

Analisis Efektivitas Tamoxifen Berdasarkan Faktor Klinis, Genetik, dan Kepatuhan Pasien : Literature Review

Rizka Maulidiah*¹, Cindy Marseli²

¹Univeritas Aisyiyah Palembang, Palembang, Indonesia

²Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia

Korespondensi: Rizka Maulidiah

Email: rizka@unisa-palembang.ac.id

Alamat : Jalan Kolonel Haji Burlan, Lr. M. Husin No.907, Km 7,5 Kel Karya Baru, Kec Alang-Alang Lebar, Kota Palembang, Sumatera Selatan, **085788519957**



Pharmacy Genius Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker payudara dengan reseptor hormon positif (HR+) merupakan subtype yang paling banyak ditemukan, dengan terapi endokrin seperti tamoxifen dan aromatase inhibitors (AI) sebagai standar utama pengobatan. Meskipun efektif menurunkan risiko kekambuhan, keberhasilan terapi dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk strategi pemberian obat, variasi genetik pasien, resistensi tumor, dan kepatuhan pasien. Polimorfisme gen CYP2D6, hilangnya ekspresi reseptor estrogen, serta ketidakpatuhan akibat efek samping menjadi tantangan utama dalam optimalisasi terapi. Selain itu, pemanfaatan biomarker klinis dan pendekatan pemantauan gejala secara aktif berpotensi mendukung terapi yang lebih efektif dan terpersonalisasi. Ulasan ini bertujuan mengevaluasi faktor-faktor yang memengaruhi keberhasilan terapi endokrin pada kanker payudara HR+ sebagai dasar pengembangan strategi penatalaksanaan yang lebih optimal dan terpersonalisasi.

Tujuan: Kajian literatur ini bertujuan mengevaluasi secara komprehensif seluruh determinan penentu keberhasilan terapi endokrin guna menyajikan landasan penatalaksanaan kanker payudara yang lebih mutakhir dan terpersonalisasi.

Metode: Penelitian ini dilakukan dengan metode *checklist* PRISMA menggunakan *database* PubMed.

Hasil: Kajian menunjukkan bahwa efektivitas tamoxifen dipengaruhi oleh strategi terapi, faktor genetik, status reseptor hormon, biomarker klinis, dan kepatuhan pasien. Strategi kombinasi, pengaturan waktu konsumsi, serta pemantauan gejala aktif dapat meningkatkan keberhasilan terapi, sedangkan resistensi tumor dan ketidakpatuhan pasien menjadi hambatan utama.

Kesimpulan: amoxifen efektif sebagai terapi kanker payudara HR-positif, terutama dalam menurunkan risiko kekambuhan. Efektivitasnya dipengaruhi oleh strategi terapi, faktor genetik, dan profil biologis pasien. Strategi peralihan ke AI serta konsumsi pada malam hari dapat meningkatkan keberhasilan terapi, sedangkan polimorfisme CYP2D6 dan hilangnya reseptor estrogen dapat memicu resistensi. Selain itu, rendahnya kepatuhan pasien akibat efek samping menjadi hambatan utama keberhasilan terapi. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan terapi yang terpersonalisasi melalui pemilihan strategi pengobatan yang tepat, pengujian genetik, dan pemantauan gejala secara aktif untuk meningkatkan kepatuhan pasien.

Kata Kunci: Kanker Payudara HR-positif; Kepatuhan Pasien; Resistensi Terapi; Tamoxifen; Terapi Endokrin

Pendahuluan

Kanker payudara dengan reseptor hormon positif (HR+) mendominasi sebagian besar diagnosis kanker payudara secara global, dan terapi endokrin adjuvan seperti Tamoxifen serta *Aromatase Inhibitors* (AI) terus menjadi standar perawatan utama sesuai dengan pedoman klinis onkologi termutakhir (ESMO, 2026; Nabieva et al., 2023). Terapi menggunakan endokrin, baik menggunakan AI maupun tamoxifen yang dikombinasikan dengan supresi ovarium, memberikan perlindungan yang tangguh dalam menurunkan risiko kekambuhan (EBCTCG, 2022). Di sisi lain, pada kelompok wanita pascamenopause di benua Asia, penggunaan monoterapi tamoxifen bahkan terbukti dapat mengungguli khasiat AI dalam mencegah kekambuhan, khususnya pada penderita kanker stadium awal (Chang et al., 2024). Meskipun efektivitas obat-obatan ini telah terbukti sangat kuat, optimalisasi kelangsungan hidup jangka panjang menuntut adaptasi strategi pemberian terapi yang lebih spesifik.

