

Edukasi Dampak Metformin sebagai Tambahan Obat pada Penderita Kanker Payudara di Rumah Sakit Grand Medistra Deli Serdang

Irma Yanti Rangkuti¹⁾

¹⁾Universitas Islam Sumatera Utara

¹⁾ Irmayanti.rangkuti@fk.uisu.ac.id

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan penyakit akibat pertumbuhan yang tidak terkontrol dari sel jaringan payudara. Kanker disebabkan adanya kelainan genetik yang disebabkan mutasi DNA sehingga menyebabkan kehilangan pengendalian pertumbuhan sel. Penyakit ini mematikan, dan hingga saat ini pengobatan masih belum memuaskan akibat efek samping obat dan resistensi sel kanker terhadap obat. Metformin merupakan antihiperlipidemik yang digunakan pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang menunjukkan penurunan risiko kanker pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang menggunakannya. Hasil penelitian menunjukkan metformin memiliki efek penghambatan pertumbuhan sel kanker payudara namun belum dapat menggantikan obat terapi yang ada saat ini. Edukasi penggunaan metformin sebagai tambahan obat pada penderita kanker payudara dilakukan untuk memberikan pemahaman kepada masyarakat bahwa metformin belum dapat menggantikan obat terapi kanker payudara saat ini, namun pertumbuhan sel kanker akan menjadi lebih lambat pada penderita yang menggunakannya.

Keywords: Kanker payudara, Metformin, Edukasi

PENDAHULUAN

Menurut data Globocan IARC (International agency for research on cancer) pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia dengan jenis kanker terbanyak yaitu kanker payudara, kanker prostat dan kanker paru. Diantara perempuan, kanker payudara yang paling banyak diderita terutama di negara berkembang dengan perkiraan 1,67 juta kasus baru di tahun 2012 (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Kanker payudara merupakan suatu penyakit terjadinya pertumbuhan berlebihan atau perkembangan tidak terkontrol dari sel-sel jaringan payudara. Kanker payudara merupakan jenis kanker yang sering ditemukan oleh kebanyakan wanita, menempati urutan kelima penyebab kematian akibat kanker diseluruh dunia sekitar 522.000 kematian dan penyebab kematian tersering pada perempuan di negara berkembang (324.000 kematian). Untuk Indonesia, insiden kanker pada perempuan sekitar 134 per 100.000 penduduk dengan kasus terbanyak kanker payudara sebesar 40 per 100.000 perempuan. Estimasi Globocan, kematian di Indonesia akibat kanker payudara sekitar 16,6 kematian per 100.000 penduduk (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Kanker payudara terdiri atas beberapa tipe dengan karakteristik tertentu dan menimbulkan respon terapi yang berbeda terhadap pengobatan yang telah ada. Untuk penderita kanker payudara dengan mutasi p53 cenderung mengalami kekambuhan dibanding penderita tanpa mutasi ketika diberikan monoterapi berbasis antrasiklin (Aas et al, 1996). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa penderita kanker payudara dengan mutasi p53 memiliki respon yang lebih buruk terhadap monoterapi doksorubisin (Geisler et al, 2003; Di Leo et al, 2007). Resistensi terapi bukan hanya terhadap golongan antrasiklin, namun juga terhadap golongan non antrasiklin, CMF (Andersson et al, 2005) dan juga terhadap 5-fluorouracil dan mytomicin C (Geisler et al, 2003).

* Corresponding author



This is an Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Metformin merupakan obat pilihan utama untuk diabetes melitus (DM) tipe 2 golongan biguanida. Penelusuran metformin memiliki efek anti kanker berdasarkan penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya penurunan risiko terjadinya kanker pada pasien DM tipe 2 yang menggunakan metformin dibandingkan pasien yang tidak menggunakan metformin seperti insulin, sulfonilurea, sitagliptin dan pioglitazon (Lin et al, 2015; Franciosi et al, 2013; Gandini et al, 2014).

