



Efek Anti-Kanker Metformin

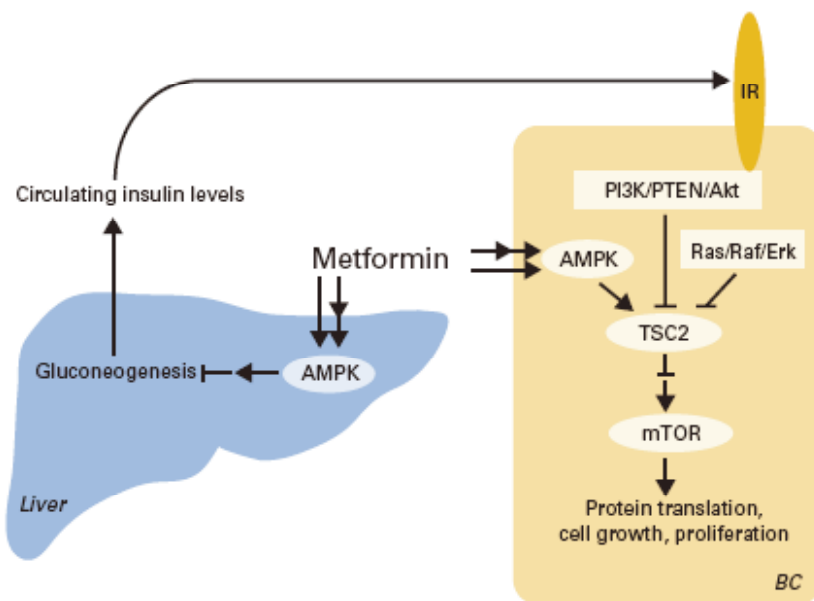
Suatu obat Diabetes Mellitus (DM) tipe 2, metformin, akhir-akhir ini diketahui memiliki efek anti-tumor dari beberapa penelitian pre-klinis. Sebagai terapi DM tipe 2, metformin merupakan obat pilihan pertama bagi seluruh pasien DM menurut *American Diabetes Association*, kecuali dikontraindikasikan. Obat ini ekonomis dan diketahui memiliki beragam efek pleiotropik, salah satunya yang akan dibahas berikut ini adalah sebagai anti-kanker.

- Secara keseluruhan, metformin berpotensi mempengaruhi pertumbuhan sel kanker melalui mekanisme tidak langsung (*insulin-mediated*) maupun secara langsung mempengaruhi proliferasi dan apoptosis sel kanker.

Suatu penelitian pada hewan coba, menunjukkan bahwa metformin dosis rendah menghambat transformasi sel dan secara selektif membunuh *cancer stem cell* pada 4 jenis sel kanker payu-

Complete Response (pCR) yang lebih tinggi dibandingkan pasien DM yang mendapat kemoterapi neoajuan namun tidak mendapat metformin (24 % vs 8%; $p=0,007$). Jika dibandingkan dengan pasien kanker bukan penderita DM tipe 2, pasien DM tipe 2 yang mendapat metformin menunjukkan pCR yang lebih tinggi, namun tidak bermakna secara statistik (24% vs 16%; $p=0,10$). Disimpulkan bahwa pasien kanker payudara yang juga menderita DM tipe 2 dan mendapat terapi metformin + kemoterapi neoajuan akan menghasilkan pCR yang lebih tinggi dibandingkan yang tidak mendapat metformin. Analisa multivarian menunjukkan bahwa pemberian metformin merupakan faktor prediktif independen terhadap pCR (*Odds Ratio* 2,95; 95%CI 1,07 – 8,17, $p=0,04$).

Saat ini sedang direncanakan uji klinis fase III yang menilai efek pemberian metformin pada hasil terapi pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi ajuvan (termasuk rekurensi dan mortalitas). ■ (LHS)



Mekanisme anti-tumor metformin belum diketahui dengan pasti. Beberapa hipotesisnya yaitu

- melalui aktivasi jalur AMP Kinase (AMPK), yang merupakan sensor energi selular dan berpotensi merupakan jalur perkembangan kanker.
- mengurangi resistensi insulin, di mana insulin terlihat merupakan faktor pertumbuhan untuk kanker ataupun menyebabkan perubahan kadar *insulin-like growth factor*, hormon seks, dan *adipokines* yang berkontribusi pada tumorigenesis. Metformin mengurangi kadar insulin sebesar 22% pada wanita hiperinsulinemia non-DM.

dara yang berbeda secara genetik. Kombinasi metformin dengan doxorubicin terlihat membunuh *cancer stem cell* dan *cancer non-stem cell* pada kultur sel, mengurangi massa tumor, dan mencegah kekambuhan pada *xenograft mouse model*.

Suatu uji klinis yang dipublikasikan dalam *Journal of Clinical Oncology*, 2009, menilai ada/tidaknya efek anti-kanker metformin. Uji klinis retrospektif yang melibatkan 2.529 pasien kanker payudara ini mengungkapkan bahwa pemberian metformin + kemoterapi neoajuan secara bermakna menghasilkan *pathological*

REFERENSI :

1. Medicalnewstoday. In Breast Cancer Patients with Diabetes Metformin Increases Pathologic Complete Response Rates. 2008. www.medicalnewstoday.com
2. Jiralerspong. Sao, et al. Metformin and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Diabetic Patients with Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009. 27(20):3297-302
3. Goodwin. Pamela J, et al. Metformin in Breast Cancer: Time for Action. *J Clin Oncol*. 2009. 27:1-3
4. Hirsch. Heather A, et al. Metformin Selectively Targets Cancer Stem Cells, and Acts Together with Chemotherapy to Block Tumor Growth and Prolong Remission. *Cancer Res*. 2009. 69(19):OF1-5