

Pengaruh Periode Penggunaan Tamoxifen Terhadap Kejadian Endometriosis Pada Penderita Kanker Payudara

Marshal Agreno, Noer Faisal Darmi, Jufriady Ismy,
Ferry Erdani, Imam Hidayat

Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

Abstrak

Pendahuluan: Tamoxifen (selective estrogen receptor modulator) merupakan standar terapi hormonal pada wanita penderita kanker payudara dengan reseptor estrogen positif. Penggunaan regimen ini terbukti mengurangi kejadian relaps lokal, kolateral atau pada area tubuh yang jauh serta menurunkan mortalitas kanker payudara. Salah satu efek tamoxifen adalah menginduksi terjadinya proliferasi endometrium, sehingga dapat menimbulkan berbagai kelainan pada jaringan endometrium.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif katagorik tidak berpasangan dengan desain single cohort (internal comparison group) secara retrospektif. Seluruh penderita kanker payudara di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh sejak tahun 2017 – 2019 dilibatkan pada penelitian ini. Evaluasi terhadap kejadian endometriosis dilakukan berdasarkan durasi penggunaan tamoxifen menggunakan Uji Mann Whitney U test.

Hasil: Sebanyak 114 pasien (46,15%) dilaporkan mengalami endometriosis dari total 247 pasien kanker payudara yang menggunakan tamoxifen dengan rata-rata usia 49 tahun. Sebagian besar penderita terdiagnosis sebagai kanker payudara stadium IIIB dengan jenis ductal cell carcinoma. Sebanyak 111 orang (97,37%) mengalami endometriosis setelah penggunaan tamoxifen selama 30 – 36 bulan dan 3 (2,63%) sisanya setelah 24 – 29 bulan. Durasi penggunaan rata – rata tamoxifen yang berkaitan dengan kejadian endometriosis adalah 34 bulan ($p < 0,001$).

Kesimpulan: Penggunaan tamoxifen jangka panjang pada pasien kanker payudara meningkatkan risiko kejadian endometriosis

Kata kunci: Endometriosis, Tamoxifen, Kanker payudara

The Effect of The Period of Tamoxifen Use on The Event of Endometriosis In Breast Cancer Patients

Marshal Agreno, Noer Faisal Darmi, Jufriady Ismy,
Ferry Erdani, Imam Hidayat

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Syiah Kuala University, Banda Aceh

Abstract

Introduction: Tamoxifen (selective estrogen receptor) is the standard hormonal therapy in women with breast cancer with positive estrogen receptor. The use of this regimen proved to reduce the incidence of relapse at local, collateral, or distant body area, and also decrease breast cancer mortality. One of the effects of tamoxifen is to induce endometrial proliferation, cause various abnormalities in endometrial tissue.

Method: This study is an unpaired categorical comparative analytic study with a retrospective single cohort (internal comparison group) design. All breast cancer patients at dr. Zainoel Abidin Banda Aceh from 2017 - 2019 was involved in this research. Evaluation of the incidence of endometriosis was carried out based on the duration of tamoxifen using the Mann-Whitney U test. This study is an unpaired categorical comparative analytic study with a retrospective single cohort (internal comparison group) design. All breast cancer patients at dr. Zainoel Abidin Banda Aceh from 2017 - 2019 was involved in this research. Evaluation of the incidence of endometriosis was carried out based on the duration of tamoxifen using the Mann-Whitney U test.

Result: A total of 114 patients (46.15%) out of a total of 247 breast cancer patients using tamoxifen reported experiencing endometriosis with a mean age of 49 years old. Most of the patients diagnosed with stage IIIB breast cancer of ductal cell carcinoma. A total of 111 people (97.37%) experienced endometriosis after taking tamoxifen for 30-36 months and the remaining 3 (2.63%) after 24-29 months. The mean duration of tamoxifen use associated with endometriosis was 34 months ($p < 0.001$).

