



Metformin dan Aspirin sebagai Terapi Tambahan Kemoterapi Kanker Pankreas

Bianca Jeanne Sadeli

Dokter Internship RSUD Badung Mangusada, Kabupaten Badung, Bali.

ABSTRAK

Kanker pankreas merupakan kanker yang sangat sulit diterapi dan memiliki mortalitas tinggi. Penyebab dan faktor risiko yang belum diketahui secara pasti dan sulitnya diagnosis dini menyebabkan pasien datang pada stadium lanjut. Metformin dan aspirin menunjukkan harapan pada studi pre-klinik sebagai terapi tambahan kemoterapi kanker pankreas, tetapi beberapa uji klinik masih belum mendukung. Oleh karena itu, masih diperlukan studi lanjutan.

Kata kunci: Aspirin, kanker pankreas, metformin

ABSTRACT

Pancreatic cancer is highly difficult to treat and has a high mortality-rate. The causes and risk factors which remain unclear and early diagnosis are difficult, result in patients diagnosed at advanced stage. Pre-clinical studies on metformin and aspirin have shown promising effects as adjuvant therapy, but they are not supported by clinical trials. Further studies are warranted. **Bianca Jeanne. Metformin and Aspirin as Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer**

Keywords: Aspirin, metformin, pancreatic cancer

PENDAHULUAN

Karsinoma pankreas merupakan salah satu jenis kanker dengan tingkat mortalitas paling tinggi. Lebih dari 95% penderitanya meninggal dunia dengan *1-year survival rate* sekitar 29% dan *5 year-survival rate* sebesar 7%. Di Amerika, karsinoma pankreas menduduki peringkat keempat sebagai penyebab kematian akibat kanker, sedangkan di Eropa menduduki peringkat kedelapan.¹

Diagnosis kanker pankreas umumnya pada usia lanjut, rata-rata usia pasien saat didiagnosis adalah 70 tahun. *Median survival* adalah 4-6 bulan setelah diagnosis, juga pada kasus tumor terlokalisasi dan diterapi dengan operasi dan kemoterapi adjuvan.² Rendahnya *survival rate* ini mungkin disebabkan oleh sulitnya deteksi dini akibat gejala klinis yang tidak spesifik. Berbagai pendekatan, baik kemoterapi, operasi, dan radiasi, maupun kombinasi ketiganya tidak menghasilkan penurunan angka kematian karsinoma pankreas yang berarti selama 50 tahun terakhir. Hanya sekitar 15% kasus yang dapat dilakukan operasi pengangkatan tumor.³

Skринing kanker pankreas belum dianjurkan karena faktor risikonya belum jelas. Faktor risiko eksternal kanker pankreas yang jelas diketahui hanyalah merokok. Faktor risiko lain berupa beberapa sindrom kelainan genetik dan riwayat keluarga. Serupa dengan kanker lain, karsinoma duktal pankreas disebabkan oleh mutasi berulang yang melibatkan tiga faktor, yaitu onkogen, *tumor-suppressor gene*, dan *genomic maintenance gene*.³

Metformin telah lama dihubungkan dengan penurunan risiko beberapa kanker seperti prostat, kolon, hepar, pankreas, dan payudara. Pemberian metformin pada pasien diabetes menurunkan risiko kanker pankreas dibandingkan insulin yang sebaliknya meningkatkan risiko kanker pankreas.⁴ Aspirin dosis rendah juga berhubungan dengan penurunan risiko kanker pankreas dan kanker kolorektal. Kombinasi kedua obat ini bekerja sinergis mencegah perburukan kanker pankreas.⁴

Kanker Pankreas

Penyebab kanker pankreas masih belum jelas.

