumab. Oleh karena itu, terapi molekuler yang menargetkan jalur pensinyalan selular seperti PI3K/AKT/mTOR menjadi fokus utama dalam penelitian dan pengembangan terapi kanker payudara saat ini (8).

Etiologi dan Patogenesis Kanker Payudara

Faktor etiologi kanker payudara meliputi interaksi kompleks antara faktor genetik, hormonal, lingkungan, dan gaya hidup. Mutasi genetik yang diturunkan, seperti BRCA1 dan BRCA2, secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara. Selain itu, paparan hormon estrogen yang berlebihan, menstruasi dini, menopause terlambat, tidak menyusui, serta penggunaan terapi hormon jangka panjang juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko (9).

Patogenesis kanker payudara tidak hanya melibatkan mutasi genetik, tetapi juga aktivasi berbagai jalur pensinyalan sel yang berperan dalam proliferasi, angiogenesis, dan inhibisi apoptosis. Salah satu jalur penting yang sering mengalami disregulasi adalah jalur PI3K/AKT/mTOR. Aktivasi jalur ini sering terjadi akibat mutasi pada gen PIK3CA, hilangnya fungsi gen PTEN, atau aktivasi reseptor tirosin kinase yang berlebihan (10).

Jenis Molekular Kanker Payudara

Kanker payudara dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik molekuler dan ekspresi reseptor tertentu,

yang berperan penting dalam menentukan respons terapi. Jenis paling umum adalah kanker payudara dengan ekspresi reseptor estrogen (ER+), progesteron (PR+), dan HER2 positif. Kanker ER+ mencakup sekitar 70% kasus, dan terapinya sering melibatkan agen endokrin seperti tamoxifen atau aromatase inhibitor. HER2 positif ditandai dengan overekspresi protein HER2, yang membuatnya lebih agresif, tetapi responsif terhadap terapi target seperti trastuzumab (8).

Jalur Pensinyalan PI3K/AKT/mTOR

Jalur persinyalan PI3K/AKT/mTOR merupakan salah satu jalur penting dalam pengaturan fungsi seluler, termasuk pertumbuhan, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. Aktivasi jalur ini dimulai ketika ligan seperti faktor pertumbuhan berikatan dengan reseptor tirosin kinase (RTK), yang kemudian mengaktifkan PI3K untuk mengubah PIP2 menjadi PIP3. PIP3 selanjutnya merekrut AKT dan PDK1 ke membran sel, di mana AKT diaktivasi melalui fosforilasi oleh PDK1 dan mTORC2. AKT aktif akan memicu berbagai sinyal yang mendukung kelangsungan hidup dan proliferasi sel (11).

Mekanisme Jalur PI3K/AKT/mTOR pada Kanker Payudara

Jalur PI3K/AKT/mTOR merupakan sistem pensinyalan intraseluler yang mengatur berbagai fungsi seluler seperti pertumbuhan, metabolisme, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel. Aktivasi jalur ini dimulai dari pengikatan faktor pertumbuhan pada reseptor tirosin kinase, yang kemudian mengaktifasi PI3K. PI3K akan mengubah PIP₂ menjadi PIP₃ yang kemudian merekrut dan mengaktifkan AKT. AKT selanjutnya mengaktifasi mTOR, sebuah protein kinase sentral yang mengatur translasi protein dan pertumbuhan sel (11).

Dalam konteks kanker payudara, jalur ini sering mengalami aktivasi berlebihan akibat mutasi genetik atau sinyal eksternal yang abnormal (12). Aktivasi mTOR meningkatkan sintesis protein, mempercepat siklus sel, dan menghambat jalur apoptosis, sehingga sel kanker dapat tumbuh dan bertahan dalam kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan (4).