Conclusion: Long-term use of tamoxifen in breast cancer patients increases the risk of endometriosis

Keywords: Endometriosis, Tamoxifen, Breast cancer

Pendahuluan

Kanker payudara (*Carsinoma mammae*) merupakan suatu keganasan pada jaringan payudara yang menjadi diagnosis keganasan terbanyak pada wanita di seluruh dunia.¹ Umumnya kanker payudara terjadi pada rentang usia 40 hingga 50 tahun. Diperkirakan sebanyak 2.088.849 kasus baru yang terjadi selama tahun 2018 dengan persentase 11,6% dari seluruh kanker kasus baru.²

Estimasi *International Agency for Research on Cancer*, pada tahun 2020 terdapat 1,15 juta kasus payudara dengan 411.000 kematian. Sebanyak 70% kasus baru dan 55% kematian diprediksi terjadi di negara berkembang. Badan kesehatan dunia *World Health Organization* (WHO) melalui studi *Global Cancer Observatory* (Globocan) pada tahun 2018 melaporkan persentase kasus baru

kanker payudara di Indonesia adalah sebesar 30,9% dari seluruh kanker lain yang terjadi pada wanita. Dalam kurun waktu 5 tahun terakhir terdapat 160.653 kasus kanker payudara di Indonesia.³

Tatalaksana kanker payudara yang utama adalah prosedur pembedahan dengan atau tanpa kemoterapi atau radioterapi, dilanjutkan dengan terapi hormonal pada penderita yang menunjukkan reseptor hormonal positif. Tamoxifen digunakan secara luas sebagai standar terapi hormonal pada wanita penderita kanker payudara dengan reseptor estrogen positif yang telah terbukti meningkatkan ketahanan bebas penyakit (*disease free survival*) dan ketahanan hidup secara keseluruhan melalui efek antagonis estrogen pada jaringan payudara.^{4,5}

Sejak disetujui pada tahun 1998, tamoxifen telah secara masif digunakan mo-

dalitas tatalaksana kanker payudara reseptor estrogen positif. Pemberian tamoxifen bermanfaat untuk mengurangi risiko berulang sebanyak 40% - 50% pada wanita post-menopause dan 30% - 50% pada wanita pre-menopause. Tamoxifen merupakan selective estrogen receptor modulator yang bekerja secara kompetitif pada reseptor protein estrogen. Pada 75% hingga 80% kasus kanker payudara reseptor estrogen positif, pemberian tamoxifen dalam kurun waktu 5 tahun secara signifikan mengurangi kejadian relaps lokal, kolateral atau pada area tubuh yang jauh serta menurunkan 15 tahun mortalitas kanker payudara.⁶

Berlawanan dengan efeknya pada jaringan payudara, tamoxifen bekerja sebagai agonis pada endometrium yang menginduksi terjadinya proliferasi endometrium. Banyak studi yang melaporkan bahwa wanita yang mendapat terapi tamoxifen memiliki risiko kanker endometrium bergantung pada dosis, waktu dan usia penderita. Aktivitas agonis reseptor estrogen pada endometrium yang di stimulasi oleh tamoxifen meningkatkan risiko terjadinya patologi uterus berupa hiperplasia glandular tipikal dan atipikal, polip endometrium, fibroid uterus, adenokarsinoma dan sarkoma uterus. Dilaporkan bahwa risiko akan meningkat dengan penggunaan jangka panjang.^{7,8}

Namun demikian, patologi jaringan endometrium yang dicetuskan oleh tamoxifen sebagai terapi kanker payudara reseptor hormon positif tidak mutlak terjadi. Hal tersebut merujuk pada penelitian yang dilakukan oleh Deligdisch dkk terhadap 700 penderita kanker payudara yang mendapat terapi tamoxifen. Mereka menyimpulkan bahwa sebanyak 61,14% pasien tidak menunjukkan adanya perubahan patologi jaringan endometrium. Prevalensi terjadinya patologi jaringan endometrium berdasarkan penelitian tersebut adalah sebesar 39,86% dengan distribusi polip endometrium (23,14%), hiperplasia glandular (8%), metaplasia (3%). Turut dilaporkan juga bahwa insidensi terjadinya kanker endometrium adalah sebanyak 33 kasus dengan persentase sebesar 4,71%.⁹

