

**REVIEW ARTICLE :ADVERSE EFFECT MAYOR YANG TERJADI AKIBAT  
PENGUNAAN LETROZOLE PADA PASIEN KANKER PAYUDARA  
POSTMENOPAUSE**

**Linda Febriani, Sriwidodo**

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran  
Jln. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363  
[lfebriani09@gmail.com](mailto:lfebriani09@gmail.com)

**ABSTRAK**

*Adverse Effect* merupakan suatu kondisi yang tidak diinginkan pada saat penggunaan suatu obat. Obat anti kanker merupakan salah satu obat yang sering menimbulkan *adverse effect* pada pasiennya. Studi literatur ini bertujuan untuk mengetahui *adverse effect* yang ditimbulkan dari penggunaan obat golongan aromatase inhibitor yaitu *letrozole* pada pasien kanker payudara post menopause. Mekanisme obat dari golongan ini yaitu menurunkan produksi estrogen. Sehingga *adverse effect* yang biasa ditimbulkan adalah nyeri sendi, *autoimmune hepatitis*, penurunan kepadatan tulang, dan kardiotoxikitas.

**Kata kunci:** Kanker Payudara, *Adverse Effect*, *Aromatase Inhibitors*, Letrozol

**ABSTRACT**

*Adverse Effect is a condition that is not wanted when using a drug. Anti-cancer drugs is one of the drugs that often cause adverse effects in patients. This literature study aims to determine the adverse effect of aromatase inhibitor drug use that is letrozole in postmenopausal breast cancer patients. The drug mechanism of this class is to decrease estrogen production. So common adverse effects are joint pain, autoimmune hepatitis, decreased bone density, and cardiotoxicity.*

**Keywords:** Breast Cancer, *Adverse Effect*, *Aromatase Inhibitors*, Letrozole

**Diserahkan:** 4 Juli 2018, **Diterima** 4 Agustus 2018

**PENDAHULUAN**

Kanker payudara merupakan penyakit umum yang terjadi diseluruh dunia. Dari semua pasien kanker payudara tersebut 70% dari total pasien merupakan pasien kanker payudara dengan hormon esterogen positif (ER) positif. (Health, 2007).

Sebanyak 2,5 juta wanita di Inggris menderita kanker payudara, dan biasanya kanker payudara dengan ER positif diderita

wanita umur 50 tahun keatas. (Julia, *et al*, 2010).

Aromatase adalah enzim sitokrom p450 yang mengkatalisis pembentukan estrogen C18 (esterone dan estradiol) dari C19 androgen (androstenedion dan testosteron). Dua tipe umum aromatase inhibitor telah dikembangkan secara selektif menghambat sintesis estrogen. Inhibitor steroid bersaing dengan androsterone untuk situs pengikatan

substrat, sedangkan inhibitor nonsteroid mengikat ke kelompok heme disitus aktifnya dan memblokir pembentukan esterogen. (Yagata, *et al*, 2016).

*Aromatase Inhibitor* merupakan terapi *adjuvan* yang digunakan oleh pasien kanker payudara postmenopause dengan ER positif. Terapi *adjuvan* memiliki tujuan untuk mencegah sel-sel kanker payudara menerima stimulasi dari esterogen dan dengan demikian mencegah ER berikatan dengan progesterone. Dimana obat ini yang telah mengalami evaluasi pada uji klinisnya adalah *letrozole*. *Letrozole* merupakan obat golongan aromatase inhibitor yang paling kuat menekan estrerogen plasma, sehingga dapat menimalisir kekambuhan. (Monnier, 2009).

Karena penggunaan obat aromatase inhibitor sebagai terapi *adjuvan* semakin banyak perlu dilakukan studi tentang *adverse effect* yang ditimbulkan akibat penggunaan aromatase inhibitor. Agar *adverse effect* yang ditimbulkannya dapat diminimalisir. (Whelan, 2005).

AE atau yang disebut dengan *adverse effect* merupakan sebuah reaksi yang ditimbulkan akibat penggunaan suatu obat. Dimana kondisi tersebut tidak sesuai dengan tujuan pengobatan. (Joerger, *et. al*, 2014).