Faktor risiko eksternal yang jelas diketahui hanyalah merokok. Rokok berhubungan dengan 25-29% dari insidens kanker pankreas.³ Faktor risiko lain berupa beberapa sindrom kelainan genetik seperti *hereditary nonpolyposis colorectal*, ataksia-telangiektasi, *Peutz-Jeghers syndrome*, kanker payudara dan ovarium familial, dan *familial atypical multiple mole melanoma*, serta riwayat keluarga pada beberapa ras.³ Serupa dengan kanker lainnya, karsinoma duktal pankreas disebabkan oleh mutasi berulang yang melibatkan tiga faktor, yaitu onkogen, *tumor-suppressor gen*, dan *genomic maintenance gene*.³

Lebih dari 95% pasien kanker pankreas mengalami mutasi dari onkogen *Kirsten Rous sarcoma* (Kras).⁶ Kras sudah dapat dideteksi jauh sebelum diagnosis. Sampel DNA dapat diambil dari serum, feses, cairan pankreas, dan jaringan pankreas.⁷ Studi menunjukkan kemungkinan kanker pankreas mungkin berasal dari sel asinar yang berhubungan dengan mutasi Kras. Sel asinar ini nantinya akan bermutasi menjadi sel duktus dalam proses *acinar to ductal metaplasia* (ADM). Sel



mutasi duktus akan berkembang menjadi *pancreatic intraepithelial neoplasia* (PanIN) yang merupakan lesi mikroskopik prekursor kanker pankreas (<5 mm). Berdasarkan derajat mutasinya, PanIN digolongkan sebagai Panin-1, Panin-2, dan yang paling tinggi derajat mutasinya, Panin-3. Lesi prekursor lain yang lebih jarang dijumpai adalah *intraductal papillary mucinous neoplasm* (IPMN) dan *mucinous cystic neoplasm* (MCN). Lesi-lesi ini selanjutnya berkembang menjadi karsinoma yang invasif. Perubahan PanIN menjadi adenokarsinoma duktus pankreas melalui banyak jalur, yang jika dapat dihentikan, dapat memberi peluang terapi karsinoma pankreas secara molekuler.⁶

Mutasi dan perkembangan onkogen ini juga terjadi bersamaan dengan tersupresinya sejumlah gen supresor tumor, termasuk CDKN2A (juga dikenal sebagai p16), SMAD4 (juga dikenal sebagai DPC4), dan TP53 (juga dikenal sebagai p53).⁸

Inaktivasi p16 ditemukan pada lebih dari 95% kasus kanker pankreas, diikuti p53 yang terletak pada kromosom 17p juga ikut tersupresi. Gen DPC4 (SMAD4) tidak aktif di 55% adenokarsinoma pankreas tahap akhir. Pada beberapa kasus, ditemukan pula inaktivasi gen BRCA2 yang juga sering terganggu pada kanker payudara. Mayoritas kasus karsinoma pankreas memiliki tiga atau lebih mutasi gen supresor tumor.^{5,7} Selain kelainan onkogen dan gen supresor tumor, kanker pankreas, seperti kanker lainnya, juga mengekspresikan *growth factor*, yang dapat berupa *epidermal growth factor receptor* (EGFR), *matrix metalloproteinases*, *cyclooxygenase 2* (COX-2), *hedgehog signaling fibroblast growth factor*, *transforming growth factor beta*, *insulin-like growth factor* (IGF-1), *hepatocyte growth factor*, and *vascular endothelial growth factor* (VEGF).^{5,7}

Aksi Metformin dan Aspirin pada Jalur mTOR dan AMPK

Melalui uji pre-klinik, metformin menghambat perkembangan PanIN menjadi adenokarsinoma duktus pankreas dengan menyerang sel induk kanker dan mTOR. Jalur *The Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) berperan penting dalam karsinoma pankreas, *deregulated* mTOR pada tumor berhubungan dengan prognosis lebih buruk. mTOR berperan dalam ketahanan sel, pertumbuhan,

proliferasi, dan perubahan dari apoptosis. Proses ini disebut dengan autofagi, yang merupakan proses beberapa komponen sel didegradasi demi mempertahankan aktivitas utama sel saat nutrisi terbatas. Autofagi ini diinduksi oleh AMP *activated protein kinase* (AMPK) yang merupakan regulator utama metabolisme sel. Sedangkan mTOR akan menghambat proses autofagi.^{8,9}