Endometriosis termasuk dalam salah satu patologi uterus dimana terdapat adanya jaringan endometrium baik glandular atau stromal diluar uterus yang sering menimbulkan nyeri pelvis dan infertilitas. Ovarium merupakan lokasi dimana endometriosis paling sering terjadi (55%) dan lokasi tipikal lainnya seperti peritoneum, ligamen uterosakral, dan retrouterine pouch.¹⁰ Pada wanita usia reproduktif, prevalensi endometriosis berkisar an-

tara 5% hingga 10%. Penyebab pasti terjadinya endometriosis tidak diketahui sevara pasti, namun diyakini bahwa endometriosis merupakan kondisi multifaktorial. Salah satu faktor yang diketahui sebagai pencetusnya adalah terjadinya respon inflamasi yang distimulasi oleh estrogen pada lesi endometriotik.^{11,12}

Patologi jaringan endometrium yang terjadi pada penderita kanker payudara dapat menurunkan kualitas hidupnya bahkan dapat meningkatkan mortalitas. Oleh karenanya, pemberian tamoxifen harus mempertimbangkan kemungkinan efek tersebut guna meningkatkan keamanan dan efektifitas penggunaannya. Studi berkaitan dengan prevalensi terjadinya patologi jaringan endometrium seperti halnya endometriosis pada penderita kanker payudara yang mendapat terapi tamoxifen perlu dilakukan sebagai dasar pertimbangan ilmiah berbasis bukti pada suatu daerah. Terlebih lagi sejauh studi pustaka yang dilakukan peneliti belum menemukan referensi terkini yang melaporkan secara spesifik kejadian endometriosis pada penggunaan tamoxifen. Atas latar belakang tersebut, peneliti akan melakukan penelitian guna menilai kejadian endometriosis berdasarkan periode penggunaan tamoxifen pada penderita kanker payudara.

Metode

Design penelitian analitik komparatif katagorik tidak berpasangan dengan desain *single cohort (internal comparison group)* secara retrospektif. Sampel penelitian adalah seluruh penderita Kanker Payudara yang mendapat terapi tamoxifen di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zaionel Abidin Banda Aceh dalam rentang waktu 3 tahun sejak 2017 hingga 2019 yang memenuhi kriteria inklusi (terbukti secara histopatologis menderita kanker payudara, menerima terapi tamoxifen minimal 12 bulan dan terdiagnosis sebagai endometriosis) dan tidak termasuk kriteria eksklusi (riwayat endometriosis sebelum pemberian tamoxifen, nulipara, terdapat anomali sistem reproduksi/Müllerian anomalies, siklus menstruasi sebelum pemberian tamoxifen > 28 hari, menderita penyakit neoplastik lain selain kanker payudara). Seluruh data pada penelitian ini akan disajikan menggunakan tabel dan grafik. Perbandingan durasi penggunaan tamoxifen terhadap kejadian endometriosis pada penderita kanker payudara akan dianalisis menggunakan uji independent sample t-test. Sebelumnya terhadap data numerik, dilakukan uji distribusi data menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov test. Jika data tidak

berdistribusi normal, maka akan digunakan uji alternatif *Mann – Whitney U test* dengan tingkat kepercayaan 95% menggunakan sistem komputerisasi.

endometriosis memiliki riwayat konsumsi tamoxifen yang lebih lama dibandingkan tanpa diagnosis endometriosis dengan rerata 34 bulan. Secara statistik, terdapat perbedaan