Obat-obatan yang digunakan pada terapi *adjuvan* harus dimonitoring *adverse*

*effect*. Agar tidak menimbulkan penyakit lain yang disebabkan oleh penggunaan obat golongan aromatase inhibitor. (Health, 2007).

Studi ini bertujuan untuk mengetahui *Adverse Effect* yang ditimbulkan dari obat kanker payudara *letrozole* pada pasien *postmenopausal*.

## POKOK BAHASAN

Pada penulisan review artikel ini metode yang digunakan adalah studi literatur. Dimana sumber yang digunakan berupa jurnal yang telah dipublikasikan, sehingga dapat dilihat dan diunduh di *website* jurnal internasional dan nasional.

Setelah melakukan studi literatur tersebut didapatkan hasil dari beberapa jurnal diperoleh informasi bahwa *letrozole* yang merupakan terapi *adjuvan* untuk pasien kanker payudara memiliki beberapa *adverse effect*. (Whelan, 2005)

Efek samping yang biasanya ditimbulkan dari penggunaan obat *letrozole* ini antara lain pusing, mual, muntah, kulit kemerahan, perasaan panas, dan kenaikan berat badan. Selain itu penggunaan *letrozole* sebagai terapi *adjuvan* dapat menimbulkan penyakit lain yang dapat merugikan pasien dan menurunkan kualitas hidup pasien. (Hasegawa, *et al*, 2015)

*Adverse effect* yang terjadi di dunia akibat penggunaan *letrozole* sebagai terapi

adjuvan telah terjadi sebanyak 75% dengan *adverse effect* pada grade 1 dan grade 2. (Abo-Touk, *et al*, 2010)

Berikut merupakan *adverse effect* :

**Tabel 1.** Persentase pasien dengan *adverse effect*

| <i>Adverse Effect</i> | <i>Letrozole</i> | <i>Placebo</i> |
|-----------------------|------------------|----------------|
| Vascular disorder     | 53,6%            | 47,8%          |
| Muskoletal disorders  | 38,2%            | 32,5%          |

**Tabel 1.1** Persentase pasien dengan *adverse effect*

| <i>Adverse Effect</i>    | <i>Letrozole</i> | <i>Placebo</i> |
|--------------------------|------------------|----------------|
| Metabolic disorders      | 21,5%            | 20,9%          |
| Nervous system disorders | 33,7%            | 31,8%          |

### ***Letrozole* menimbulkan Nyeri Sendi**

*Letrozole* merupakan salah satu obat anti kanker golongan aromatase inhibitor. Obat ini merupakan obat yang sering digunakan untuk wanita pasca menopause dengan kanker payudara. (Yagata, *et. al*, 2016)

The Breast International Grup studi menyatakan bahwa *letrozole* aman dan

efektif sebagai terapi *adjuvan* pada wanita pasca menopause dengan kanker payudara, lalu obat ini juga dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien. (The BIG, 2009)

Obat-obatan golongan aromatase inhibitor merupakan terapi endokrin primer yang direkomendasikan. Tetapi obat-obatan ini menimbulkan *adverse effect* yaitu nyeri persendian. Studi yang dilakukan oleh The Breast International Grup *letrozole* menyatakan 1-98 kasus 20% mengalami arthralgia. (Egawa, *et al*, 2016)

Pada suatu studi dilakukan pengujian obat *letrozole* pada 71 pasien. Dimana pengujian ini untuk melihat frekuensi nyeri persendian dan waktu onset nyeri persendian. Pada pengujian ini didapatkan bahwa pasien dengan *letrozole* mengalami nyeri persendian sekitar 60,6%. Waktu onset nyeri persendian *letrozole* yaitu 612 hari. Nyeri persendian biasanya terjadi setelah enam bulan pengobatan. Pada beberapa kasus nyeri sendi dapat terjadi setelah tiga bulan pengobatan. Hal tersebut dapat berbeda tergantung dari karakteristik dari pasiennya. (Morimoto, *et al*, 2017)

