

## Hubungan Penyakit Diabetes Melitus dan Penggunaan Antidiabetes Terhadap Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara

### *Association Between Diabetes Mellitus and Diabetes Medication use in Breast Cancer Recurrence*

Fitri Wulandari<sup>1</sup>, Kartika Widayati<sup>2</sup>, Fita Rahmawati<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Program Pascasarjana Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Instalasi Kanker Terpadu "Tulip" Rumah Sakit Umum Pendidikan dr.Sardjito, Yogyakarta

<sup>3</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Submitted: 24-07-2019

Revised: 19-09-2019

Accepted: 27-09-2019

Korespondensi : Fita Rahmawati : Email : rahmawati\_f@ugm.ac.id

### ABSTRAK

Kanker payudara merupakan kanker terbanyak dengan prevalensi 43,3% dan angka kematian mencapai 12,9%. Prognosis kanker payudara dapat dipengaruhi oleh penyakit Diabetes Melitus (DM), sehingga upaya pengendalian DM melalui terapi antidiabetes sangat diperlukan, namun terapi antidiabetes juga dilaporkan berhubungan dengan prognosis kanker payudara. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan penyakit diabetes melitus dan penggunaan antidiabetes terhadap kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara. Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif, melibatkan total 176 pasien wanita kanker payudara non metastasis yang mendapatkan kemoterapi, terdiri dari 88 pasien dengan DM dan 88 pasien non DM. Eksposur dalam penelitian adalah penyakit DM dan jenis antidiabetes (terapi berbasis merformin dan non metformin), sedangkan luaran penelitian adalah rekurensi atau kekambuhan kanker payudara. Data penelitian diperoleh dari rekam medik pasien di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Analisis penelitian menggunakan *Chi-square*, metode *Kaplan Meier* serta *Cox-regression* untuk mengetahui *Hazard Ratio* dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyakit DM pada pasien kanker payudara berhubungan dengan meningkatnya resiko rekurensi (HR 2,458 ;95% CI 1,571-3,846, *log rank test* P=0,000), sementara penggunaan jenis antidiabetes (metformin maupun nonmetformin) untuk mengendalikan DM pada pasien kanker payudara tidak berhubungan dengan meningkatnya resiko rekurensi (HR 1,391;95% CI 0,816 – 2,370, *log rank test* P=0,210). Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan pemantauan kadar glukosa darah secara berkala.

Kata kunci: Kanker Payudara; Diabetes; Antidiabetes; Rekurensi

### ABSTRACT

Breast cancer is the cancer with the most prevalence of 43.3% and the mortality rate that reaches 12.9%. The prognosis of breast cancer can be affected by diabetes mellitus (DM), so that efforts to control DM through antidiabetic therapy are very necessary, but antidiabetic therapy is also reported to be associated with the prognosis of breast cancer. The purpose of this study was to determine the relationship of diabetes and antidiabetic use to recurrence in breast cancer patients. This study used a retrospective cohort design, involving 176 female non-metastatic breast cancer patients who received chemotherapy, consisting of 88 patients with DM and 88 non-DM patients. The exposures in the study were diabetes mellitus and the types of antidiabetic drugs (metformin and non metformin based therapy), while the study output was the recurrence of breast cancer. The research data was obtained from the patient's medical records at RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Research analysis used Chi-square, Kaplan Meier method and Cox-regression to estimate Hazard Ratio with 95% confidence interval. The results showed DM in breast cancer patients was associated with increased the risk of recurrence (HR 2,458; 95% CI 1,571-3,846, *log rank test* P=0,000), while the use of antidiabetic types (metformin and nonmetformin) to control DM in breast cancer patients was not associated with the risk of recurrence (HR 1.391; 95% CI 0.816 - 2.370, *log rank test* P=0.210). Further research is warranted by monitoring blood glucose levels regularly.