Penelitian-penelitian yang dilaksanakan secara invitro diujikan ke beberapa jenis sel kanker menunjukkan hasil penekanan terhadap pertumbuhan dan apoptosis sel kanker dan semua dilakukan terhadap sel kanker tanpa/sebagian mutasi p53 seperti sel WiDr untuk sel kanker kolorektal (Wibowo dkk, 2015), sel Hep G-2 untuk sel kanker hati (Cai et al, 2013), dan sel MCF-7 (Queiroz et al, 2014) , MDA-MB-231 (Li et al, 2015), MDA-MB-435 untuk sel kanker payudara. Penelitian yang dilaksanakan penulis menunjukkan metformin memiliki efek penghambatan pertumbuhan sel kanker payudara T47D (yaitu sel kanker payudara dengan mutasi pada protein p53) yang lebih rendah dibandingkan doksorubisin (Rangkuti et al, 2019). Berdasarkan hasil penelitian ditunjukkan bahwa metformin memiliki efek penghambatan pertumbuhan sel kanker, namun belum dapat menggantikan obat terapi kanker yang ada saat ini.

Hal inilah yang dijadikan dasar edukasi yang diberikan kepada masyarakat khususnya kepada penderita kanker payudara bahwa metformin belum dapat dijadikan obat utama kanker payudara, namun jika penderita kanker payudara juga menderita diabetes mellitus yang mengkonsumsi metformin maka pertumbuhan sel kanker payudaranya akan menjadi lebih lambat.

KAJIAN TEORITIS

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan Pathological Based Registration di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. (Data Kanker di Indonesia Tahun 2010, menurut data Histopatologik; Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAP) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI)).

Penyebab kanker payudara belum seluruhnya difahami, namun ada tiga hal yang mempengaruhi terjadi kanker payudara yaitu perubahan genetik, pengaruh hormonal dan variabel lingkungan. Pada kanker payudara terdapat ekspresi proto onkogen HER2/Neu berlebihan, gen ini merupakan kelompok reseptor faktor pertumbuhan. Perubahan genetik lainnya adalah amplifikasi gen RAS dan MYC, mutasi gen supresor tumor RB dan TP53. Perubahan genetik ini terjadi dalam beragam kombinasi dan didapat, sehingga meimbulkan berbagai subtype kanker payudara yang berbeda, diantaranya luminal A (reseptor estrogen positif, HER2/Neu negatif); luminal B (reseptor estrogen positif, HER2/Neu terkepresasi berlebihan); HER2/Neu positif (HER2/Neu terekspresasi berlebihan, reseptor estrogen negatif), dan mirip basal (reseptor estrogen negatif dan HER2/Neu negatif) (Kumar dkk, 2013).

Sepuluh persen kanker payudara berhubungan dengan mutasi yang diwariskan dimana wanita yang mempunyai gen, cenderung menderita kanker bilateral, menderita kanker lain (seperti kanker ovarium), dan sepertinya mengalami mutasi pada BRCA1 (pada lokus kromosom 17q21.3) atau BRCA2 (pada pita kromosom 13q12-13). BRCA1 dan BRCA2 merupakan gen supresor tumor, bila mengalami mutasi maka kanker akan muncul.

Berkaitan dengan hormonal, pada kanker payudara terjadi kelebihan estrogen endogen. Estrogen menstimulasi produksi faktor pertumbuhan (seperti transforming growth factor α , platelet derived

growth factor dan fibroblast growth factor) memacu perkembangan tumor secara parakrin dan autokrin (Kumar dkk, 2013).

Terapi kanker payudara

Terapi kanker payudara tergantung stadium penyakit. Stadium penyakit dibagi menjadi stadium 0, 1, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc dan IV.

Tabel 1. Pengelompokan Stadium Kanker Payudara

Stadium	Tumor	Kelenjar limfe	Metastase
0	Tis	N0	M0
1	T1	N0	M0
IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0, T1, T2	N2	M0
IIIa	T3	N1, N2	M0
	T4	N0-2	M0
IIIb	Setiap T	N3	M0
IIIc	Setiap T	Setiap N	M1

Keterangan :

Tx, tumor primer tidak dapat dinilai. T0, tidak ada tanda tumor primer. Tis, karsinoma in situ. T1, diameter tumor terbesar 2 cm atau kurang. T2, diameter tumor terbesar melebihi 2 cm tetapi kurang dari 5 cm. T3, diameter tumor terbesar lebih dari 5 cm. T4, tumor segala ukuran dengan perluasan langsung ke (a) dinding dada atau (b) kulit.