Kompleks mTOR terdiri dari 2 kompleks, yaitu *mTOR complex 1* (mTORC1) yang sensitif terhadap *rapamycin* dan *mTOR complex 2* (mTORC2) yang tidak sensitif *rapamycin*.^{8,10} Jika jalur mTOR dapat dihambat, maka sintesis protein dan pertumbuhan sel kanker juga akan terhambat.

Metformin dan aspirin mengganggu mTOR melalui dua mekanisme, yaitu *AMPK-dependent* atau *AMPK-independent*. Metformin dan aspirin juga bersama-sama menstimulasi AMPK. AMPK merupakan regulator utama dari mTORC.⁸ AMPK menghambat mTORC, sehingga sintesis protein dan proliferasi sel dapat dihambat. Metformin mengganggu rantai respiratori mitokondrial *complex I* dan menurunkan sintesis ATP yang kemudian mengaktifasi AMPK. Selain itu, metformin juga dikatakan dapat menghambat mTOR melalui mekanisme *AMPK-independent*.¹⁰ Sedangkan aspirin menghambat defosforilasi dari AMPK yang juga mengaktifasi AMPK.⁴

Aksi Metformin dan Aspirin terhadap Penurunan Ekspresi Anti-apoptosis Mcl-1 dan Bcl-2

Mekanisme metformin dan aspirin dalam apoptosis sel masih belum jelas. Namun, masing-masing obat ini menunjukkan penurunan ekspresi Bcl-2 dan Mcl-1 yang merupakan anti-apoptosis yang dapat menetralkan regulasi normal apoptosis sel melalui pro-apoptosis Bim dan Puma. Kombinasi keduanya menunjukkan efek yang lebih kuat dalam menurunkan protein anti-apoptosis Bcl-2 dan Mcl-1.⁴

Metformin juga memodulasi jalur inflamasi oleh STAT3 dan *nuclear factor kappa B* (NFκB).⁴ Uji pre-klinik menunjukkan STAT3 juga meregulasi protein anti-apoptosis Bcl-2 dan Mcl-1 pada beberapa kanker.⁴ Namun, pada studi efek metformin dan aspirin pada kanker pankreas, penurunan STAT3 tidak

disertai penurunan Bcl-2 dan Mcl-1, yang menunjukkan kerja obat ini pada ekspresi protein anti-apoptosis independen terhadap STAT3.⁴ Hal serupa juga dievaluasi pada tingkat AMPK. Setelah efek AMPK didiadakan, tetap terjadi penurunan tingkat Bcl-2 dan Mcl-1 yang menunjukkan bahwa kerja metformin-aspirin independen terhadap kadar AMPK. Namun, jalur mTOR masih memiliki sedikit pengaruh pada regulasi Bcl-2 dan Mcl-1.⁴

Kombinasi metformin dan aspirin secara sinergis menghancurkan sel kanker pankreas dan menghambat secara signifikan pertumbuhan tumor dengan menginduksi apoptosis melalui penurunan anti-apoptosis Mcl-1 dan Bcl-2, dan peningkatan regulasi dan aktivasi pro-apoptosis protein Bim dan Puma. Hal ini menunjukkan potensi kombinasi dua obat tersebut. Hasil uji pre-klinik memberikan *evidence* rasional dan eksperimental mengenai kombinasi penggunaan metformin dan aspirin dalam pencegahan dan/ atau terapi kanker pankreas.⁴