Mutasi PI3K/AKT/mTOR pada Kanker Payudara

Mutasi pada komponen jalur PI3K/AKT/mTOR memiliki peranan

penting dalam patogenesis kanker payudara. Salah satu mutasi paling umum terjadi pada gen PIK3CA, yang mengkode subunit katalitik p110 α dari PI3K. Mutasi pada gen ini ditemukan pada sekitar 30–40% kasus kanker payudara, yang mengarah pada hiperaktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR. Mutasi ini paling sering ditemukan pada ekson 9 dan 20, dengan hotspot seperti E542K, E545A, E545D, E545G, E545K, Q546E, Q546R di ekson 9, serta H1047L, H1047R, dan H1047Y di ekson 20 (13).

Hiperaktivasi PI3K akibat mutasi PIK3CA menyebabkan peningkatan proliferasi sel, pertumbuhan tumor, dan kelangsungan hidup sel kanker. Jalur ini memungkinkan sel kanker menghindari apoptosis dan memperkuat sifat agresifnya. Oleh karena itu, pemeriksaan mutasi PIK3CA menjadi penting dalam pendekatan terapi yang dipersonalisasi, di mana pasien dengan mutasi ini dapat memperoleh manfaat dari penghambat PI3K yang telah dikembangkan (2).

Efektivitas dan Evaluasi Terapi mTOR Inhibitors

Everolimus telah mendapatkan persetujuan untuk digunakan dalam kombinasi dengan exemestane pada pasien kanker payudara ER⁺ yang

resisten terhadap terapi endokrin. Studi klinis BOLERO-2 menunjukkan bahwa kombinasi ini secara signifikan meningkatkan waktu bebas progresi penyakit dibandingkan exemestane saja. Everolimus memiliki kemampuan untuk menekan pertumbuhan sel kanker dengan cara menghambat aktivasi mTORC1, menghambat translasi protein, dan memperlambat siklus sel. Efek ini membantu mengatasi resistensi yang biasa muncul pada terapi hormon konvensional (14).

Temsirolimus, meskipun lebih banyak digunakan pada kanker ginjal, juga menunjukkan aktivitas antikanker pada beberapa tipe kanker payudara. Penelitian awal menunjukkan bahwa obat ini dapat menghambat pertumbuhan tumor dengan mekanisme serupa seperti Everolimus. Potensi penggunaan Temsirolimus pada kanker payudara masih terus dikembangkan melalui uji klinis, terutama dalam kombinasi dengan inhibitor PI3K atau kemoterapi. Kedua obat ini menunjukkan bahwa mTOR inhibitors berperan penting dalam pendekatan terapi molekuler yang lebih personal dan efektif dalam penanganan kanker payudara (15).

Implikasi Klinis dan Masa Depan Terapi Molekuler

Penerapan terapi molekuler berbasis mTOR inhibitors telah membuka peluang baru dalam personalisasi pengobatan kanker payudara. Tantangan utama yang dihadapi adalah identifikasi biomarker yang tepat untuk memilih pasien yang kemungkinan besar akan merespons terapi ini. Selain itu, manajemen efek samping seperti stomatitis, hiperglikemia, dan gangguan metabolik menjadi perhatian utama dalam pengawasan terapi jangka panjang. Evaluasi farmakogenomik dan monitoring ketat dibutuhkan untuk memastikan keberhasilan terapi dan meningkatkan kualitas hidup pasien (16).

Ke depan, strategi terapi kombinasi antara mTOR inhibitors dengan agen target lain seperti PI3K inhibitors, CDK4/6 inhibitors, atau imunoterapi menjadi arah penelitian yang menjanjikan (17).

Mekanisme Resistensi Endokrin pada Kanker Payudara

Resistensi endokrin merupakan tantangan besar dalam pengobatan kanker payudara, khususnya pada pasien dengan status reseptor estrogen positif (ER+). Resistensi ini dapat muncul sebagai

resistensi de novo, di mana pasien tidak merespons terapi endokrin sejak awal, atau sebagai resistensi didapat yang muncul setelah respons awal terhadap terapi. Mekanisme molekuler dari resistensi ini mencakup mutasi pada gen ESR1 yang mengkode reseptor estrogen, menyebabkan aktivasi reseptor secara independen dari ligand. Selain itu, regulasi ulang jalur pensinyalan seperti PI3K/AKT/mTOR juga dapat menyebabkan proliferasi sel kanker meskipun terapi hormonal sedang berlangsung (18).