Nx, kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai. N0, tidak ada metastase ke kelenjar limfe regional. N1, metastase kelenjar limfe aksilaris ipsilateral yang mobile. N2a, metastase kelenjar limfe yang terfiksir (baik satu dengan yang lain atau ke struktur jaringan yang lain) pada aksila ipsilateral. N2b, metastase hanya pada kelenjar limfe mammae interna ipsilateral yang secara klinis terlihat jelas. N3a, metastase ke kelenjar limfe infraklavikularis dan kelenjar limfe aksilaris ipsilateral. N3b, metastase ke kelenjar limfe mammae interna dan kelenjar limfe aksilaris ipsilateral. N3c, metastase ke kelenjar limfe supraklavikularis ipsilateral.

Mx, metastase jauh tidak dapat dinilai. M0, tidak ada metastase jauh. M1, didapatkan metastase jauh (Shenoy dan Nileshwar, 2014).

Terapi Kanker Payudara Dini (Stadium I, IIa)

Terapi kanker payudara dini meliputi terapi untuk tumor primer dan ajuvan. Untuk tumor primer dilakukan operasi berupa mastektomi radikal yang dimodifikasi (MRM) atau operasi konservasi payudara (BCS). Terapi ajuvan dilakukan untuk mengontrol lokoregional tumor dengan radioterapi dan untuk mengontrol sistemik kanker menggunakan terapi hormonal atau kemoterapi (Shenoy dan Nileshwar, 2014).

Terapi Kanker Payudara Lokal Lanjut

Terapi yang dilakukan untuk kanker payudara lokal lanjut (T3 dan T4) bertujuan untuk mengontrol lokoregional yang baik dan mendapatkan kesembuhan dengan kemoterapi. Untuk kanker stadium IIb dan IIIa (dengan keadaan ulserasi, edema kulit terbatas, terfiksir dengan otot pektoralis) reseksi dapat dilakukan, namun tidak untuk kanker stadium IIIb. Untuk stadium lanjut juga diberikan terapi radiasi (Shenoy dan Nileshwar, 2014).

Terapi Kanker Payudara Metastase

Kanker payudara metastase, pilihan terapi yang dapat diberikan meliputi terapi hormonal, kemoterapi, transtuzumab dan terapi suportif. Tujuan terapi untuk stadium ini adalah untuk memberikan efek paliatif untuk gejala klinisnya (Shenoy dan Nileshwar, 2014).

Metformin

Metformin merupakan anti diabetik oral digunakan untuk kasus diabetes melitus tipe 2, termasuk golongan biguanida. Metformin suatu antihiperglikemik, tidak menyebabkan hipoglikemik dan tidak merangsang sekresi insulin (Nolte and Karam, 2012; Suherman dan Nafrialdi, 2011).

Pengembangan metformin sebagai anti kanker berdasarkan berbagai penelitian dengan mekanisme mendasar bahwa metformin menghambat kompleks I rantai pernafasan di mitokondria (Owen et al, 2000; Wheaton et al, 2014), dimana rantai pernafasan mitokondria berfungsi untuk menghasilkan ATP (Owen et al, 2000).

Hasil akhir hambatan kompleks I rantai pernafasan di mitokondria adalah produksi ATP intrasel menurun dan AMP/ADP meningkat. Hal ini akan mengaktifasi regulator sentral sel dan metabolisme organisme yaitu AMP-Kinase (AMPK). AMPK yang teraktivasi akan mempromote jalur katabolik untuk menghasilkan lebih banyak ATP dan menghambat jalur anabolik (Mihaylova and Shaw, 2012). Aktivasi AMPK selanjutnya menyebabkan aktivasi/inhibisi protein - protein regulator yang mempengaruhi pertumbuhan, siklus sel, apoptosis, angiogenesis dan berbagai dampak lainnya.