Nyeri sendi yang diakibatkan oleh *letrozole* lebih cepat berkembang dan nyeri sendi yang terjadi biasanya menimbulkan

rasa sakit. Nyeri sendi dapat terjadi karena penekanan hormon esterogen oleh aromatase yang berperan dari patogenesisnya. (Kanematsu, *et al*, 2011)

Pada penelitian lainnya menyatakan bahwa *letrozole* dapat menyebabkan nyeri dan kekakuan pada sendi, penelitian tersebut dilakukan pada 12 pasien yang mengkonsumsi *letrozole*. Rasa nyeri dan kaku pada sendi muncul setelah penggunaan obat *letrozole* selama 8 minggu, dimana nyeri dan kekakuannya terjadi pada pagi hari dibagian tangan atau pergelangan tangan. Pada saat kekauan tersebut terjadi mereka tidak dapat menutup atau meregangkan jari-jari tangan. (Mayes, *et al*, 2003)



**Gambar 1.** Terjadi perubahan kuku dan sinovtitis

Pada pemeriksaan klinis yang dilakukan sebagian besar menunjukkan mobilitas terbatas pada bagian pergelangan tangan. Pada ke 12 pasien tersebut juga dilakukan *MRI*. Hasil *MRI* menunjukkan terdapat cairan pada tendon fleksor digital pada 11 pasien, cairan mengelilingi tendon ekstensor pada empat pasien, dan akumalasi

cairan intra sendi metakarpal pada dua pasien, sinovitis sendi radiokarpal pada satu pasien. Pada 12 pasien tersebut terlihat bahwa pasien mengalami peningkatan dan penebalan selubung tendon. Obat-obat *non steroid* tidak dapat menyembuhkan inflamasi pada pasien, tetapi gejala-gejala tersebut bisa hilang dengan penghentian obat. (Pokhai, *et.al*, 2014). Penyebab sebenarnya gejala sendi tersebut diakibatkan karena penurunan esterogen yang disebabkan oleh konsumsi *letrozole* ini menyebabkan sitokin (protein tubuh dilepaskan) dalam kadar tinggi sehingga mempercepat pengeroposan tulang dan penuaan dan menyebabkan rasa sakit. (Zarkavelis, *et al*, 2016)

### ***Letrozole Menginduksi Autoimmunne Hepatitis***

*Aromatase Inhibitor* merupakan obat yang menghambat konversi androstenedion menjadi esterogen. Pada pasien wanita dengan kanker payudara Aromatase biasa menimbulkan nyeri persendian arthralgia, dan kekakuan pada otot. (Salgado, 2006)

Selain itu penggunaan obat golongan *aromatase inhibitor* yang salah satu contohnya *letrozole* dapat menyebabkan autoimun salah satunya hepatitis. (Inno, *et al*, 2011)

*Aromatase Inhibitor* ini dapat membuat peningkatan minor pada enzim hati, sehingga menyebabkan hepatoksistas ringan. Hal ini disebabkan karena autoimun. *Letrozole* dapat meningkatkan enzim hati sebanyak 1% pada wanita. (Zarkavelis, *et al*, 2016)

Sebuah studi yang dilakukan di Inggris melaporkan empat kasus pasien terkena hepatitis akibat penggunaan obat *Aromatase Inhibitor*, pasien-pasien tersebut merupakan pasien rawat inap. Hepatitis tersebut muncul setelah enam bulan penggunaan aromatase inhibitor tetapi dua dari empat pasien terkena hepatitis setelah tiga minggu penggunaan. Semua pasien mengalami perbaikan hati setelah penghentian obat *aromatase inhibitor*. *Letrozole* merupakan obat yang potensial menyebabkan penyakit hati. Diagnosis autoimun hepatitis ini dilakukan dengan *biopsi* pada hati. (Goss Pe, *et al*, 2016).