Keywords: Breast Cancer; Diabetes; Antidiabetic; Recurrence

### PENDAHULUAN

Di Indonesia, kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan

persentase kasus tertinggi, sebesar 43,3%, dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%. Data dari Kemenkes RI tahun

2015 menyebutkan bahwa Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi untuk kanker payudara, yaitu sebesar 2,4%<sup>1</sup>. Diabetes melitus (DM) adalah kondisi kronik yang umumnya memiliki karakteristik hiperglikemia, resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Berdasarkan data WHO, Indonesia diprediksi mengalami peningkatan jumlah penyandang DM dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030<sup>2</sup>. Sebanyak 8-18% pasien kanker memiliki penyakit DM, dimana diabetes dapat meningkatkan progresi kanker payudara<sup>3</sup>. Hal ini berhubungan dengan efek fisiologi hiperglikemia atau hiperinsulinemia pada pasien DM yang akan berdampak pada progresi sel tumor, salah satunya melalui jalur *insulin/insulin-like growth receptor-1* (IGF-1R)<sup>4</sup>. DM dapat meningkatkan resiko kekambuhan hingga 2,5 kali lebih cepat pada pasien kanker payudara<sup>5</sup>. Oleh karena itu, upaya untuk pengendalian DM diperlukan untuk memperbaiki prognosis kanker payudara.

Terapi antidiabetes dilaporkan memiliki hubungan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara pada beberapa studi. Pasien kanker payudara yang mengonsumsi metformin memiliki angka *overall survival* (OS), *cancer spesific survival* (CSS) dan *disease free survival* (DFS) yang secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan pasien kanker payudara yang mengonsumsi selain metformin<sup>6-9</sup>, sedangkan penggunaan sulfonilurea dan insulin berhubungan dengan terjadinya rekurensi (HR=1.94;95% CI 1.08–3.48) dibandingkan dengan penggunaan metformin<sup>3</sup>. Insulin dan sulfonilurea dapat meningkatkan resiko rekurensi melalui stimulasi aktivitas IGF-1R yang akan mengaktifasi *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) sehingga memicu pertumbuhan dan proliferasi sel kanker, sedangkan metformin mampu menurunkan tingkat ikatan insulin dan IGF-1R di sirkulasi, sehingga akan meningkatkan prognosis kanker<sup>10-12</sup>. Studi mengenai penyakit DM sekaligus penggunaan jenis terapi antidiabetes terhadap prognosis kanker sangat jarang dilakukan di Indonesia serta masih terbatas pada analisis

epidemiologi dan laboratoris<sup>12,13</sup>. Belum terdapat data penelitian analisis *survival* terkait hubungan penyakit DM dan jenis penggunaan antidiabetes terhadap prognosis kanker payudara. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan penyakit DM dan penggunaan jenis antidiabetes terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara.

## METODE

### Rancangan dan Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif. Populasi pasien kanker payudara di peroleh dari instalasi kanker terpadu “Tulip” RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan sumber data melalui rekam medis pasien tahun 2015 – 2018. Jumlah minimal subjek penelitian yang dilibatkan berdasarkan perhitungan besaran sampel adalah 88 pasien untuk setiap kelompok, dengan kriteria inklusi wanita kanker payudara berusia  $\geq 18$  tahun dengan stadium kanker non metastase (I, II, III) dan mendapatkan kemoterapi berbasis taxan dan atau antrasiklin. Analisis pengaruh penyakit DM terhadap rekurensi dilakukan dengan melibatkan 2 kelompok subjek penelitian dengan total 176 pasien, terdiri dari 88 pasien kanker payudara dengan DM dan 88 pasien kanker payudara non DM. Pada analisis yang terpisah, dilakukan evaluasi pengaruh jenis antidiabetes terhadap rekurensi dengan melibatkan 88 pasien kanker payudara yang terdiagnosis DM dan mendapatkan terapi antidiabetes berbasis metformin dan non metformin (insulin dan sulfonilurea). Rekurensi dinilai sebagai kekambuhan kembali kanker payudara, termasuk rekurensi lokal, regional atau sistemik/jauh terhitung sejak pasien pertama kali terdiagnosis kanker payudara. Pasien akan di eksklusi dari penelitian jika memiliki kanker di 2 area tubuh yang berbeda atau menderita lebih dari 1 kanker.