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Endometriosis (+)		Endometriosis (-)	
	f	%	f	%
Usia (tahun); median (min – max)	49 (28 – 82)		48 (26 – 75)	
Indeks massa tubuh (kg/m ²); median (min – max)	22,99 (18,26 – 27,11)		21,07 (12,33 – 24,34)	
Diagnosis kanker payudara				
Stage IIA	1	0,9	45	33,8
Stage IIB	2	1,8	61	45,9
Stage IIIA	29	25,4	26	19,5
Stage IIIB	80	70,2	1	0,8
Stage IIIC	2	1,8	0	0
Jenis sel kanker payudara				
Ductal cell carcinoma	113	99,1	127	95,5
Lobular cell carcinoma	1	0,9	6	4,5
Status Tumor				
T1	0	0	14	10,5
T2	1	0,9	78	58,6
T3	31	27,2	41	30,8
T4	82	71,9	0	0
Status Nodul				
N0	81	71,1	46	34,6
N1	21	18,4	86	64,7
N2	11	9,6	1	0,8
N3	1	0,9	0	0
Total	114	100	113	100

Hasil

Tabel 1 diatas menyajikan data karakteristik subjek penelitian yang menderita endometriosis dengan rerata usia 49 tahun dan indeks massa tubuh 22,99 kg/m². Sebagian besar subjek penelitian menderita kanker payudara stadium IIIB dengan persentase 70,2% diikuti dengan stadium IIIA dengan persentasi 25,4% pada urutan kedua. Berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi, diketahui jenis sel kanker payudara yang paling dominan adalah Ductal cell carcinoma dengan prevalensi 99,1%. Merujuk pada status Tumor, Nodul dan Metastasis (TNM), subjek penelitian di dominasi oleh T4, N0, dan M0.

Tabel 2 diatas menyajikan data hasil perbandingan durasi penggunaan tamoxifen pada penderita kanker payudara terhadap kejadian endometriosis menggunakan *Mann Whitney U test*. Penderita dengan diagnosis

yang bermakna antara durasi penggunaan tamoxifen terhadap kejadian endometriosis pada penderita kanker payudara dengan nilai $p < 0,001$.

Diskusi

Data karakteristik yang diperoleh pada penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Jeon *et al.* yang mengamati biopsi jaringan endometrium 821 pasien kanker payudara dengan terapi tamoxifen. Pada penelitian tersebut rerata usia sampel adalah 48 tahun dan indeks massa tubuh 23 kg/m².⁴ Penelitian oleh Maria Lee pada tahun 2020 untuk menilai faktor risiko kelainan endometrium pada wanita premenopause dengan kanker payudara yang diterapi dengan tamoxifen juga memiliki karakteristik yang serupa. Dari 284 sampel yang diteliti didapatkan rerata usia

Tabel 2. Perbandingan Kejadian Endometriosis Berdasarkan Durasi Penggunaan

Endometriosis	Median (Min – Max)	Nilai p*
Endometriosis (+), n = 114	34 (28 – 36)	< 0,001
Endometriosis (-), n = 113	30 (27 – 36)	

* Mann-Whitney U test

adalah 45 tahun dan didapatkan indeks massa tubuh 22,5 kg/m². Pada tahun 2014 dilakukan penelitian oleh Chen *et al*, untuk menentukan faktor risiko yang berkaitan dengan kejadian keganasan endometrium pada pasien kanker payudara yang menggunakan tamoxifen. Pada penelitian ini didapatkan odds ratio sebesar 4.08 (95% CI, 1.67-9.93) untuk pasien berusia di atas 35 tahun dibandingkan dengan pasien berusia lebih muda.¹³ Namun pada beberapa penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa kelainan endometrium yang muncul dikarenakan penggunaan tamoxifen meningkat pada kelompok usia postmenopause dan indeks massa tubuh yang tergolong obesitas. Penelitian yang dilakukan oleh Chiofalo *et al* mendapatkan data karakteristik sampel berupa rerata usia 55 tahun dengan 63,1% sampel tergolong kelompok menopausal.¹⁴ Kondisi postmenopause dan obesitas dikaitkan dengan risiko endometriosis dikarenakan pada saat wanita mengalami menopause, maka produksi estrogen terutama berasal dari kulit dan jaringan adiposa. Pada wanita menopause dengan status obesitas produksi tersebut lebih tinggi dan terjadi peningkatan kadar estradiol.¹⁵ Berdasarkan *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) tidak ada risiko keganasan endometrium pada wanita kelompok premenopause dengan riwayat penggunaan tamoxifen.¹⁶