**Tabel 2.** Tinjauan Literatur pasien dengan hepatitis karena *Aromatase Inhibitors*

| Umur     | Interval hepatitis dan penggunaan obat | Outcome                                 |
|----------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 58 tahun | 3 minggu                               | Peningkatan hasil test hati             |
| 70 tahun | 4 bulan                                | Tes hati normal                         |
| 60 tahun | 6 bulan                                | Gangguan hati akut dengan IgG meningkat |

### ***Letrozole* Menyebabkan Penurunan Kepadatan Tulang**

Pasien kanker payudara yang menerima terapi menggunakan golongan obat aromatase inhibitor yang salah satu contohnya adalah *letrozole* maka akan menyebabkan penurunan kadar esterogen. Hormon estrogen merupakan hormon yang memelihara kekuatan tulang, karena mencegah aktivitas sel osteoklas untuk menyerap tulang. (Mincey, 2003)

Pada penelitian yang dilakukan oleh The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group pada 226 dengan 122 wanita postmenopause dengan kanker payudara yang diberikan *letrozole* dan 104 diberikan plasebo. Setelah 24 bulan menunjukkan bahwa terjadi penurunan kepadatan tulang. Dimana BMD ( Bone Mass Density) total di pinggul menunjukkan rata-rata T score -3,6 pada pasien yang menerima *letrozole*. Pada BMD total di tulang belakang lumbar T score -5,3. Dan pada L2-L4 postanterior T score 4,1. Sedangkan T score yang menunjukkan BMD normal itu yaitu lebih dari sama dengan -1,0. (Perez, *et al*, 2016)

Sehingga dari penelitian ini dapat dilihat bahwa penggunaan *letrozole* dalam jangka waktu dua tahun akan menurunkan kepadatan tulang di pinggul dan tulang belakang lumbar, sehingga penggunaan obat *letrozole* atau golongan-golongan aromatase inhibitor harus ditinjau parameter klinis pada pasien. (Hodgson, *et al*, 2001)

### ***Letrozole* menyebabkan Kardiotoxikitas**

*Aromatase Inhibitor* merupakan obat lini pertama yang dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada pasien wanita postmenopause yang menginap kanker payudara. Tetapi jika kondisi pasien

memiliki lebih dari satu penyakit, misalnya penyakit kardiovaskular menjadi salah satu faktor yang dapat menyebabkan kematian pada pasien. (Colleoni, *et al*, 2011)

Resiko penyakit kardivaskular meningkat seiring usia dan kejadian tersebut jauh lebih tinggi pada wanita postmenopause. Apalagi jika wanita postmenopause tersebut juga menderita kanker payudara, penggunaan obat golongan aromatase inhibitor akan meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular. (Burstein, *et al*, 2014)

Obat golongan aromatase inhibitor memiliki mekanisme yaitu mengurangi estrogen di dalam tubuh. Estrogen sendiri memiliki peran untuk mengatur konsentrasi serum lipid, koagulasi, sistem fibrinolitik, sistem antioksidan, meningkatkan vasodilatasi, menghambat respon pembuluh darah pada cedera, dan menghambat perkembangan aterosklerosis. (Wasan, 2005)

Maka dari ini penggunaan obat aromatase inhibitor ini dapat menyebabkan kejadian kardiotoxikitas.

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh BIG pada tahun 2017 menunjukkan bahwa obat *letrozole* dapat meningkatkan hiperkolestolemia tetapi efek samping utama dari aromatase inhibitor yang sudah