### Pengumpulan Data

Pada penelitian ini dilakukan pengambilan sampel menggunakan teknik

Tabel I. Gambaran Karakteristik Pasien Kanker Payudara

Variabel	Total Jumlah Subjek N=176	Rekurensi		P-value
		Ya N (%)	Tidak N (%)	
<b>Usia</b>				
<50 tahun	47 (26,7)	23 (26,1)	24 (27,3)	0,856
≥50 tahun	129 (73,3)	65 (73,9)	64 (72,7)	
<b>BMI</b>				
Obesitas	20 (11,4)	8 (9,1)	12 (13,6)	0,342
Non obesitas	156 (88,6)	80 (90,9)	76 (86,4)	
<b>Stadium Kanker</b>				
Stadium II	45 (26,5)	18 (20,5)	27 (30,7)	0,120
Stadium III	131 (74,4)	70 (79,5)	61 (69,3)	
<b>Tipe Molekuler Kanker Payudara</b>				
Hormon reseptor positif	95 (54)	45 (51,1)	50 (56,8)	0,317
HER2 positif	25 (14,2)	16 (18,2)	9 (10,2)	
Triple negatif	56 (31,8)	27 (30,7)	29 (33)	
<b>Jenis Kemoterapi</b>				
Antrasiklin	113 (64,2)	55 (62,5)	58 (65,9)	0,637
Non antrasiklin	63 (35,8)	33 (37,5)	30 (34,1)	

*purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel secara sengaja sesuai dengan persyaratan sampel yang diperlukan. Pasien yang memasuki kriteria inklusi dimasukkan ke dalam sampel penelitian. Data demografi, diagnosis DM, obat antidiabetes yang digunakan, status dan durasi rekurensi pasien diperoleh dari rekam medis.

#### Analisis Statistik

Metode *Chi square*, *Kaplan meier* dan *Cox proporsional hazard regression* digunakan untuk menganalisis hubungan penyakit DM dan penggunaan jenis antidiabetes terhadap resiko rekurensi pada pasien kanker payudara. Estimasi *hazard ratio* (HR) dengan 95% confidence interval (CI) dilakukan untuk meminimalkan potensial faktor pengganggu. Analisis *Chi-Square* digunakan untuk mengevaluasi hubungan faktor-faktor lain yang mungkin berpengaruh terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara. Seluruh analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program statistik terkomputerisasi. Hasil analisis dikatakan bermakna jika  $P < 0,05$ .

#### HASIL DAN PEMBAHASAN Karakteristik Subjek Penelitian

Gambaran karakteristik pasien kanker payudara sebagai subjek penelitian meliputi usia, *Body Mass Index* (BMI), stadium kanker, subtype molekuler kanker payudara dan jenis kemoterapi yang merupakan faktor resiko atau prognostik penting pada kanker payudara<sup>14</sup>. Data karakteristik pasien kanker payudara secara detail dijelaskan pada Tabel I.

BMI non obesitas (88,6%). Pasien wanita pasca menopause (≥50 tahun) dan BMI yang besar akan mengalami peningkatan lemak pada jaringan adiposa, yang akan meningkatkan produksi hormon estrogen. Banyaknya estrogen dalam tubuh beresiko meningkatkan progresivitas sel kanker sehingga dapat menyebabkan terjadinya rekurensi yang lebih cepat<sup>15-17</sup>. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk menyatakan bahwa wanita kanker payudara ≥50 tahun memiliki faktor resiko prognosis yang buruk dibandingkan dengan pasien kanker payudara usia muda (HR 2,77; 95%CI, 2.62-2.94;  $p < 0.001$ )<sup>16</sup>. Dalam penelitian ini, faktor usia ( $p = 0,856$ ) tidak berhubungan

terhadap kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Kaplan dkk bahwa usia (OR 1,01 95% CI 0,98-1,042) dan status menopause (OR 0,56, 95% CI, 0,26-1,22) baik pada pasien kanker payudara dengan DM dan non DM tidak berhubungan dengan kejadian rekurensi ( $p>0,05$ )<sup>18</sup>.