Penghambat mTOR: Everolimus dan Temsirolimus

Everolimus dan temsirolimus merupakan analog dari rapamisin yang berfungsi sebagai penghambat mTOR (mammalian Target of Rapamycin) (19).

Penghambat mTOR seperti Everolimus dan Temsirolimus digunakan sebagai agen terapi dalam pengobatan kanker, termasuk kanker payudara, dengan menargetkan jalur pensinyalan mTOR. Jalur ini memainkan peran penting dalam pengaturan pertumbuhan sel, proliferasi, dan metabolisme. Everolimus bekerja dengan menghambat mTORC1 (complex 1 dari mTOR), yang berdampak pada penurunan proliferasi sel, peningkatan apoptosis sel kanker, serta gangguan proses angiogenesis yang penting bagi pertumbuhan tumor (20). Temsirolimus memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan Everolimus, yaitu dengan menghambat aktivitas mTORC1 untuk menghentikan proliferasi sel kanker (15).

Tabel 1. Contoh mTOR Inhibitors, bentuk sediaan dan Indikasi Klinisnya

Nama Obat	Target Molekuler	Indikasi Klinis	Interaksi dengan mTOR	Peran dalam Jalur PI3K/AKT/mTOR	Referensi
Everolimus	mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1)	Kanker payudara ER+ (kombinasi dengan terapi hormonal)	Berikatan dengan mTORC1, menghambat aktivitas sintesis protein dan proliferasi sel	Menghambat mTORC1, menekan proliferasi sel, angiogenesis, dan meningkatkan apoptosis melalui jalur PI3K/AKT/mTOR	(21)

Temsirolimus	mTORC1 (prodrug dari rapamisin)	Potensial untuk kanker payudara dengan aktivasi jalur mTOR	Berikatan dengan mTORC1 melalui gugus ester dan amida; menghambat aktivitas kompleks mTOR	Menghambat mTORC1 dalam jalur PI3K/AKT/mTOR, memblokir pertumbuhan dan metabolisme sel kanker	(22)
--------------	---------------------------------	------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	------

Terapi Molekuler pada Kanker Payudara

Terapi molekuler merupakan pendekatan modern dalam pengobatan kanker yang menargetkan jalur spesifik pada sel kanker untuk menghentikan proliferasi dan kelangsungan hidupnya (23).

Resistensi Terhadap Terapi Hormonal dan Peran mTOR Inhibitor

Terapi hormonal telah menjadi pendekatan utama dalam pengobatan kanker payudara ER+ (reseptor estrogen positif), namun resistensi endokrin menjadi tantangan klinis yang sering terjadi. Mekanisme resistensi ini melibatkan aktivasi jalur alternatif seperti PI3K / AKT / mTOR, yang memungkinkan sel kanker bertahan meskipun

reseptor estrogen diblokir. Hal ini menyebabkan terapi hormon menjadi kurang efektif seiring waktu (24). mTOR inhibitor seperti Everolimus terbukti dapat mengatasi resistensi endokrin dengan memblokir jalur pensinyalan alternatif yang memungkinkan pertumbuhan sel kanker (25).

Kombinasi Terapi Targeted Lain (PI3K, CDK4/6, HER2, PARP Inhibitor)

Kombinasi terapi targeted menjadi strategi penting untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mengatasi resistensi dalam pengobatan kanker payudara. Selain mTOR inhibitors, inhibitor PI3K, CDK4/6, HER2, dan PARP telah menunjukkan hasil menjanjikan dalam uji klinis (23). Kombinasi Everolimus atau Temsirolimus

dengan inhibitor CDK4/6 masih dalam tahap penelitian, namun potensi sinerginya sangat besar karena kedua jalur tersebut berperan penting dalam proliferasi sel kanker (26).