Pada penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar sampel mengalami kanker payudara stadium IIIB yaitu sebesar 70,2%. Stadium pada kanker payudara dibagi menjadi 4 kelompok. Stadium I adalah kondisi tumor yang terdiferensiasi dengan baik, stadium II jika terdiferensiasi secara menengah, stadium III jika terdiferensiasi dengan buruk serta stadium IV jika tidak terdiferensiasi atau anaplastik. Penelitian oleh Shoemaker pada tahun 2018 menunjukkan bahwa pada wanita berkulit gelap di kelompok usia 45-49 tahun paling banyak ditemukan kanker payudara stadium III-IV. Pada wanita berkulit putih kanker payudara yang ditemukan terbanyak adalah pada stadium I-II.¹⁷ Penelitian yang dilakukan di Iraq pada tahun 2020 menunjukkan bahwa pada pasien yang didiagnosis dengan kanker payudara paling banyak ditemukan pada

stadium II, yaitu sebesar 87,9% pada kelompok premenopause dan 93% pada kelompok postmenopause. Stadium III menjadi stadium kedua terbanyak ditemukan, dengan masing-masing 8,6% dan 5,2% pada kelompok premenopause dan postmenopause.¹⁸ Tingkat stadium yang tinggi dikaitkan dengan adanya keterlambatan penegakan diagnosis pada pasien. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Plotogea *et al*, didapatkan bahwa dari 2.615 sampel wanita dengan diagnosis kanker payudara dari tahun 1995 sampai 2003, didapatkan terbagi menjadi 3 kelompok. Kelompok tersebut adalah kelompok terdiagnosis melalui screening, terdiagnosis pada saat interval dan kelompok dengan gejala simtomatik. Kelompok yang terdiagnosis melalui screening sebagian besar termasuk ke stadium II, sedangkan kelompok simtomatik sebagian besarnya adalah grade III atau IV.^{19,20}

Hasil penelitian faktor sosiodemografis yang berkaitan dengan keterlambatan diagnosis kanker melaporkan bahwa 54% pasien terdiagnosis kanker payudara pada stadium lanjut. Faktor domisili di daerah perdesaan menjadi salah satu faktor yang berpengaruh terhadap keterlambatan diagnosis kanker payudara. Hal ini dikarenakan sulitnya akses terhadap fasilitas kesehatan, rendahnya kesadaran masyarakat mengenai kesehatan, serta rendahnya tingkat pendidikan masyarakat di daerah perdesaan. Selain itu, tingkat sosioekonomi juga menjadi faktor yang berkaitan dengan stadium kanker pada saat diagnosis. Tingkat pendidikan dan sosioekonomi mempengaruhi kemampuan masyarakat untuk melakukan screening penyakit secara berkala.²¹

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik jenis kanker payudara yang paling dominan adalah *ductal cell carcinoma* (DCC) dengan prevalensi 99,1%. *Ductal cell carcinoma* adalah suatu kondisi patologis pada jaringan, khususnya jaringan payudara, di mana sel kanker berkembang di dalam duktus glandula mammae namun tidak menginvasi membran basal. Kanker payudara jenis DCC merupakan tipe kanker payudara yang paling banyak terjadi melebihi jenis lainnya hingga mencapai 84%. Kejadian ductal cell

carcinoma cenderung menurun seiring dengan meningkatnya usia, dengan kasus tertinggi didapatkan pada usia kurang dari 50 tahun.²² Hal ini sesuai dengan karakteristik sampel, di mana sampel rerata berusia 49 tahun dan *ductal cell carcinoma* menjadi jenis kanker payudara yang dominan ditemukan. Penelitian ini juga memiliki karakteristik yang sama dengan penelitian oleh Jindal *et al*, pada tahun 2015. Pada penelitian tersebut terdapat 50 sampel yang terdiagnosis dengan kanker payudara. Jenis kanker yang dominan pada penelitian tersebut adalah *ductal cell carcinoma*, dengan jumlah sebesar 47 orang.²³