BMI juga sering dikaitkan dengan progresi kanker payudara, dimana pasien *overweight* atau obesitas memiliki resiko lebih tinggi terkena kanker payudara dibandingkan pasien dengan BMI normal karena tingginya kadar lemak akan meningkatkan jumlah esterogen tubuh<sup>17,19</sup>, namun BMI normal dengan lemak tubuh yang tinggi juga dapat mempengaruhi prognosis pasien kanker payudara. Sebuah penelitian dari Iyengar dkk, menyatakan bahwa pasien kanker payudara dengan BMI normal yang memiliki kadar total lemak tubuh tinggi beresiko terhadap peningkatan kecepatan progresivitas kanker payudara (HR 1,89; 95% CI, 1.21-2.95), karenanya BMI tidak dapat digunakan sebagai indikator perhitungan lemak tubuh sebab hanya didasarkan pada berat dan tinggi badan<sup>20</sup>. Dalam penelitian ini, faktor BMI ( $p=0,342$ ) tidak berhubungan terhadap kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara.

Sebanyak 74,4% pasien kanker payudara dalam penelitian terdiagnosis stadium III. Keterlambatan pasien kanker payudara dalam pemeriksaan pertama kali ke pelayanan kesehatan menyebabkan peningkatan sekitar 60-70% jumlah kasus baru kanker payudara dengan diagnosa stadium lanjut yang dapat menyebabkan menurunnya prognosis kanker dan meningkatnya angka mortalitas<sup>21</sup>. Subtipe molekuler kanker payudara berkaitan dengan progresi kanker payudara karena memiliki karakteristik proliferasi yang berbeda<sup>22</sup>. Pada penelitian ini jenis kanker payudara hormon reseptor positif menduduki prevalensi tertinggi yaitu 54%, sesuai dengan penelitian oleh Fallahpour dkk dimana hormon reseptor positif merupakan

subtipe paling banyak terdiagnosis dengan prognosis yang paling baik<sup>22,23</sup>. Dalam penelitian ini stadium kanker ( $p=0,120$ ) dan tipe molekuler kanker payudara ( $p=0,317$ ) tidak berpengaruh terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara. Hal ini sejalan pada penelitian yang dilakukan oleh Kaplan dkk bahwa tipe molekuler kanker khususnya hormon reseptor positif tidak berpengaruh terhadap kejadian rekurensi kanker payudara (OR 0,78 95% CI 0,44-1,41,  $p>0,05$ )<sup>18</sup>.

Antrasiklin dan taxan merupakan jenis golongan kemoterapi neoadjuvan atau adjuvan yang biasa digunakan pada pasien kanker payudara baik stadium dini ataupun stadium lanjut<sup>24</sup>. Jenis kemoterapi yang paling banyak digunakan pada penelitian ini yaitu kemoterapi berbasis antrasiklin dengan presentasi 64,2%. Penggunaan kombinasi sekuel antara antrasiklin dan taxan sering digunakan pada terapi kanker payudara untuk mengurangi resiko terjadinya rekurensi dengan standar penggunaan regimen antrasiklin diikuti dengan taxan<sup>25</sup>. Penambahan taxan pada regimen yang mengandung antrasiklin kemoterapi dapat menurunkan resiko kekambuhan hingga 35%<sup>26</sup>. Pada penelitian ini jenis kemoterapi tidak berhubungan dengan terjadinya rekurensi pada pasien kanker payudara ( $p=0,637$ ). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Ntellas dkk bahwa penggunaan kombinasi kemoterapi antrasiklin dan taxan versus taxan dan siklofosfamid tidak menunjukkan hasil yang signifikan pada rekurensi pasien kanker payudara (HR 1,11; 95% CI, 0,95-1,30;  $p=0,18$ )<sup>27</sup>.

Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel I. karakteristik pasien meliputi usia, BMI, stadium, subtipe molekuler kanker payudara dan jenis kemoterapi tidak berhubungan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara ( $P>0,05$ ). Dengan demikian faktor resiko ini tidak menjadi faktor pengganggu terhadap terjadinya rekurensi pada pasien kanker payudara.