Untuk memaksimalkan kelangsungan hidup pasien, strategi sekuensial dan modifikasi jadwal pemberian obat mulai direkomendasikan secara luas dalam praktik klinis. Strategi peralihan (*switching*) dari tamoxifen ke obat AI (seperti *exemestane*), maupun perpanjangan durasi terapi, terbukti secara konsisten memberikan efek perlindungan yang masif terhadap *Disease-Free Survival* (DFS) pasien (Rangel-Méndez et al., 2025; Xu et al., 2022). Lebih dari itu, inovasi intervensi jadwal minum obat atau kronoterapi (*chronotherapy*) menunjukkan hasil yang sangat menjanjikan. Pasien yang mengonsumsi tamoxifen pada sore atau malam hari terbukti memiliki tingkat keberhasilan terapi yang jauh lebih baik dengan risiko kekambuhan yang menurun drastis dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsinya di pagi hari (Giacchetti et al., 2024), di mana penyamaan obat dengan ritme sirkadian biologis ini terbukti krusial dalam memaksimalkan respons kekebalan dan efektivitas terapi (Karaboué et al., 2024).

Meskipun strategi klinis terus berkembang, efektivitas terapi endokrin sering kali terbentur oleh variabilitas genetik bawaan pasien dan kemampuan adaptasi biologis sel tumor yang memicu resistensi (Khan et al., 2025). Rintangan pertama terletak pada polimorfisme enzim hati CYP2D6. Pasien dengan mutasi genetik ini yang lazim ditemukan pada lebih dari 50% populasi Asia di mana memiliki kemampuan yang sangat rendah untuk mengaktifkan tamoxifen, sehingga berisiko tinggi mengalami kegagalan pengobatan dan metastasis tumor (Pang et al., 2021). Di luar faktor genetika pasien, sel kanker mampu mengembangkan resistensi dengan mengubah status biologisnya dan menghilangkan reseptor estrogen (*ER-loss*), sebuah fenomena fatal yang dialami

oleh hampir sepertiga pasien pada saat kanker mereka kembali kambuh (Djahansouzi et al., 2022; Gao et al., 2024). Menghilangnya ekspresi target reseptor ini dipicu oleh berbagai mekanisme kompleks, seperti keterlibatan protein 14-3-3 τ yang menginduksi isoform ER α 36 (Wilhelms Garan et al., 2022), serta komunikasi silang (*crosstalk*) dengan jalur persinyalan pertumbuhan sel seperti PI3K/AKT/mTOR (Musheyev & Alayev, 2022).

Menyikapi tantangan resistensi tersebut, dunia onkologi kini memanfaatkan indikator biomarker klinis tambahan untuk memprediksi dan menyesuaikan pengobatan secara *real-time*. Penurunan Kepadatan Payudara secara Mamografi (MDR) terbukti efektif memprediksi keberhasilan kelangsungan hidup bebas penyakit pada wanita pramenopause, asalkan terapi tamoxifen dikombinasikan secara tepat dengan obat penekan fungsi ovarium (Bae et al., 2024). Selain itu, evaluasi terhadap ekspresi Reseptor Androgen (AR) pada jaringan sel kanker membuka peluang bagi terapi kombinasi baru yang menggunakan agonis androgen, guna meningkatkan perlindungan pada sub-populasi pasien tertentu (Ingle et al., 2025).

Krisis yang sering menggagalkan efektivitas terapi endokrin yaitu fenomena ketidakpatuhan pasien. Sekitar 50% pasien dilaporkan menghentikan terapi mereka secara sepihak dan prematur akibat tidak mampu menoleransi beban efek samping (Henry et al., 2024). Untuk mengatasi masalah ini, intervensi berbasis Pemantauan Gejala Aktif (*Active Symptom Monitoring*) dan pelaporan kondisi oleh pasien (*Patient-Reported Outcomes*) yang terintegrasi dengan tim farmasi klinis kini dikembangkan sebagai solusi mutakhir untuk mengelola toksisitas secara presisi dan mencegah penderita dari putus obat (Flynn, 2024; Henry et al., 2024). Berdasarkan dinamika kompleks antara efektivitas klinis, modifikasi ritme farmakologi, rintangan genetik, evolusi resistensi tumor, hingga realita kepatuhan pasien di lapangan, ulasan ini disusun untuk mengevaluasi secara terstruktur seluruh determinan penentu keberhasilan terapi endokrin guna menyajikan landasan penatalaksanaan kanker payudara yang lebih mutakhir dan terpersonalisasi.

