

## REVIEW ARTIKEL: Interaksi Obat Tamoxifen Terhadap Konsumsi Tanaman dan Buah-Buahan Dalam Terapi Kanker Payudara

Siti Rohmah, Asifa Dewi Mulyani

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

Program Studi Psikologi, Fakultas Psikologi, Universitas Jendral Achmad Yani

Email : rsiti1533@gmail.com

### Abstrak

Hingga akhir tahun 2020, kanker payudara menjadi kasus kanker yang paling banyak terdiagnosa. Di Indonesia, terdapat 68.858 kasus atau 16,6% dari total 348.809 kasus kanker. Enzim *CYP2D6* dan *CYP3A4/5* berperan dalam mengaktivasi tamoxifen, sebagai terapi adjuvan standar lini pertama yang baik untuk pasien *pre-menopause* maupun *post-menopause* kanker payudara. Peninjauan literatur untuk menyelidiki peran penting dan memberikan gambaran data terkini mengenai tanaman dan buah-buahan yang mempengaruhi metabolisme tamoxifen dalam pengobatan kanker payudara. Pencarian publikasi dari database akademis seperti Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, PubMed, dan Google standar. Istilah pencarian yang digunakan seperti kanker payudara, tamoxifen, kunyit, ginseng, kedelai, dan jeruk bali. Keragaman respons terapeutik yang dihasilkan mempengaruhi efektivitas Tamoxifen, efek samping, kekambuhan dan kelangsungan hidup pasien. Tinjauan ini menggarisbawahi pentingnya mengintegrasikan pola makan ke dalam praktik klinis untuk meningkatkan kemanjuran pengobatan dan mengurangi efek samping.

**Keyword:** Kanker Payudara, Tamoxifen, Kunyit, Ginseng, Kedelai, Jeruk Bali

### Abstrack

Until the end of 2020, breast cancer is the most diagnosed cancer case. In Indonesia, there were 68,858 cases or 16.6% of the total 348,809 cancer cases. The enzymes *CYP2D6* and *CYP3A4/5* play a role in activating tamoxifen, as a standard first-line adjuvant therapy for both pre-menopausal and post-menopausal breast cancer patients. A review of the literature to investigate the important role and provide an overview of current data regarding plants and fruits that affect tamoxifen metabolism in the treatment of breast cancer. Publication searches from academic databases such as Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, PubMed, and standard Google. Search terms used included breast cancer, tamoxifen, turmeric, ginseng, soybean, and grapefruit. The resulting diversity of therapeutic responses affects Tamoxifen's effectiveness, side effects, recurrence and patient survival. This review underscores the importance of integrating diet into clinical practice to improve treatment efficacy and reduce side effects.

**Keyword:** Breast Cancer, Tamoxifen, Turmeric, Ginseng, Soy, Grapefruit

## PENDAHULUAN

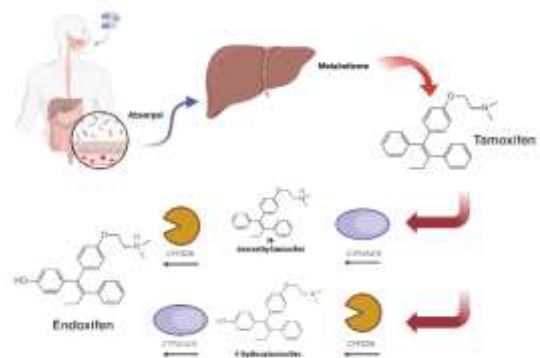
Kanker merupakan sel yang tumbuh tidak terkendali dan tersebar ke organ lain. Sel manusia terjadi proses pembelahan membentuk sel baru dan menggantikan sel lama. Proses pertumbuhan dan perkembangan sel abnormal membentuk gumpalan jaringan yang disebut kanker (1). Kasus kematian utama wanita di dunia maupun Indonesia terjadi akibat kanker payudara. Menurut WHO pada tahun 2020, terdapat kasus kanker payudara pada wanita sebesar 7,8 juta kasus dan dalam 5 tahun terakhir menjadi kanker yang umum dan banyak terdiagnosa di dunia (2). Pada tahun 2020, tercatat 65.858 (16,6%) dari total 396,914 kasus kanker di Indonesia dan kanker payudara menempati peringkat pertama penyumbang kematian (2).