Tabel II. Proporsi Kejadian Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara berdasarkan Status Penyakit Diabetes Melitus

Kelompok Pasien berdasarkan Status Penyakit	Jumlah Subjek (%)	Rekurensi			
		Ya (%)	Tidak (%)	P-Value	OR (95% CI)
Diabetes	88 (50)	59 (67)	29 (33)	0,000	4,139 (2,208 - 7,761)
Non Diabetes	88 (50)	29 (33)	59 (67)		

Tabel III.. Estimasi Waktu Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara berdasarkan Status Penyakit Diabetes Melitus

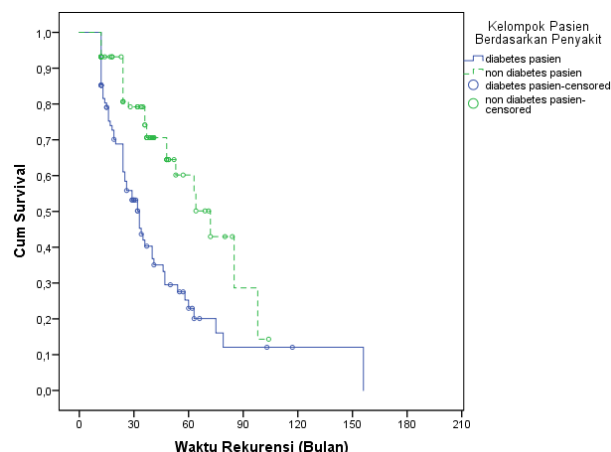
Kelompok Pasien berdasarkan Status Penyakit	Estimasi Waktu Rekurensi		
	Median Survival Time (bulan)	Long Rank P-Value	HR (95% CI)
Diabetes	33±4	0,000	2,458 (1,571-3,846)

### Hubungan Penyakit Diabetes terhadap Rekurensi Pasien Kanker Payudara

Rekurensi pada kelompok pasien kanker payudara dengan DM terjadi sebanyak 67%, sementara rekurensi pada pasien kanker payudara tanpa DM terjadi sebanyak 33%. Berdasarkan Tabel II. dapat disimpulkan bahwa pasien kanker payudara dengan penyakit DM memiliki resiko rekurensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kanker payudara non DM (OR 4,139; 95% CI 2,208-7,761,  $P=0,000$ ). Penyakit DM sering kali dikaitkan dengan kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara. Hal ini berkaitan dengan kondisi hiperglikemia pada DM yang dapat meningkatkan terjadinya proses inflamasi melalui peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan menginduksi terjadinya hiperinsulinemia sehingga meningkatkan aktivitas IGF-1R yang dapat menstimulasi proliferasi sel kanker<sup>4,28</sup>. Kejadian rekurensi yang meningkat pada pasien kanker payudara dengan DM, sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kaplan dkk, bahwa penyakit DM dapat meningkatkan kejadian rekurensi dibandingkan pasien kanker payudara non DM (OR 2,21; 95% CI 1,23-3,96)<sup>18</sup>.

Selain menyebabkan kejadian rekurensi yang lebih besar pada pasien kanker payudara, penyakit DM juga berhubungan

dengan waktu terjadinya rekurensi yang berkaitan dengan progresivitas kanker. Berdasarkan Tabel III sebanyak 50% pasien kanker payudara dengan DM telah mengalami rekurensi dalam waktu 33±4 bulan, sementara 50% pasien kanker payudara non DM mengalami waktu rekurensi dalam waktu 72±7 bulan, sehingga penyakit DM secara signifikan dapat menyebabkan terjadinya resiko rekurensi yang lebih cepat pada pasien kanker payudara (HR 2,458; 95% CI 1,571-3,846, *log rank test*  $P=0,000$ ). Melalui kurva *Kaplan Meier* pada Gambar 1. terlihat pula bahwa kedua garis survival tidak saling berpotongan, yang berarti perbandingan kecepatan kejadian rekurensi antara kelompok pasien kanker payudara dengan penyakit DM dan kelompok pasien kanker payudara non DM adalah proporsional atau memenuhi hazard<sup>29</sup>. Hubungan penyakit DM yang signifikan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara dalam penelitian ini, sejalan dengan sebuah penelitian meta analisis yang melibatkan 48.315 wanita kanker payudara, bahwa kondisi DM dapat meningkatkan rekurensi yang lebih cepat (HR 1,28; 95% CI 1,09-1,50), tidak hanya rekurensi bahkan kondisi DM juga dapat meningkatkan mortalitas pada pasien kanker payudara (HR 1,51 95% CI 1,34- 1,70)<sup>5</sup>. Sebuah penelitian kohort juga membuktikan hasil yang sama