Tujuan

Kajian literatur ini bertujuan mengevaluasi secara komprehensif seluruh determinan penentu keberhasilan terapi endokrin guna menyajikan landasan penatalaksanaan kanker payudara yang lebih mutakhir dan terpersonalisasi.

Metode

Pemilihan artikel dalam *literatur review* ini dilakukan berdasarkan daftar checklist PRISMA yang tercantum pada gambar 1. Pengumpulan literatur diambil dari publikasi jurnal penelitian yang diterbitkan antara tahun 2016 hingga 2026 pada *database* PubMed dengan menggunakan kata kunci “efficacy tamoxifen, breast cancer, adjuvan therapy”. Selanjutnya, pemilihan pustaka yang relevan dilakukan secara manual dari artikel penelitian dan dilakukan analisis perbandingan hasil terkait perbedaan dan persamaan temuan dari artikel yang diperoleh.

Kriteria inklusi dalam kajian literatur ini meliputi jurnal internasional yang dapat diakses secara terbuka, yang membahas penelitian tentang penggunaan tamoxifen pada kanker payudara sebagai terapi. Sedangkan kriteria eksklusi adalah jurnal yang tidak mengevaluasi efektifitas terapeutik Tamoxifen dalam pengobatan kanker.

Hasil dan Pembahasan

Kajian literatur ini membahas efektifitas penggunaan tamoxifen yang dilihat juga dari faktor klinis, genetik, dan tingkat kepatuhan pasien. Penilaian efektivitas dilihat dari 9 jurnal penelitian yang dirangkum dalam kajian literatur ini (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik jurnal yang diinklusi

Referensi	Desain Penelitian	Intervensi	Hasil Penelitian
Djahansouzi et al., 2021	Studi retrospektif multisenter	Terapi adjuvan menggunakan Tamoxifen	Sekitar 29,9% pasien dengan status awal Reseptor Estrogen (ER) positif mengalami fenomena hilangnya reseptor (<i>ER-loss</i>) saat tumor kambuh. Hal ini menyebabkan sel kanker resisten terhadap tamoxifen.
Xu et al., 2022	Uji klinis pragmatis, prospektif, dan multisenter	Penggunaan Tamoxifen selama 2–3 tahun yang kemudian dialihkan (<i>switched</i>) ke Exemestane (jenis <i>Aromatase Inhibitor</i>)	Strategi terapi peralihan/kombinasi ini memberikan hasil sangat baik, dengan tingkat probabilitas kelangsungan hidup bebas kejadian (<i>Event-Free Survival</i>) mencapai 91,4% pada bulan ke-36.
Chang et al., 2024	Studi kohort retrospektif berbasis populasi nasional	Terapi endokrin menggunakan Tamoxifen tunggal dibandingkan dengan <i>Aromatase Inhibitors</i> (AIs) tunggal	Tamoxifen secara signifikan menurunkan risiko kekambuhan dibandingkan AI (HR: 0,32). Khusus pada kanker stadium 2, risiko kekambuhan menurun drastis hingga 0,15 kali lipat dengan tamoxifen.
Bae et al., 2024	Studi kohort retrospektif (analisis	Terapi Tamoxifen saja dibandingkan dengan Tamoxifen ditambah	Penurunan Kepadatan Payudara secara Mamografi (MDR) berkorelasi signifikan dengan perbaikan kelangsungan hidup