Efek Metformin dan Aspirin terhadap Mediator Inflamasi

Pada percobaan tikus, pankreatitis akut dan kronik yang merupakan salah satu penyebab inflamasi kronik mempercepat pertumbuhan PanIN dan karsinoma pankreas.⁸ Aktivasi onkogenik Kras sendiri menciptakan lingkungan inflamasi dengan meningkatkan produksi mediator inflamasi, termasuk interleukin (IL)-6, IL-11, TNF-α, dan IL-1α. Mediator inflamasi mengaktifkan STAT3 dan/ atau NFκB secara autokrin atau parakrin demi mempertahankan kelangsungan hidup dan proliferasi sel dengan menjaga lingkungan inflamasi yang baik untuk pertumbuhan tumor.⁸ Inflamasi penting untuk menyediakan faktor-faktor pertumbuhan, faktor untuk kelangsungan hidup, faktor proangiogenik, dan sinyal induktif lainnya.^{8,10}

Selain STAT3 dan NFκB, peningkatan kadar COX-2 juga terlihat pada pasien kanker pankreas dibandingkan subjek sehat. Peningkatan COX-2 terlihat pada 56% sampai 90% dari kasus adenokarsinoma pankreas, dan pada 65% dari kasus PanINs.^{4,8} *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) diharapkan dapat membantu menghambat jalur ini untuk mencegah pertumbuhan kanker lebih lanjut. Sayangnya, efektivitas NSAID seperti



aspirin pada kanker masih inkonsisten.⁸ Penelitian pre-klinik menunjukkan penurunan pertumbuhan tumor secara signifikan dengan menggunakan aspirin, terutama *nitric oxide releasing* NSAID (NO-Aspirin).^{4,8} Namun pada uji klinik, *COX-2 inhibitor celecoxib* yang dikombinasikan dengan kemoterapi tidak

menghasilkan perbaikan yang signifikan.⁶ Meta-analisis menyimpulkan bahwa konsumsi NSAID seperti aspirin tidak menurunkan mortalitas kanker pankreas, konsumsi rutin dosis rendah dapat mengurangi risiko kanker pankreas dan beberapa jenis kanker lainnya.⁸

SIMPULAN

Efektivitas molekuler metformin dan aspirin memberi harapan dalam pengembangan terapi kanker pankreas. Uji klinik fase II saat ini sedang dilakukan untuk melihat apakah kombinasi obat tersebut memiliki potensi sebagai terapi tambahan.

DAFTAR PUSTAKA

1. BMJ best practice. Pancreatic Cancer. 2015.p 4-5.
2. Grapsa D, Saif MW, Syrigos K. Targeted therapies for pancreatic adenocarcinoma: Where do we stand, how far can we go? *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7(10):172-7.
3. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-57
4. Yue W, Zheng X, Lin Y, Yang CS, Xu Q, Carpizo D, et al. Metformin combined with aspirin significantly inhibit pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo by suppressing antiapoptotic proteins Mcl-1 and Bcl-2. *Oncotarget* 2015;6(25):21208-24.
5. Goldstein JB, Shroff RT, Wolff RA, Javle MM. Pancreatic cancer. In: Kantarjian HM, Wolff RA, editors. *The MD Anderson manual of medical oncology.* 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2016.
6. Mohammed A, Janakiram NB, Pant S, Rao CV. Molecular targeted intervention for pancreatic cancer. *Cancers* 2015;7:1499-542
7. Fisher WE, Andersen DK, Windsor JA, Saluja AK, Brunicaudi F. Pancreas. In: Brunicaudi F, et al, editors. *Schwartz's principles of surgery.* 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
8. Yue W, Yang CS, DiPaolaRS, Tan XL. Repurposing of metformin and aspirin by targeting AMPK-mTOR and inflammation for pancreatic cancer prevention and treatment. *Cancer Prev Res.* 2014;7:388-97.
9. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biol.* 2011;13:132-41
10. Iriana S, Ahmed S, Gong J, Annamalai AA, Tuli R, Hendifar AE. Targeting mTOR in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2016; 6:99. doi: 10.3389/fonc.2016.