Gambar I. Hubungan Penyakit DM terhadap Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara

bahwa penyakit DM pada wanita kanker payudara dapat meningkatkan angka rekurensi lebih cepat dibandingkan dengan pasien kanker payudara non DM (HR 1,51; 95% CI, 1,09-2,25)<sup>3</sup>. Berdasarkan hasil penelitian, penyakit DM dapat menjadi faktor prognostik independen pada pasien kanker payudara<sup>18</sup>. Selain karena adanya resiko hiperinsulinemia yang memiliki efek mitogenik pada sel kanker payudara, menurut Peairs dkk, terdapat tiga hal yang dapat memperantarai hal tersebut yaitu karena kanker payudara dapat muncul atau kambuh pada pasien yang mengalami penyakit kronis, adanya kemungkinan efek toksisitas akibat kemoterapi dan kemungkinan terapi diabetes yang kurang memadai<sup>30</sup>. Oleh karena itu, penting untuk dilakukan evaluasi penggunaan antidiabetes terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara dengan DM.

#### Hubungan Penggunaan Antidiabetes terhadap Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara dengan DM

Analisis penggunaan antidiabetes terhadap rekurensi dilakukan pada pasien kanker payudara dengan DM. Dari 88 pasien kanker payudara dengan DM, sebanyak 60,2% pasien yang menggunakan terapi non metformin dan 39,8% pasien menggunakan terapi berbasis metformin. Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel IV. rekurensi pada kelompok pasien kanker payudara yang menggunakan antidiabetes non metformin terjadi sebanyak 69,8%, sementara rekurensi

pada pasien kanker payudara yang menggunakan metformin terjadi sebanyak 62,9%, namun penggunaan jenis antidiabetes yang berbasis metformin maupun non metformin tidak berhubungan terhadap resiko terjadinya rekurensi (OR 1,366; 95% CI 0,554 – 3,369,  $P=0,497$ ). Pada penelitian ini, walaupun penggunaan antidiabetes tidak berpengaruh secara signifikan terhadap rekurensi, penggunaan metformin sering dikaitkan dengan penurunan progresivitas kanker payudara karena secara teoritis metformin memiliki aktivitas sebagai antikanker yang bertindak langsung pada sel kanker melalui jalur *Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase* (AMPK) sehingga menghambat sinyal aktivasi *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) yang merupakan faktor terjadinya pertumbuhan dan proliferasi sel kanker, serta bertindak melalui pengurangan insulin dalam darah yang menyebabkan berkurangnya aktivasi insulin/reseptor IGF-1 pada sel tumor sehingga dapat menurunkan stimulasi mitogenik proliferasi sel, pembentukan tumor, dan metastasis<sup>3,5,31,32</sup>.

Berdasarkan hasil analisis menggunakan metode *Kaplan Meier* pada Tabel V sebanyak 50% pasien yang menggunakan antidiabetes non metformin telah mengalami rekurensi dalam waktu 25±5 bulan, sementara 50% pasien kanker payudara non DM mengalami waktu rekurensi dalam waktu 34±3 bulan, walaupun demikian

**Tabel IV. Proporsi Kejadian Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara berdasarkan Penggunaan Jenis Antidiabetes**

Kelompok Pasien berdasarkan Jenis Antidiabetes	Jumlah Subjek (%)	Rekurensi			
		Ya (%)	Tidak (%)	P-Value	OR (95% CI)
Metformin	35 (40)	22 (62,9)	13 (37,1)	0,497	1,366 (0,554 – 3,369)
Non Metformin	53 (60)	37 (69,8)	16 (30,2)		