	eksplorasi dari uji klinis acak fase III ASTRRA)	Penekanan Ovarium (OFS)	Fungsi	hanya jika Tamoxifen dikombinasikan dengan OFS (HR: 0,37), namun tidak memprediksi hasil yang lebih baik pada monoterapi Tamoxifen.
Nabieva et al., 2023	Analisis <i>real-world</i> retrospektif multisenter	Pemilihan terapi endokrin (Tamoxifen atau AI dengan/tanpa GnRH)		Mayoritas pasien <i>pre-menopause</i> (61,8%) masih menerima Tamoxifen sebagai monoterapi di dunia nyata. Hanya sebagian kecil yang menerima tambahan GnRH meskipun disarankan oleh pedoman klinis untuk optimalisasi pengobatan.
Ingle et al., 2025	Analisis retrospektif dari uji klinis adjuvan acak prospektif	Tamoxifen tunggal dibandingkan dengan kombinasi Tamoxifen ditambah Fluoxymerone (agonis reseptor androgen)		Pada kelompok tumor yang kaya akan reseptor androgen dan estrogen, penambahan obat agonis androgen memberikan kelangsungan hidup bebas kekambuhan (RFS) yang lebih unggul dibandingkan Tamoxifen saja.
Giacchetti et al., 2024	Studi observasional sekunder dari uji klinis fase III acak prospektif (UNIRAD)	Variasi waktu konsumsi Tamoxifen atau AI (pagi/siang vs. sore/malam)		Mengonsumsi Tamoxifen pada sore atau malam hari berhubungan dengan peningkatan kelangsungan hidup bebas penyakit (<i>Disease-Free Survival</i>) secara signifikan (HR: 0,43). Hal ini tidak ditemukan pada konsumsi AI.
Pang et al., 2021	Studi retrospektif	Terapi adjuvan Tamoxifen		Mutasi genetik pada enzim hati (genotipe CYP2D6*10) sangat memengaruhi efisiensi aktivasi tamoxifen. Skor prediktor TAM RORs mampu menilai pasien yang rentan mengalami resistensi tamoxifen.
Henry et al., 2024	Protokol uji klinis acak terkontrol (SWOG S2010)	Edukasi pasien dipadukan dengan Pemantauan Gejala Aktif (ASM) selama konsumsi Tamoxifen/AI		Sekitar 50% pasien menghentikan penggunaan terapi secara dini akibat toksisitas dan efek samping. Pemantauan aktif diuji guna mencegah penghentian obat dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Chang et al., 2024 efektivitas Tamoxifen dibuktikan secara kuat pada populasi dunia nyata di Asia (khususnya wanita pascamenopause). Hasilnya menunjukkan bahwa secara keseluruhan, penggunaan monoterapi tamoxifen memberikan perlindungan yang secara signifikan lebih superior terhadap risiko kekambuhan dibandingkan penggunaan monoterapi *Aromatase Inhibitors* (AIs), dengan *Hazard Ratio* yang sangat rendah yaitu 0,32. Jika ditelaah berdasarkan tingkat keparahan kankernya, pada pasien stadium 1, kedua obat memberikan kelangsungan hidup bebas kekambuhan yang hampir setara (RFS 99,0% vs 98,6%) tanpa perbedaan statistik yang signifikan. Namun, perbedaan khasiat terlihat sangat tajam pada penderita stadium 2; pasien yang menggunakan tamoxifen mengalami

penurunan risiko kekambuhan hingga 0,15 kali lipat (mencapai RFS 99,3%) dibandingkan mereka yang menggunakan AIs (RFS 96,1%). Temuan ini juga menggarisbawahi bahwa tingkat kepatuhan minum obat dengan takaran konsisten di atas 80% ($PDC \geq 0.8$) secara independen mematahkan siklus risiko kekambuhan

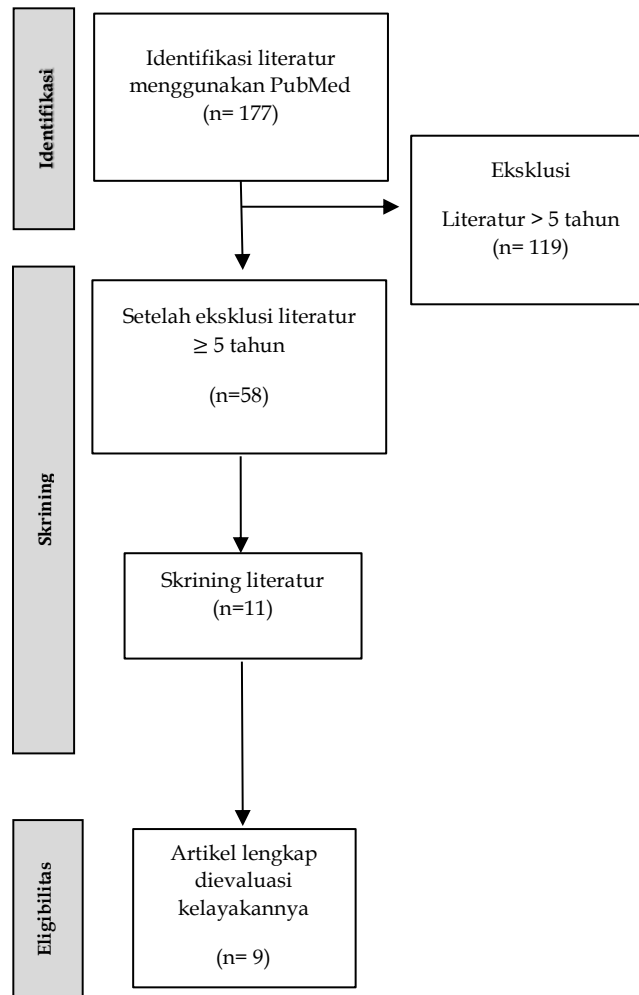
Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Xu et al., 2022 yang melakukan Uji klinis prospektif ini berfokus pada strategi peralihan obat untuk mendapatkan manfaat maksimal dari dua jenis terapi endokrin. Pada populasi pascamenopause di Tiongkok, strategi yang diuji adalah memberikan tamoxifen untuk durasi 2 hingga 3 tahun pertama, lalu kemudian perawatannya secara sengaja dialihkan menggunakan *exemestane* (sejenis AI) guna melengkapi total siklus adjuvan 5 tahun. Hasil efektivitasnya sangat luar biasa: probabilitas kelangsungan hidup bebas kejadian pada bulan ke-36 pasca-peralihan obat mencapai 91,4%. Sepanjang durasi paparan pengobatan, tingkat insiden kegagalan pengobatan atau kekambuhan sangat langka (hanya 3,5 kejadian per 100 orang-tahun). Dari sudut pandang keamanan, strategi kombinasi ini dapat ditoleransi dengan sangat baik karena efek sampingnya sebagian besar bersifat ringan hingga sedang (derajat 1 atau 2), di mana nyeri sendi (*arthralgia*) menjadi keluhan paling umum (7,7%)