Tabel 2. Kombinasi Terapi Targeted dalam Pengobatan Kanker Payudara

Jenis Terapi Targeted	Mekanisme Kerja	Indikasi Klinis	Agen Kombinasi Potensial	Referensi
mTOR Inhibitor (Everolimus, Temsirolimus)	Menghambat mTORC1, menurunkan sintesis protein, proliferasi, dan angiogenesis	Kanker payudara ER+/HER2-lanjut, kanker ginjal, NET pankreas	Exemestane, Letrozole, Fulvestrant, CDK4/6 inhibitor, PI3K inhibitor	(27)
PI3K Inhibitor (Alpelisib, Buparlisib)	Menghambat PI3K α , menekan aktivasi AKT dan mTOR	Kanker payudara ER+/HER2-dengan mutasi PIK3CA	Fulvestrant, Everolimus, CDK4/6 inhibitor	(28)
CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib)	Menghambat siklin D-CDK4/6, menghentikan siklus sel di fase G1	Kanker payudara ER+/HER2-, lini pertama dan kedua	Letrozole, Fulvestrant, Everolimus, PI3K inhibitor	(29)
HER2 Inhibitor (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, Neratinib)	Menghambat dimerisasi dan aktivasi HER2	Kanker payudara HER2+	Taxane, CDK4/6 inhibitor, mTOR inhibitor	(30)
PARP Inhibitor (Olaparib, Talazoparib)	Menghambat perbaikan DNA pada sel dengan defisiensi homologous recombination	Kanker payudara triple-negative atau BRCA1/2 mutant	Platinum-based chemotherapy, mTOR inhibitor	(31)

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan yang telah dilakukan, pendekatan terapi molekuler melalui penghambatan jalur PI3K/AKT/mTOR merupakan strategi yang menjanjikan dalam penanganan kanker payudara, terutama pada subtype ER+/HER2-. Jalur ini berperan penting dalam regulasi pertumbuhan, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel kanker, sehingga menjadi target

potensial untuk terapi. Everolimus dan Temsirolimus sebagai mTORC1 inhibitors telah terbukti mampu menghambat aktivitas proliferasi sel kanker dan mengatasi resistensi terhadap terapi hormonal yang kerap terjadi pada kanker payudara stadium lanjut. Kombinasi terapi targeted lainnya seperti PI3K inhibitors, CDK4/6 inhibitors, HER2 inhibitors, dan PARP inhibitors juga memberikan

prospek sinergis dalam memperkuat efektivitas pengobatan berbasis mTOR inhibitor.

Dengan demikian, pemahaman mendalam mengenai mekanisme molekuler kanker dan integrasi mTOR inhibitors dalam regimen terapi yang disesuaikan secara individual menjadi langkah penting menuju personalisasi pengobatan kanker payudara. Pendekatan ini tidak hanya meningkatkan efektivitas terapi, tetapi juga dapat memperbaiki kualitas hidup pasien secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Rascio F, Spadaccino F, Rocchetti MT, Castellano G, Stallone G, Netti GS, et al. The pathogenic role of PI3K/AKT pathway in cancer onset and drug resistance: An updated review. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):3949.
3. Sun B, Ding L, Wu S, Meng X, Song S. Combined treatment with everolimus and fulvestrant reversed anti-HER2 resistance in a patient with refractory advanced breast cancer: a case report. *Onco Targets Ther.* 2016;3997–4003.
4. He Y, Sun MM, Zhang GG, Yang J, Chen KS, Xu WW, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):425.
5. Kim J-O, Kim K-H, Song IS, Cheon K-S, Kim O-H, Lee SC, et al. Potentiation of the anticancer effects of everolimus using a dual mTORC1/2 inhibitor in hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget.* 2016;8(2):2936.
6. Coleman N, Moyers JT, Harbery A, Vivanco I, Yap TA. Clinical development of AKT inhibitors and associated predictive biomarkers to guide patient treatment in cancer medicine. *Pharmgenomics Pers Med.* 2021;1517–35.
7. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies— an updated review. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4287.
8. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Núñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of breast cancer. *Breast Cancer [Internet].* 2022;
9. Admoun C, Mayrovitz HN. The etiology of breast cancer. 2022;
10. Peng Y, Wang Y, Zhou C, Mei W, Zeng C. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? *Front Oncol.* 2022;12:819128.
11. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer.* 2023;22(1):138.