**Tabel V. Estimasi Waktu Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara berdasarkan Penggunaan Antidiabetes**

Kelompok Pasien berdasarkan Antidiabetes	Estimasi Waktu Rekurensi		
	Median Survival Time (bulan)	Long Rank P-Value	HR (95% CI)
Metformin	34±3	0,210	1,391
Non Metformin	25±5		(0,816 – 2,370)

penggunaan jenis antidiabetes berbasis metformin maupun non metformin untuk mengendalikan DM tidak berhubungan dengan resiko terjadinya rekurensi yang lebih cepat (HR 1,391; 95% CI 0,816 – 2,370, *log rank test*  $P=0,210$ ). Penggunaan jenis antidiabetes untuk mengendalikan DM yang tidak berhubungan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara, juga dipaparkan pada beberapa penelitian sebelumnya. Sejalan dengan penelitian Oppong dkk, berdasarkan hasil identifikasi selama 87 bulan dari 313 pasien kanker payudara dengan DM, penggunaan metformin tidak berhubungan dengan resiko rekurensi pada pasien kanker payudara (*log rank test*  $P=0,61$ )<sup>31</sup>. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan metformin terhadap peningkatan angka ketahanan hidup pasien (HR 0,97; 95% CI 0,92-1,02)<sup>32</sup>. Hal ini dapat dimungkinkan karena mekanisme metformin sebagai antikanker yang bersifat predominant terhadap jenis kanker tertentu yang diderita pasien<sup>33</sup>, dimana metformin dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker yang telah resisten terhadap terapi transtuzumab pada kanker payudara HER2 positif<sup>34</sup>, serta memiliki efek minimal terhadap penghambatan proliferasi sel kanker dan induksi apoptosis pada kanker payudara tipe triple negatif<sup>35</sup>.

Penelitian lain menyebutkan bahwa metformin dapat menurunkan angka kematian hingga 48% pada kanker payudara jenis HER2 positif<sup>36</sup>.

Keterbatasan penelitian ini adalah terdapat beberapa variabel yang belum dikendalikan seperti pengaruh intensitas dosis kemoterapi yaitu kesesuaian siklus dan ketepatan waktu kemoterapi serta kadar glukosa darah pasien yang dimungkinkan dapat mempengaruhi prognosis kanker payudara.

## KESIMPULAN

Penyakit DM berhubungan dengan resiko terjadinya rekurensi pada pasien kanker payudara (HR 2,458 ;95% CI 1,571-3,846, *log rank test*  $P=0,000$ ). Penggunaan jenis antidiabetes baik golongan metformin ataupun non metformin untuk mengendalikan DM pada pasien kanker payudara tidak berhubungan terhadap resiko kejadian rekurensi (HR 1,391;95% CI 0,816 – 2,370, *log rank test*  $P=0,210$ ). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui apakah terdapat mekanisme antikanker dari metformin yang lebih dominan pada subtipe molekuler kanker payudara tertentu.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah memberikan

dana dan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sebagai tempat penelitian. Seluruh penulis tidak memiliki konflik interest terhadap instansi yang terlibat dalam penelitian.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Stop Kanker. 2015.
2. Kemenkes RI. Infodatin - Hari Diabetes Sedunia. 2018.
3. Calip GS, Yu O, Hoskins KF, Boudreau DM. Associations between diabetes medication use and risk of second breast cancer events and mortality. *Cancer Causes Control*. 2015;26(8):1065-1077.
4. Bronsveld HK, Jensen V, Vahl P, et al., Diabetes and Breast Cancer Subtypes. Ahmad A, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(1):1-16.
5. Zhao X-B, Ren G-S. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5602.
6. Besic N, Satej N, Ratosa I, et al., Long-term use of metformin and the molecular subtype in invasive breast carcinoma patients – a retrospective study of clinical and tumor characteristics. *BMC Cancer*. 2014;14(1).
7. Kim HJ, Kwon H, Lee JW, et al., Metformin increases survival in hormone receptor-positive, HER2-positive breast cancer patients with diabetes. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1).
8. Chen L, Chubak J, Boudreau DM, Barlow WE, Weiss NS, Li CI. Diabetes Treatments and Risks of Adverse Breast Cancer Outcomes among Early-Stage Breast Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis. *Cancer Res*. 2017;77(21):6033-6041.
9. Sonnenblick A, Agbor-Tarh D, Bradbury I, et al., Impact of Diabetes, Insulin, and Metformin Use on the Outcome of Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Primary Breast Cancer: Analysis From the ALTTO Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1421-1429.
10. Park HK. Metformin and Cancer in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2013;37(2):113.
11. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kazazis C. Metformin and Cancer. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(4):228-235.
12. Yudhani RD. Epidemiological and Experimental Studies: The Role of Metformin on Colorectal Cancer. *Indones J Clin Pharm*. 2016;5(4):258-268.
13. Jayalie VF, William A, Irawan C. Peran Metformin sebagai Inhibitor Jaras Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R), Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), dan. *Contin Prof Dev*. 2016;43(6):6.
14. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *Oncol Breast Cancer*. 2004;9:606-616.
15. Amandito R, Viryawan C, Santoso F, Gautami W, Panigoro SS. The Characteristics of Breast Cancer Patients in “Dharmais” Hospital National Cancer Center Jakarta Based on Occupational and Environmental Status. *Indones J Cancer*. 2014;7:2:53-59.
16. Chen H, Zhou M, Tian W, Meng K, He H. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. Coleman WB, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0165409.
17. Munsell MF, Sprague BL, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body Mass Index and Breast Cancer Risk According to Postmenopausal Estrogen-Progestin Use and Hormone Receptor Status. *Epidemiol Rev Oxf Univ Press*. 2014;36:114-136.
18. Kaplan MA, Pekkoley Z, Kucukoner M, et al., Type 2 diabetes mellitus and prognosis in early stage breast cancer women. *Med Oncol*. 2012;29(3):1576-1580.
19. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast



- cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11220.
20. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, *et al.*, Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index. *JAMA Onkol*. 2019:E1-E9.
  21. Dyanti GAR, Suariyani NLP. Faktor-faktor Keterlambatan Penderita Kanker Payudara dalam Melakukan Pemeriksaan Awal ke Pelayanan Kesehatan. *J Kesehatan Masy*. 2016;11(2):276.
  22. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open*. 2017;5(3):E734-E739.
  23. Abubakar M, Sung H, Bcr D, *et al.*, Breast cancer risk factors, survival and recurrence, and tumor molecular subtype: analysis of 3012 women from an indigenous Asian population. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1).
  24. Andreopoulou E, Sparano JA. Chemotherapy in Patients with Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer: An Overview. *Curr Breast Cancer Rep Springer*. 2013;5(1):42-50.
  25. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'connell D, Goodwin A. Sequencing of Anthracyclines and Taxanes in Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(2):1-4.
  26. Burstein HJ. Adjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer. Hayes DF, Vora SR, eds. 2018.
  27. Ntellas P, Spathas N, Agelaki S, Zintzaras E, Saloustros E. Taxane & cyclophosphamide vs anthracycline & taxane-based chemotherapy as adjuvant treatment for breast cancer: a pooled analysis of randomized controlled trials by the Hellenic Academy of Oncology. *Oncotarget*. 2019;10(11).
  28. Ferroni P, Riondino S, Buonomo O, Palmirotta R, Guadagni F, Roselli M. Type 2 Diabetes and Breast Cancer: The Interplay between Impaired Glucose Metabolism and Oxidant Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1-10.
  29. Kishore J, Goel M, Khanna P. Understanding Survival Analysis: Kaplan-Meier Estimate. *Int J Ayurveda Res*. 2010;1(4):274.
  30. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, *et al.*, Diabetes Mellitus and Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):40-46.
  31. Oppong BA, Pharmed LA, Oskar S, *et al.*, The effect of metformin on breast cancer outcomes in patients with type 2 diabetes. *Cancer Med*. 2014;3(4):1025-1034.
  32. Lega IC, Austin PC, Gruneir A, Goodwin PJ, Rochon PA, Lipscombe LL. Association Between Metformin Therapy and Mortality After Breast Cancer: A population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3018-3026.
  33. Dowling RJO, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol*. 2012;48(3):R31-R43.
  34. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, Yang X, Lind SE, Thor AD. Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions. *Cell Cycle*. 2011;10(17):2959-2966.
  35. Bayraktar S, Hernandez-Aya LF, Lei X, *et al.*, Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer*. 2012;118(5):1202-1211.
  36. He X, Esteva FJ, Ensor J, Hortobagyi GN, Lee M-H, Yeung S-CJ. Metformin and thiazolidinediones are associated with improved breast cancer-specific survival of diabetic women with HER2+ breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1771-1780.