Menariknya, selain strategi peralihan, waktu minum obat juga memengaruhi efektivitas. Pada penelitian yang dilakukan oleh Giacchetti et al., 2024 yang melakukan penelitian inovatif ini merupakan sub-studi dari uji klinis fase III (UNIRAD) yang mengamati apakah ritme sirkadian (waktu biologis tubuh) memengaruhi cara obat bekerja menghancurkan sel tumor. Data menunjukkan temuan mengejutkan bahwa meminum tamoxifen di waktu sore atau malam hari secara independen berkaitan erat dengan *Disease-Free Survival* (DFS) yang jauh lebih panjang. Risiko kekambuhan turun secara masif pada pasien yang mengonsumsinya di malam hari (Hazard Ratio: 0,43) bila dikomparasikan dengan konsumsi pagi atau siang. Sangat menarik untuk dicatat bahwa efek magis waktu ini tidak ditemukan pada obat berjenis AI (Hazard Ratio 1,07), menandakan bahwa fenomena ini eksklusif bagi tamoxifen. Temuan ini secara mekanis dikaitkan dengan perilaku sel tumor sirkulasi penyebar metastasis (CTC) yang ternyata penyebarannya paling agresif saat pasien sedang beristirahat atau tidur di malam hari; sehingga konsentrasi tamoxifen yang tinggi pada jam-jam tersebut berhasil memberikan blokade yang sempurna terhadap sel ganas.

Pada faktor genetik yang dilakukan oleh Pang et al., 2021 membahas bahwa tamoxifen adalah sebuah *prodrug*, artinya ia baru bisa berfungsi menghancurkan kanker setelah

"diaktifkan" oleh organ hati melalui enzim bernama CYP2D6 menjadi wujud aktifnya yaitu *endoxifen* dan *4-hydroxytamoxifen*. Secara genetik, lebih dari 50% populasi Asia/Tiongkok terlahir dengan mutasi pada gen CYP2D6*10. Mutasi ini membuat kemampuan hati dalam mengaktifkan tamoxifen menurun drastis. Dengan menggunakan sistem *scoring* risiko bernama TAM RORs, riset ini mengonfirmasi bahwa pasien yang memiliki mutasi genetik ini terbukti secara medis kurang responsif terhadap tamoxifen, memiliki sirkulasi metabolit aktif yang rendah, serta secara signifikan menghadapi risiko kegagalan kontrol penyakit dan kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa mutasi. Hal ini memvalidasi urgensi tes genetik sebelum persepsan obat. Penelitian yang dilakukan oleh Djahansouzi et al., 2022 melakukan penelitian dengan cara mengukur jaringan kanker utama saat baru didiagnosis, dan membandingkannya dengan biopsi saat tumor kembali kambuh setelah beberapa tahun menjalani terapi. Terungkap bahwa hampir sepertiga pasien (29,9%) mengalami perubahan identitas sel tumor—dari yang awalnya berstatus kaya akan reseptor estrogen (ER-positif), berubah secara mutlak menjadi ER-negatif pada saat kambuh. Menghilangnya ekspresi reseptor estrogen ini menjadi bencana klinis karena tamoxifen seketika kehilangan "target gembok" yang biasa ia blokir. Fenomena kehilangan reseptor inilah yang menjadi biang keladi kegagalan terapi endokrin berkelanjutan yang berujung pada pertumbuhan sel ganas tak terkendali.