Selanjutnya Peneliti mendapatkan data bahwa sebanyak 111 (97,37%) penderita kanker payudara terdiagnosis menderita endometriosis setelah penggunaan 30 – 36 bulan menggunakan Tamoxifen. Berdasarkan perhitungan rerata penggunaan Tamoxifen pada penderita kanker payudara, diketahui kejadian endometriosis terjadi setelah menggunakan Tamoxifen selama 34 bulan.

Jangka waktu penggunaan tamoxifen pada penderita kanker payudara dan pengaruhnya terhadap kondisi patologis endometrium juga dilaporkan pada penelitian pendahulu. Pada tahun 2015 dilakukan penelitian oleh Jindal *et al*, dengan mengevaluasi kondisi endometrium secara radiografis dan mikroskopis pada pasien terdiagnosis kanker payudara dengan terapi tamoxifen. Pada penelitian ini diketahui bahwa rerata penggunaan tamoxifen pada sampel adalah 19,7 bulan, dengan kelompok penggunaan tamoxifen selama 6 hingga 12 bulan menjadi kelompok dengan jumlah terbesar (44%). Jindal melakukan evaluasi jaringan endometrium pada sampel yang memenuhi kriteria untuk dilakukan histeroskopi dan didapatkan kelainan endometrium berupa hiperplasia endometrium, polip, perubahan pola jaringan dan adenocarcinoma. Pada kelainan berupa hiperplasia, sampel sudah menggunakan tamoxifen selama 24-48 bulan. Pada sampel dengan temuan adenocarcinoma, tamoxifen sudah digunakan selama 48 bulan. Pada kelainan berupa polip dan perubahan pola jaringan, masing-masing penggunaan tamoxifen adalah selama 15 bulan dan 7-60 bulan.²³

Kasus endometriosis pelvis dilaporkan pada penderita kanker payudara yang menggunakan tamoxifen selama 5 tahun. Pada wanita postmenopause dengan penggunaan tamoxifen jangka panjang, terdapat risiko mengalami endometriosis sebesar 1,9 lebih tinggi.²⁴ Hal yang sama juga dilaporkan oleh Chen *et al* pada tahun 2014 dimana terjadi peningka-

tan risiko kelainan endometrium pada pasien kanker payudara yang menggunakan tamoxifen sebagai terapi, dimana pasien dengan penggunaan tamoxifen selama 3 tahun atau lebih memiliki risiko keganasan endometrium 2.94 kali lebih tinggi (95%CI, 2.13-4.06).⁴² Studi yang dilakukan oleh Abd-Alhussain *et al* melaporkan terdapat hubungan yang signifikan antara lama penggunaan tamoxifen dengan ketebalan endometrium. Pada penelitian ini jangka waktu penggunaan berkisar antara 3 sampai 24 bulan.¹⁸

Tamoxifen adalah pilihan terapi hormonal utama pada pasien dengan kanker payudara. Penggunaan rejimen ini dalam jangka panjang dapat mengurangi risiko rekurensi dan diharapkan pasien dapat bebas dari kondisi kanker tersebut. Mekanisme kerja tamoxifen yang diharapkan pada kanker payudara adalah efek antagonisnya terhadap reseptor estrogen- α pada jaringan payudara. Namun pada jaringan endometrium, tamoxifen memiliki efek agonis pada reseptor estrogen- β dan meningkatkan risiko terjadinya kelaian pada jaringan endometrium.²⁵

