

## ABSTRACT

**Background:** Triple Negative Breast Cancer (TNBC) is an aggressive subtype of breast cancer characterized by high proliferation, early metastasis, and poor prognosis. The phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway regulates cell proliferation, migration, and invasion, and may play a role in lymphovascular invasion (LVI) and lymph node metastasis. Understanding its role may provide insight into the metastatic potential of TNBC and identify potential biomarkers for prognosis and therapy.

**Objective:** To analyze the relationship between PI3K and mTOR mRNA expression with lymphovascular invasion and ipsilateral axillary lymph node metastasis in operable TNBC patients.

**Methods:** This was an observational analytic cross-sectional study using secondary data from operable TNBC patients treated at Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta. A total of 54 samples met the inclusion criteria. The relationships between PI3K/mTOR expression, LVI, and lymph node metastasis were analyzed using Chi-square and Fisher's exact tests, with  $p < 0.05$  considered statistically significant.

**Result:** High PI3K expression was observed in 50 patients (92.6%), while high mTOR expression was found in 46 patients (85.2%). Lymphovascular invasion was positive in 48 patients (88.9%), and ipsilateral lymph node metastasis occurred in 41 patients (75.9%). High PI3K expression showed a significant association with LVI ( $p = 0.010$ ) and lymph node metastasis ( $p = 0.013$ ). Similarly, high mTOR expression was significantly associated with both LVI ( $p < 0.001$ ) and lymph node metastasis ( $p < 0.001$ ). Multicollinearity testing showed no significant interaction between PI3K and mTOR (VIF = 1.298; tolerance = 0.770), indicating independent effects.

**Conclusion:** High PI3K and mTOR mRNA expression are significantly associated with lymphovascular invasion and ipsilateral lymph node metastasis in operable TNBC, supporting their role in tumor aggressiveness and metastatic potential. These findings suggest that PI3K and mTOR could serve as prognostic biomarkers and potential therapeutic targets in TNBC management.

**Kata Kunci :** *Triple Negative Breast Cancer, PI3K, mTOR, Lymphovascular Invasion, Lymph Node Metastasis, mRNA Expression*

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) merupakan subtipe kanker payudara yang paling agresif, ditandai dengan tingkat proliferasi tinggi, kecenderungan metastasis dini, dan prognosis yang buruk. Jalur pensinyalan *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K)/*mammalian target of rapamycin* (mTOR) berperan dalam regulasi proliferasi, migrasi, dan invasi sel, serta diduga berkontribusi terhadap invasi limfovaskular (LVI) dan metastasis kelenjar getah bening. Pemahaman terhadap peran jalur ini dapat memberikan wawasan mengenai potensi metastasis TNBC serta mengidentifikasi biomarker yang berpotensi untuk prognosis dan terapi.

**Tujuan:** Menganalisis hubungan antara ekspresi mRNA PI3K dan mTOR dengan invasi limfovaskular serta kelenjar getah bening aksila ipsilateral pada pasien TNBC operabel.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain potong lintang menggunakan data sekunder pasien TNBC operabel yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Sebanyak 54 sampel memenuhi kriteria inklusi. Hubungan antara ekspresi PI3K/mTOR, LVI, dan metastasis kelenjar getah bening dianalisis menggunakan uji Chi-square dan uji Fisher's exact, dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Ekspresi PI3K tinggi ditemukan pada 50 pasien (92,6%), sedangkan ekspresi mTOR tinggi terdapat pada 46 pasien (85,2%). Invasi limfovaskular positif dijumpai pada 48 pasien (88,9%), dan metastasis kelenjar getah bening ipsilateral terjadi pada 41 pasien (75,9%). Ekspresi tinggi PI3K berhubungan bermakna dengan LVI ( $p = 0,010$ ) dan metastasis kelenjar getah bening ( $p = 0,013$ ). Demikian pula, ekspresi tinggi mTOR menunjukkan hubungan signifikan dengan LVI ( $p < 0,001$ ) dan metastasis kelenjar getah bening ( $p < 0,001$ ). Uji multikolinearitas menunjukkan tidak terdapat interaksi bermakna antara PI3K dan mTOR ( $VIF = 1,298$ ;  $toleransi = 0,770$ ), menandakan keduanya memiliki pengaruh independen.

**Kesimpulan:** Ekspresi mRNA PI3K dan mTOR yang tinggi berhubungan signifikan dengan invasi limfovaskular dan metastasis kelenjar getah bening ipsilateral pada TNBC operabel, mendukung peran keduanya dalam agresivitas tumor dan potensi metastasis. Temuan ini menunjukkan bahwa PI3K dan mTOR dapat berfungsi sebagai biomarker prognostik sekaligus target terapi potensial dalam penatalaksanaan TNBC.

**Keywords:** *Triple Negative Breast Cancer, PI3K, mTOR, Lymphovascular Invasion, Lymph Node Metastasis, mRNA Expression*