Selain terkait dengan enzim dan evaluasi secara fisik, kecocokan reseptor hormon juga menjadi faktor kunci. Penelitian yang dilakukan oleh Ingle et al., 2025 mengkaji bahwa tingkat kandungan reseptor androgen dan estrogen sangat krusial. Pada populasi pasien yang beruntung karena kankernya memiliki reseptor androgen dan reseptor estrogen dengan persentase sangat tinggi (*AR-enriched & ER-enriched*, yakni di atas 70% sel positif), penambahan obat agonis androgen *fluoxymesterone* mendatangkan efek proteksi tambahan. Pada sub-populasi ini, probabilitas kelangsungan hidup bebas kekambuhan (RFS) pasien terbukti secara klinis dan signifikan lebih tinggi dibandingkan jika pasien hanya menerima pengobatan monoterapi tamoxifen biasa. Pendekatan kombinasi agonis androgen diyakini dapat menjadi opsi baru bagi kelompok tumor spesifik ini.



Gambar 1. Proses pemilihan publikasi (diagram alur PRISMA)

Efektifitas perubahan secara fisik di payudara dapat dipantau melalui penurunan kepadatan payudara secara mamografi (MDR). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bae et al., 2024 dengan Studi eksperimental turunan dari uji klinis ASTRRA ini memanfaatkan hasil radiologi (mamografi) untuk melihat efektivitas pengobatan pada wanita prapemenopause secara *real-time*. Menurunnya Kepadatan Payudara secara Mamografi (MDR) selama pengobatan sering dianggap sebagai sinyal baik karena menandakan berhentinya stimulasi hormon estrogen pada jaringan payudara. Namun, penemuan terpentingnya adalah: MDR terbukti menjadi indikator independen terhadap kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) yang tinggi, HANYA APABILA pasien mengonsumsi tamoxifen dibarengi dengan obat Supresi Fungsi Ovarium (OFS) untuk melumpuhkan indung telur. Jika pasien menerima monoterapi tamoxifen biasa tanpa OFS, maka penurunan kepadatan payudara yang terdeteksi di foto mamografi tidak

bisa digunakan sebagai ukuran bahwa pasien akan terhindar dari risiko kematian atau kekambuhan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Henry et al., 2024 efektivitas tamoxifen sangat solid dalam menyelamatkan nyawa, namun di lapangan, hambatan terbesarnya adalah sikap pasien itu sendiri. Evaluasi masif memperlihatkan fakta memprihatinkan bahwa kurang lebih 50% dari total penderita memutuskan untuk mengakhiri pengobatannya secara prematur, jauh sebelum anjuran durasi klinis 5 hingga 10 tahun selesai. Alasan utama pasien menyerah adalah karena terus-menerus disiksa oleh derajat toksisitas dan efek samping yang menyertai tamoxifen seperti kekakuan dan nyeri sendi, sensasi kepanasan seketika (*hot flashes*), gangguan *mood* dan depresi, hingga masalah seksual seperti kekeringan vagina. Ketidakpatuhan dini sangat membahayakan nyawa karena meningkatkan risiko kekambuhan dan mortalitas. Menjawab problem krisis kelangsungan ini, protokol uji SWOG S2010 mencoba mengimplementasikan program *Active Symptom Monitoring (ASM)*, yaitu pengiriman kuesioner pelaporan gejala setiap 1 hingga 4 minggu melalui SMS atau situs web agar staf rumah sakit dapat mencegah penderita yang ingin berhenti berobat dengan mengelola efek samping secepatnya begitu dilaporkan.