Kanker payudara dapat terjadi diakibatkan oleh sel-sel anormal yang terbentuk dengan tidak terkontrol dan tidak beraturan pada payudara. Kanker payudara muncul di sel-sel lapisan seperti epitel (85%) dari duktus atau lobulus (15%) di jaringan kelenjar payudara (2). Kanker payudara estrogen reseptor-positif (ER+) menyumbang sekitar 60% –75% dari seluruh pasien kanker payudara. Hormonal terapi (ET: Endokrin Terapi), dapat digunakan sebagai terapi utama atau terapi tambahan (adjuvan) (3). Terapi Endokrin adjuvan adalah pengobatan sistemik yang efektif untuk sebagian besar kanker payudara ER+ dan telah menjadi terapi yang paling banyak digunakan untuk mengobati kanker payudara yang reseptor hormon positif (4). Terapi adjuvan standar lini pertama yang baik untuk pasien *pre-menopause* maupun *post-menopause* adalah tamoxifen (5).

Tamoxifen telah mengubah lanskap pengobatan dan pencegahan kanker payudara sejak diperkenalkan pada akhir tahun 1960 dan menjadi terapi andalan kanker payudara selama lebih dari 20 tahun (6). Uji klinis acak telah menunjukkan bahwa tamoxifen adjuvan menghasilkan peningkatan kelangsungan hidup dan penurunan tingkat kekambuhan kanker payudara (7). Tamoxifen secara selektif berikatan dengan reseptor estrogen,

menghasilkan efek estrogenik dan anti-estrogen sehingga obat ini spesifik untuk pasien sebagai modulator reseptor estrogen selektif (SERM) (8). Tamoxifen bekerja dengan cara menghambat aktivitas proliferasi estrogen pada epitel mammae pada jaringan payudara. Tamoxifen dikatalisis menjadi dua metabolit aktif utama, endoksifen (4-hidroksi-N-desmetil tamoxifen) dan 4-hidroksi-tamoxifen, melalui enzim CYP2D6 dan CYP3A4/5 (9).

Metabolisme Tamoxifen terjadi secara ekstensif di hati manusia oleh sistem sitokrom P450 (CYP) menjadi beberapa metabolit primer dan sekunder. Biotransformasi Tamoxifen yang dimediasi oleh CYP P450 penting dalam menentukan pembersihan obat dan konversinya menjadi metabolit aktif (10). Pada Gambar 1. menjelaskan secara rinci jalur



metabolisme tamoxifen.

Gambar 1. Metabolisme Tamoxifen (Desain dengan Biorender.com)

Tamoxifen dimetabolisme secara ekstensif terutama oleh sistem sitokrom P450 (CYP) menjadi beberapa metabolit primer dan sekunder. Metabolisme tamoxifen terjadi melalui dua jalur, 4-hidroksilasi dan N-demetilasi yang menghasilkan metabolit sekunder yakni endoksifen. Jalur 4-hidroksilasi dikatalisis oleh beberapa CYP termasuk CYP2D6 menghasilkan metabolit 4-hidroksi-tamoxifen yang cepat. Jalur N-demetilasi melalui hidroksilasi oleh CYP2D6 menjadi *N-desmethyltamoxifen* sebagai penyumbang 92% metabolisme tamoxifen. *N-desmethyltamoxifen* dioksidasi menjadi metabolit sekunder endoksifen untuk aktivitas tamoxifen. Endoksifen menjadi metabolit

utama yang bertanggung jawab atas keberhasilan pengobatan tamoxifen (11).