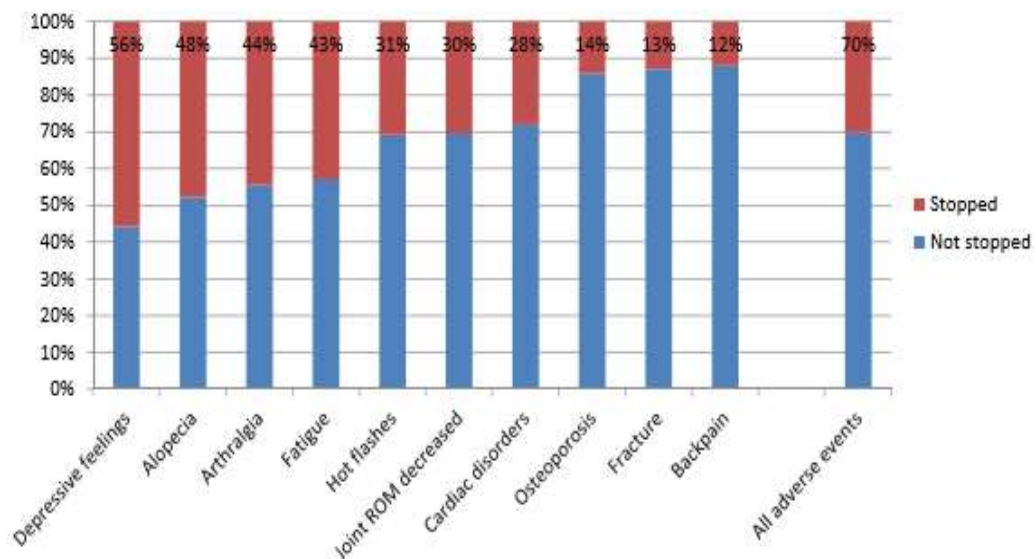
banyak diketahui adalah penyakit jantung iskemik. Berbeda halnya dengan obat tamoxifen sebesar 33% obat tersebut dapat menurunkan resiko kardiovaskular. Sehingga tamoxifen merupakan salah satu obat yang termasuk kardioprotektif jika digunakan oleh pasien wanita postmenopause dengan kanker payudara. (Early Breast Cancer Trialist, *et al*, 2015)

Tamoxifen dapat menurunkan LDL dan kolesterol dengan menghambat enzim yang terlibat dalam metabolisme. Sedangkan *aromatase Inhibitor* tidak secara signifikan mengubah lipoprotein plasma, hal tersebut yang menjadi faktor penyebab terjadi hiperkolestrolemia. (Van de Velde, 2011).

**Tabel 3.** Membandingkan *adverse effect* antara *letrozole* dengan tamoxifen

| <i>Adverse Effect</i> | <i>Letrozole</i> | Tamoxifen |
|-----------------------|------------------|-----------|
| Hot Flush             | 19               | 16        |
| Hipertensi            | 8                | 4         |
| Bone pain             | 22               | 21        |
| Back pain             | 18               | 19        |
| Arthralgia            | 16               | 15        |
| Pain in Limb          | 10               | 8         |
| Headchace NOS         | 8                | 7         |

Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2018 oleh Erick J Blok, *et al* dilakukan investigasi tentang durasi terapi adjuvan *letrozole* diperpanjang. Dimana penelitian ini dilakukan pada 1824 pasien postmenopause dengan hormon reseptor esterogen positif, dimana telah mengkonsumsi *letrozole* 2,5-5 tahun. Diperoleh hasil sebagai berikut :



Dari data diatas dapat dilihat bahwa frekuensi terjadinya *adverse effect* pada pasien yang mengkonsumsi *letrozole* dengan jangka waktu yang panjang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak melanjutkan terapi dengan *letrozole*.

Untuk meminimalisir *adverse effect* yang diterima oleh pasien maka dapat dilakukan hal-hal berikut:

**Tabel 4.** Cara penanggulangan *adverse effect* akibat penggunaan *letrozole*

| <b><i>Adverse effect</i></b> | <b>Manajemen</b>                                                                                                        |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hot flashes                  | Untuk penanggulangan hot flashes dapat menggunakan magestrol acetat, gabapentin phytoestrogen, dan perubahan pola makan |
| Bone Loss/ osteoporesis      | Untuk penanggulangan dapat dengan mengkonsumsi vitamin D,berhenti merokok,dan beraktifitas fisik seperti jogging.       |
| Muskoskeletal                | Untuk penanggulangan olahraga secara rutin, NSAIDs, pijat.                                                              |

| <b><i>Adverse effect</i></b> | <b>Manajemen</b>                                          |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Kardivaskular                | Untuk penanggualannya dengan cek parameter biokimia lipid |

( Julia, *et al*, 2010)

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Bapak Sriwidodo, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing yang telah memberikan kritik dan saran dalam penulisan review jurnal ini, sehingga review ini dapat berguna bagi semua kalangan.