Penelitian yang dilakukan oleh Nabieva et al., 2023 melihat kondisi lanskap pengobatan dunia nyata (*real-world*) di berbagai klinik di Jerman, untuk penderita kanker awal HR+ HER2-. Kendati literatur medis modern dan pedoman klinis mutakhir merekomendasikan perlindungan ganda (kombinasi tamoxifen atau *Aromatase Inhibitor* dengan obat Penekan Fungsi Ovarium/GnRH) agar menekan risiko kekambuhan dengan maksimal bagi kelompok wanita pramenopause, pada praktiknya peresepan dokter menunjukkan kesenjangan (*gap*). Data mengungkap fakta bahwa sebagian besar (61,8%) pasien berstatus *pre-menopause* hanya menerima pengobatan konvensional monoterapi tamoxifen. Dari keseluruhan wanita pramenopause yang dievaluasi, hanya kurang dari sepertiganya yang betul-betul menerima obat tambahan GnRH untuk menyetop kerja indung telur mereka (terinci atas 19,1% menerima AI + GnRH, dan 10,3% menerima tamoxifen + GnRH). Bukti ini memperjelas tingginya persentase pasien muda yang justru menerima perlakuan "kurang agresif" di lapangan, tak selaras dengan tingginya rekomendasi uji klinis.

Kesimpulan

Efektivitas tamoxifen sebagai terapi utama kanker payudara HR-positif tidak bersifat mutlak, melainkan sangat bergantung pada strategi klinis dan profil biologis pasien. Secara klinis,

tamoxifen terbukti sangat tangguh, bahkan mengungguli *Aromatase Inhibitor* (AI) dalam mencegah kekambuhan pada pasien stadium dua di Asia. Kinerjanya juga dapat dioptimalkan melalui strategi peralihan (*switching*) ke obat AI setelah 2-3 tahun penggunaan serta melalui pendekatan kronoterapi, yakni mengonsumsinya pada malam hari. Namun, potensi maksimal obat ini sering kali terhambat oleh faktor biologis, seperti mutasi genetik pada enzim hati CYP2D6 yang membuat aktivasi obat menjadi lambat, serta kemampuan sel tumor yang berevolusi menghilangkan reseptor estrogen (*ER-loss*) sehingga memicu resistensi.

Di sisi lain, seluruh potensi medis tersebut sering kali gagal memberikan hasil optimal akibat buruknya kepatuhan pasien di dunia nyata. Tingginya toksisitas dan efek samping yang mengganggu kualitas hidup menyebabkan sekitar 50% pasien menghentikan pengobatan secara dini, sebuah masalah yang diperburuk oleh praktik klinis di lapangan yang masih sering meresepkan tamoxifen sebagai monoterapi tanpa tambahan terapi penekan fungsi ovarium. Oleh karena itu, keberhasilan pengobatan menuntut pendekatan medis yang lebih holistik; tidak hanya sekadar meresepkan obat, tetapi juga harus mencakup pengujian kecocokan genetik, strategi pemberian yang tepat, serta pemantauan gejala efek samping secara aktif (*Active Symptom Monitoring*) agar pasien patuh menyelesaikan perawatannya.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh rekan yang membantu dalam penyusunan dan penyempurnaan kajian literatur ini

Daftar Pustaka

1. Bae, S. J., Kim, H. J., Kim, H.-A., Ryu, J. M., Park, S., Lee, E.-G., Im, S.-A., Jung, Y., Park, M. H., Park, K. H., Kang, S. H., Park, E., Kim, S. Y., Lee, M. H., Kim, L. S., Lee, A., Noh, W. C., Gwark, S., Kim, S., & Jeong, J. (2024). Breast density reduction as a predictor for prognosis in premenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer: An exploratory analysis of the updated ASTRRA study. *International Journal of Surgery*, 110, 934-942. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000907>.
2. Chang, C.-H., Lee, Y.-C., Huang, C.-W., & Lu, Y.-M. (2024). Is tamoxifen good enough for the Asian population in ER+ HER2- post-menopausal women with early breast cancer? A nationwide population-based cohort study. *PLOS ONE*, 19(11), e0313120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313120>.
3. Djahansouzi, S., Hanstein, B., Rein, D., Clees, M., & Rath, W. (2022). The rate of estrogen receptor-conversion associated with tumor progression in estrogen receptor-positive breast cancer patients following adjuvant Tamoxifen administration. *Cancer Reports*, 5(1), e1431. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1431>.