12. Bouyahya A, El Allam A, Aboulaghras S, Bakrim S, El Menyiy N, Alshahrani MM, et al. Targeting mTOR as a cancer therapy: recent advances in natural bioactive compounds and immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(22):5520.
13. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu I-I, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):173.
14. Tesch H, Stoetzer O, Decker T, Kurbacher CM, Marmé F, Schneeweiss A, et al. Efficacy and safety of everolimus plus exemestane in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: Results of the single-arm, phase IIIB 4EVER trial. *Int J cancer*. 2019;144(4):877–85.
15. Park S-S, Kim J-I, Lee C-H, Bae J-H, Park J-M, Choe E-J, et al. Temsirolimus enhances anti-cancer immunity by inducing autophagy-mediated degradation of the secretion of small extracellular vesicle PD-L1. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4081.
16. Min H-Y, Lee H-Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp Mol Med*. 2022;54(10):1670–94.
17. Xue Y, Zhai J. Strategy of combining CDK4/6 inhibitors with other therapies and mechanisms of resistance. *Int J Clin Exp Pathol*. 2024;17(7):189.
18. Hartkopf AD, Grischke E-M, Brucker SY. Endocrine-resistant breast cancer: mechanisms and treatment. *Breast care*. 2020;15(4):347–54.
19. Belkacemi L, Sun Y, Darmani NA. Evidence for Bell-Shaped Dose-Response Emetic Effects of Temsirolimus and Analogs: The Broad-Spectrum Antiemetic Efficacy of a Large Dose of Temsirolimus Against Diverse Emetogens in the Least Shrew (*Cryptotis parva*). *Front Pharmacol*. 2022;13:848673.
20. Teng Q-X, Ashar Y V, Gupta P, Gadee E, Fan Y-F, Reznik SE, et al. Revisiting mTOR inhibitors as anticancer agents. *Drug Discov Today*. 2019;24(10):2086–95.
21. Zheng K, Gao Y, Xu J, Kang M, Chai R, Jin G, et al. mTOR Inhibitor Everolimus Modulates Tumor Growth in Small-Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type and Augments the Drug Sensitivity of Cancer Cells to Cisplatin. *Biomedicines*. 2024;13(1):1.
22. Hollebecque A, Bahleda R, Faivre L, Adam J, Poinignon V, Paci A, et al. Phase I study of temsirolimus in combination with cetuximab in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer*. 2017;81:81–9.
23. Garg P, Malhotra J, Kulkarni P, Horne D, Salgia R, Singhal SS. Emerging therapeutic strategies to overcome drug resistance in cancer cells. *Cancers (Basel)*. 2024;16(13):2478.
24. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell*. 2020;37(4):496–513.
25. Fan Y, Sun T, Shao Z, Zhang Q, Ouyang Q, Tong Z, et al. Effectiveness of adding

- everolimus to the first-line treatment of advanced breast cancer in premenopausal women who experienced disease progression while receiving selective estrogen receptor modulators: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(10):e213428–e213428.
26. Turner NC, Neven P, Loibl S, Andre F. Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. *Lancet.* 2017;389(10087):2403–14.
27. Wright SCE, Vasilevski N, Serra V, Rodon J, Eichhorn PJA. Mechanisms of resistance to PI3K inhibitors in cancer: adaptive responses, drug tolerance and cellular plasticity. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1538.
28. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–40.
29. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25–35.
30. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(2):101–26.
31. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523–33.