## SIMPULAN

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan obat golongan *Aromatase Inhibitors* yaitu *letrozole* memiliki beberapa *adverse effect* yang merugikan jika dikonsumsi oleh pasien wanita post menopause dengan kanker payudara hormon esterogen positif. *Adverse effect* yang ditimbulkan antara lain nyeri sendi arthalgia, *autoimun* hepatitis, penurunan kepadatan tulang dan hiperkolestrolemia. Selain itu dengan pemberian jangka panjang *letrozole* akan meningkatkan resiko *adverse effectnya*, sehingga perlu dipantau penggunaan terapi *adjuvan letrozole* pada pasien kanker payudara postmenopause.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abo-Touk NA, Sakr HA, Abd El Lattef A. 2010. Switching to *letrozole* versus continued tamoxifen therapy in treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* Vol 22
- BIG 1-98. *Letrozole* therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. 2009. *N Engl J Med*.
- Burstein HJ, *et al*. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. 2014. *J Clin Oncol*
- Colleoni M, *et al*. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant *letrozole* compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. 2011. *J Clin Oncol* 29
- Early Breast Cancer Trialists, *et al*. 2015. *Aromatase inhibitors* versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015
- Egawa C, *et al*. 2016. Risk factors for joint symptoms in postmenopausal Japanese breast cancer patients treated with anastrozole: a prospective multicenter cohort study of patient reported outcomes. *Int J Clin Oncol*.
- Goss PE, *et al*. 2016. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*.
- Hodgson SF, *et al*. 2001. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*
- Health MSf. 2007. Drug use evaluation. Program (Eds.) Drug and therapeutics committee. Training Course United States: Management Sciences for Health
- Inno A, *et al*. 2011. Anastrozole related acute hepatitis with autoimmune features: a case report. *BMC Gastroenterol*
- Julia, *et al*. 2010. Managing *Aromatase Inhibitors* in Breast Cancer Survivors: Not Just for Oncologists. *Mayo Clinic Pro*. vol 85
- Joerger M, *et al* 2014. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland : a population based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*
- Kanematsu M, *et al*. 2011. The time since last menstrual period is important as a clinical predictor for non-steroidal aromatase inhibitor related arthralgia. *BMC Cancer*.
- Mayes, *et al*. 2003. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*
- Mincey BA. 2003. Osteoporosis in women with breast cancer. *Curr Oncol Rep*
- Morimoto, *et al*. 2017. Joint symptoms associated with anastrozole and *letrozole* in patients with breast cancer : a retrospective comparative study. *Journal Clinical Pharmacy* vol 3 no 25
- Perez, *et al*. 2016. Effect of *Letrozole* Versus Placebo on Bone Mineral Density in Women With Primary Breast Cancer Completing 5 or More Years of Adjuvant Tamoxifen: A Companion Study to NCIC CTG MA.17. *Journal of Clinical Oncology* vol 24 no 22

- Pokhai, *et al.* 2014. *Letrozole* Induced Very Early Systemic Sclerosis in a Patient With Breast Cancer: A Case Report. *Journal Rheumatol* vol 29 no 2
- Salgado BA, *et al.* 2006. Aromatase inhibitors: side effects reported by 622 women. *Breast Cancer Res Treat*
- Van De Velde CJ, *et al.* 2011. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011
- Wasan KM, *et al.* 2005. The influence of *letrozole* on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol* vol 16.
- Whelan T, *et al.* 2005. Assessment of quality of life in MA17: A randomized, placebo controlled trial of *letrozole* after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol*.
- Yagata H, *et al.* 2016. Joint symptoms and health-related quality of life in postmenopausal women with breast cancer who completed 5 years of anastrozole. *Support Care Cancer*.
- Zarkavelis G, *et al.* 2016. Aromatase inhibitors induce autoimmune disorders in patients with breast cancer: a review. *J Adv Res*