Penggunaan Tamoxifen akan meningkatkan protein SQSTM1 pada sel endometrium merujuk pada dosis dan lama penggunaannya, namun tidak pada sel payudara. SQSTM1 atau sequestosome 1 adalah protein yang dalam produksi tinggi dapat memicu pertumbuhan tumor. Penggunaan tamoxifen dosis tinggi sangat ampuh dalam membunuh setiap sel kanker pada jaringan payudara namun disisi lain memicu pertumbuhan sel kanker pada endometrium.²⁶

Efek agonis tamoxifen terhadap endometrium akan memicu proses proliferasi. Hal ini menyebabkan terjadinya kejadian polip, hiperplasia dan kanker pada penggunaannya. Studi sebelumnya menduga bahwa efek samping ini terkait dengan dosis dan lama terapi menggunakan tamoxifen.^{25,27} Pada studi yang membandingkan penggunaan tamoxifen jangka 5 tahun dan 10 tahun, diketahui bahwa pada terapi selama 10 tahun dapat meningkatkan risiko terjadinya kelainan endometrium sebesar 2%.^{27,28} Studi lain menyebutkan bahwa terapi tamoxifen selama 1-2 tahun meningkatkan risiko keganasan endometrium sebesar 2 kali lipat, dan pada penggunaan di atas 5 tahun risiko ini meningkat menjadi 4 kali lipat.^{27,29}

Rosell *et al*, melakukan penelitian pada tahun 2017 untuk melihat kejadian kanker sekunder pada pasien kanker payudara dengan terapi tamoxifen selama terapi 2 hingga 5 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan bah-

wa pada pasien dengan penggunaan tamoxifen selama 2 tahun memiliki insidensi kanker sekunder yang lebih tinggi.³⁰

Studi hewan coba yang menilai histologi jaringan endometrium mencit yang diberikan tamoxifen selama 80 hari dengan dosis 35 mg/kg/hari menunjukkan terjadinya dilatasi pada glandula uterina yang dipenuhi dengan cairan. Struktur ini berada di luar endometrium dan menekan myometrium, menunjukkan terjadinya endometriosis pada mencit yang diberikan tamoxifen.³¹ Hasil penelitian tersebut mendukung hasil dari penelitian ini dimana endometriosis terjadi pada penderita kanker payudara dengan penggunaan tamoxifen lebih dari 2 tahun. Kondisi ini sesuai dengan beberapa studi sebelumnya yang menyimpulkan bahwa penggunaan tamoxifen jangka panjang memicu kejadian endometriosis dan beberapa kelainan pada jaringan endometrium lain.

Kesimpulan

Penggunaan tamoxifen jangka panjang pada pasien kanker payudara meningkatkan risiko kejadian endometriosis.