METODE PENGABDIAN

Kegiatan pengabdian masyarakat ini dilaksanakan dengan memberikan penjelasan tentang penyakit kanker payudara melalui poster, ppt dan video. Kegiatan ini melibatkan seluruh pasien kanker payudara yang melakukan kunjungan (kontrol) ke RS Grand Medistra Deli Serdang. Jumlah pasien yang ikut dalam kegiatan ini sebanyak 49 orang. Kegiatan dilengkapi dengan daftar hadir, berita acara, banner dan kelengkapan lainnya. Kegiatan dilaksanakan dalam dua tahapan yakni sesi seminar dan sesi tanya jawab.

KESIMPULAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker terbanyak diderita terutama wanita. Penyakit ini menurunkan kualitas hidup dan mematikan. Oleh karenanya membutuhkan pemahaman yang baik dari penderitanya dan penanganan paripurna. Melalui kegiatan pengabdian masyarakat ini, memberikan edukasi berdasarkan hasil penelitian merupakan sarana yang sangat baik dalam meningkatkan pengetahuan masyarakat dan menghilangkan keraguan dalam penggunaan metformin dalam pengobatan kanker payudara.

REFERENSI

Aas, T., Borresen, A-L., Geisler, S. 1996. Specific p53 mutations are associated with denovo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nat med*; 2: 811-814.

Andersson, J., Larsson, L., Kjaer, S. 2005. Worse survival for TP53 (p53) mutated breast cancer patients receiving adjuvant CMF. *Ann Oncol*; 16:743-748.

Di Leo, A., Tanner, M., Desmedt, C. 2007. P-53 gene mutations as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated with doxorubicin or docetaxel in the context of a phase III clinical trial. *Ann Oncol.*; 18. P. 997-1003.

Franciosi, M., Lucisano, G., Lapice, E., Strippoli, G. F. M., Pellegrini, F., Nicolucci, A. 2013. *Plos one*.www.plosone.org, 8(8).

Gandini, S., Puntoni, M., Heckman-Stoddard, B.M., Dunn, B. K., Ford, L., DeCensi, A., Szabo, E. 2014. Metformin and cancer risk and mortality: A systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res (Phila)*.7(9).867-885.

GeislerS, Borresen-Dale AL, Johnsen H. 2003. TP53 gen mutations predict the response to neoadjuvant treatment with 5-fluorouracil and mitomycin in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 9: 5582-5588.

Kemkes RI. 2016. *Stop Kanker*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kesehatan Republik Indonesia.

Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J..C. 2013. *Neoplasia*. Dalam Buku ajar patologi Robbins. Edisi 9, Elsevier Saunders. hlm 155.

Lin, C., Huang, H., Chu, F., Fan, H., Chen, H., Chu, D., Wu, L., Wang, C., Chen, W., Lin, S., Ho. S. 2015. Association between gastroenterological malignancy and diabetes mellitus and anti diabetic therapy: A nationwide, population-based cohort study, *Plos one*.

Mihaylova, M. M and Shaw, R. J. 2012. The AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway coordinates cell growth, autophagy & metabolism, *Nat cell biol*, 13(9). 1016-1023.



Nolte, M.S. and Karam, J. H. 2012. Pancreatic hormones & antidiabetic drugs. In : Katzung, B. Basic and clinical pharmacology. 12 Ed. Mc Graw Hill Lange. p. 757

Owen, M. R., Doran, E., Halestrap, A. P. 2000. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem. J.*, 348. 607-614.

Rangkuti, I.Y; Hasibuan, P.A.Z.Z; Widyawati, T; Siregar, Y. 2019. Metformin inhibits growth of breast cancer cell T47D through Decreasing expression of protein p53, bcl2 and cyclin D. *Medical research and innovation.* 3 (2).

Suherman, S. K dan Nafrialdi. 2011. Insulin dan antidiabetik oral. Dalam : Farmakologi dan terapi. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hlm. 491-492.

Wheaton, W.W., Weinberg, S. E., Hamanaka, R. B., Soberanes, S., Sullivan, L. B., Anso, E., Glasauer, A., Dufour, E., Mutlu, G. M., Budigner, G.R.S., Chandel, N. S. 2014. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *eLife. Elifesciences.org.*

Wibowo, Y.C., Mahanani, M.R., Budiani, D.R., Mudigdo, A., 2015, Metformin inhibits cyclin D1 expression in a p53-deficient colon cancer cell line in vitro, *European Journal of Cancer.* 51 (2). 20.