4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2022). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology*, 23(3), 382–392. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00758-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00758-0).
5. European Society for Medical Oncology (ESMO). (2026). ESMO Updates Metastatic Breast Cancer Guideline: A More Molecular, Subtype-Driven Roadmap For Care. *Annals of Oncology*. OncoDaily..
6. Flynn, K. E. (2024). *Symptom Monitoring using Patient-Reported Outcomes to Optimize Medication Use (SyMPTOM)*. NIH RePORTER (Project No. 5R01CA285925-02). National Cancer Institute..
7. Gao, Y., Yu, Y., Zhang, M., Yu, W., & Kang, L. (2024). Mechanisms of endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 14, 1448687. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1448687>.
8. Giacchetti, S., Laas, E., Bachelot, T., Lemonnier, J., André, F., Cameron, D., Bliss, J., Chabaud, S., Hardy-Bessard, A.-C., Lacroix-Triki, M., Canon, J.-L., Debled, M., Campone, M., Cottu, P., Dalenc, F., Ballesta, A., Penault-Llorca, F., Asselain, B., Dumas, E., ... Hamy, A.-S. (2024). Association between endocrine adjuvant therapy intake timing and disease-free survival in patients with high-risk early breast cancer: Results of a sub-study of the UCBG-UNIRAD trial. *eBioMedicine*, 104, 105141. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105141>.
9. Henry, N. L., Unger, J. M., Vaidya, R., Darke, A., Skaar, T., Fisch, M. J., & Hershman, D. L. (2024). Active symptom monitoring for premenopausal women with breast cancer initiating adjuvant endocrine therapy: Protocol for the SWOG S2010 randomized controlled efficacy trial. *Contemporary Clinical Trials*, 147, 107712. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2024.107712>.
10. Ingle, J. N., Suman, V. J., Solanki, M. H., Passow, M. R., Campbell, J. D., Wang, L., & Goetz, M. P. (2025). Evaluation of the androgen receptor in patients with ER α -positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen $\pm$ fluoxymesterone. *Breast Cancer Research*, 27, 40. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-01992-0>.
11. Karaboué, A., Innominato, P. F., Wreglesworth, N. I., Duchemann, B., Adam, R., & Lévi, F. A. (2024). Why does circadian timing of administration matter for immune checkpoint inhibitors' efficacy? *British Journal of Cancer*, 131(5), 783–796. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02704-9>.
12. Khan, A., Sisodiya, S., Aftab, M., Tanwar, P., Hussain, S., & Gupta, V. (2025). Mechanisms and Therapeutic Strategies for Endocrine Resistance in Breast Cancer: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 17(10), 1653. <https://doi.org/10.3390/cancers17101653>.

13. Musheyev, D., & Alayev, A. (2022). Endocrine therapy resistance: what we know and future directions. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, 3, 480–496. <https://doi.org/10.37349/etat.2022.00096>.
14. Nabieva, N., Altmann, F., Apel, K., Baerens, D.-T., Beha, M., Belau, A., Busch, S., Guth, D., Heinrich, G., Kreiss-Sender, J., Markmann, S., Olbermann, A., Oskay-Özcelik, G., Schuback, B., Steinfeld-Birg, D., Quiring, C., Kiss, F., Kreuzeder, J., Nuti, P., & Schilling, J. (2023). The endocrine treatment landscape for patients with HR+ HER2– early-stage breast cancer in Germany before the introduction of CDK4/6 inhibitor therapy – A real-world analysis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 83, 1127–1137. <https://doi.org/10.1055/a-2100-0643>.
15. Pang, H., Zhang, G., Yan, N., Lang, J., Liang, Y., Xu, X., Cui, Y., Wu, X., Li, X., Shan, M., Wang, X., Meng, X., Liu, J., Tian, G., Cai, L., Yuan, D., & Wang, X. (2021). Evaluating the risk of breast cancer recurrence and metastasis after adjuvant tamoxifen therapy by integrating polymorphisms in cytochrome P450 genes and clinicopathological characteristics. *Frontiers in Oncology*, 11, 738222. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.738222>.
16. Rangel-Méndez, J. A., Flores-Flores, E. M., Rubi-Castellanos, R., Sánchez-Cruz, J. F., & Moo-Puc, R. E. (2025). Effect of adjuvant endocrine therapy: single-agent vs. switching on breast cancer-free and overall survival-a retrospective cohort study. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 30(4), 529–538. <https://doi.org/10.5603/rpor.107761>.
17. Wilhelms Garan, L. A., Xiao, Y., & Lin, W.-C. (2022). 14-3-3 τ drives estrogen receptor loss via ER α 36 induction and GATA3 inhibition in breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(43), e2209211119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2209211119>.
18. Xu, B., Li, H., Jiang, Z., Gu, L., Tang, J., Xie, H., Pan, Y., Liu, Y., Cui, S., Wang, X., Cai, L., Zhang, Y., Zhao, H., & Shao, Z. (2022). Adjuvant tamoxifen switched to exemestane treatment in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer: A pragmatic, multicenter, and prospective clinical trial in China. *Chinese Journal of Cancer Research*, 34(6), 592-600. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.06.07>.