Daftar Pustaka

1. Harbeck N, Gnant M. Breast Cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-50.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. World Health Organization (WHO). The Global Cancer Observatory: Indonesia. 2019.
4. Jeon J, Kim SE, Lee D-Y, Choi D. Factors associated with endometrial pathology during tamoxifen therapy in women with breast cancer: a retrospective analysis of 821 biopsies. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;179(1):125-30.
5. Amer AA, Nawar NE, Elnemr AA, Abd Elmageed MA. Effects of Tamoxifen and Aromatase Inhibitors on Endometrium in Breast Cancer Patients at Zagazig University Hospitals. *Zagazig University Medical Journal*. 2019;25(2):269-77.
6. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(3):509-18.
7. Le MD, Lentini M, De LM, Benedetto V, Mesiti M. Uterine pathologies in patients undergoing tamoxifen therapy for breast cancer: ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. *European journal of gynaecological oncology*. 2005;26(6):623-6.
8. Le Donne M, Alibrandi A, Ciancimino L, Azzerboni A, Chiofalo B, Triolo O. Endometrial pathology in breast cancer patients: Effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. *Oncology letters*. 2013;5(4):1305-10.
9. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecologic oncology*. 2000;78(2):181-6.
10. Sonavane SK, Kantawala KP, Menias CO. Beyond the boundaries—endometriosis: typical and atypical locations. *Current problems in diagnostic radiology*. 2011;40(6):219-32.
11. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(5):261.
12. Schrager S, Falleroni J, Edgoose J. Evaluation and treatment of endometriosis. *American family physician*. 2013;87(2):107-13.
13. Chen J-Y, Kuo S-J, Liaw Y-P, Avital I, Stojadinovic A, Man Y-G, et al. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. *J Cancer*. 2014;5(2):151-5.
14. Chiofalo B, Mazzon I, Di Angelo Antonio S, Amadore D, Vizza E, Laganà AS, et al. Hysteroscopic Evaluation of Endometrial Changes in Breast Cancer Women with or without Hormone Therapies: Results from a Large Multicenter Cohort Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27(4):832-9.
15. Tan DA, Almaria MJG. Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture. *Climacteric*. 2018;21(3):249-55.
16. Tamoxifen and Uterine Cancer. Committee on Gynecologic Practice; Washington DC: American Congress of Obstetricians and Gynecologists 2018.
17. Shoemaker ML, White MC, Wu M, Weir HK, Romieu I. Differences in breast cancer incidence among young women aged 20–49 years by stage and tumor characteristics, age, race, and ethnicity, 2004–2013. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;169(3):595-606.
18. Abd-Alhussain GK, Alatrakji MQYM-A, Saleh WA, Fawzi HA. Effects of tamoxifen on the reproductive system of female breast cancer patients: an ultrasound-based cohort study. *F1000Research*. 2020;9(102):102.
19. Plotogea A CA, Mirea L, Prummel MV, Chong N, Shumak RS, et al. Clinical and prognostic factors associated with diagnostic wait times by breast cancer detection method. *Springerplus*. 2014;3.
20. Caplan L. Delay in breast cancer: implications for stage at diagnosis and survival. *Front*

- Public Health. 2014;2:87.
21. Sathwara JA, Balasubramaniam G, Bobdey SC, Jain A, Saoba S. Sociodemographic factors and late-stage diagnosis of breast cancer in India: A hospital-based study. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology: Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2017;38(3):277.
 22. Lee R, Vallow L, McLaughlin S, Tzou K, Hines S, Peterson J. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *International journal of surgical oncology*. 2012;2012:123549.
 23. Jindal A, Mohi MK, Kaur M, Kaur B, Singla R, Singh S. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. *J Midlife Health*. 2015;6(2):59-65.
 24. Grisdale M, Alghamdi S, Boutross-Tadross O, Luketic L. Asymptomatic Atypical Hyperplasia and Endometriosis Following Treatment with Tamoxifen: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 202
 25. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *British Journal of Surgery*. 2018;105(9):1098-106.
 26. Feng L, Li J, Yang L, Zhu L, Huang X, Zhang S, et al. Tamoxifen activates Nrf2-dependent SQSTM1 transcription to promote endometrial hyperplasia. *Theranostics*. 2017;7(7):1890-900.
 27. Kouhen F, Rais F, Benhmidou N, Afif M, Elmajjaoui S, Elkacemi H, et al. Tamoxifen Treatment and Risk of Endometrial Cancer: An Overview. *Journal of Health Science*. 2016;4:1-7.
 28. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
 29. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Janni W. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. *Clinical cancer research*. 2006;12(4):1245-50.
 30. Rosell J, Nordenskjöld B, Bengtsson N-O, Fornander T, Hatschek T, Lindman H, et al. Long-term effects on the incidence of second primary cancers in a randomized trial of two and five years of adjuvant tamoxifen. *Acta Oncologica*. 2017;56(4):614-7.
 31. Al-Anazy IA, Al-Dahmash B, El-Nagar DM, Ibrahim KE, Al-Tamimi J, Rady AM, et al. Hyper-ovulation, endometriosis, and hyperplasia associated with tamoxifen exposure in Swiss albino mice. *Journal of King Saud University - Science*. 2020;32(7):3026-31. 