Konsentrasi endoksifen harus lebih tinggi dari 5,97 ng/mL untuk menghasilkan efek klinis yang diinginkan, dan pada pasien dengan konsentrasi di bawah ambang batas ini, terdapat kemungkinan besar terjadinya kekambuhan (12). Untuk memastikan bahwa tamoxifen diubah menjadi bentuk aktifnya (endoksifen), semua enzim CYP2D6 hati harus digunakan. Namun enzim ini juga diperlukan untuk memecah zat lain. Oleh karena itu, zat-zat ini dapat “menempati” CYP2D6 ini, sehingga mengurangi ketersediaannya untuk mengubah tamoxifen menjadi endoksifen. Hal ini pada dasarnya akan mengakibatkan tamoxifen yang dikonsumsi dianggap tidak efektif karena tubuh tidak dapat memprosesnya (13).

Banyak penelitian melaporkan bahwa terdapat Interaksi terhadap konsumsi tanaman dan buah-buahan yang dapat mempengaruhi metabolisme obat, mengurangi risiko baik kematian dan kekambuhan yang mengarah pada kemungkinan penggunaan terapi kombinasi kanker payudara (14). Tanaman dan buah-buahan tertentu dapat mengganggu metabolisme tamoxifen menjadi endoksifen oleh enzim CYP2D6 pada tingkat yang berbeda (15). Jika proses metabolisme ini terganggu, maka efektivitas tamoxifen dalam tubuh juga dapat berubah dan memberikan hasil berbeda sehingga menghambat CYP2D6 yang diperkirakan akan mengurangi kemanjuran tamoxifen (16). Review ini bertujuan untuk mengevaluasi bukti-bukti yang tersedia dari literatur tentang penggunaan gabungan

Tamoxifen dengan tumbuhan alami seperti kunyit, ginseng, dan kedelai ataupun buah seperti jeruk bali dalam studi kanker payudara.

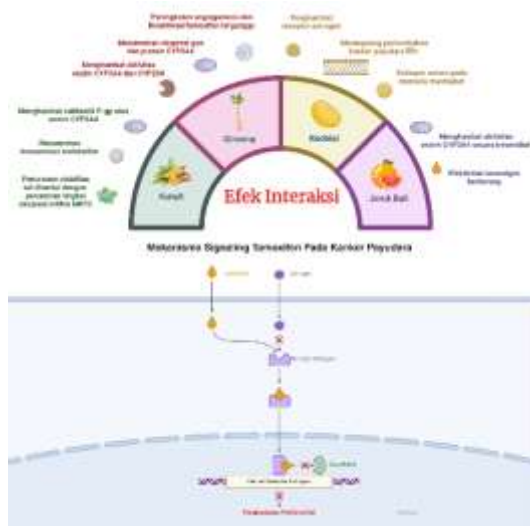
## **METODE**

Kami meninjau literatur untuk memberikan gambaran data terkini mengenai tanaman dan buah-buahan yang mempengaruhi metabolisme tamoxifen dalam pengobatan kanker payudara. Hasilnya disajikan dalam bentuk review artikel. Pencarian publikasi dalam ulasan ini menggunakan Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, PubMed, dan Google standar. Berbagai istilah pencarian digunakan, termasuk Kanker Payudara, Tamoxifen, Kunyit, Ginseng, Kedelai, dan Jeruk Bali. Pencarian jurnal dan daftar referensi yang relevan juga dilakukan. Untuk memastikan bahwa review ini mutakhir dan relevan, pencarian dibatasi pada penelitian yang diterbitkan antara tahun 2009 dan 2023. Dengan menggunakan metode ini, 17 makalah yang terkait diidentifikasi, dibaca dan dianalisis. Publikasi terpilih menjadikan landasan yang kuat untuk menganalisis interaksi kompleks antara metabolisme tamoxifen dengan konsumsi tanaman dan buah-buahan dan bagaimana hubungan ini mempengaruhi terapi kanker

## **HASIL PEMBAHASAN**

Tabel 1. Efek Interaksi Obat Tamoxifen dengan Konsumsi Tanaman dan Buah-buahan Dalam Terapi Kanker Payudara

Makanan	Mekanisme	Efek Terapi	Literatur
Kunyit	Menghambat subfamili P-gp atau enzim CYP3A4	Mengurangi metabolisme lintas pertama tamoxifen di usus kecil dan/atau di hati	(17)
	Menurunkan konsentrasi endoksifen	Metabolit aktif endoksifen di bawah ambang batas kemanjuran secara signifikan dengan penggunaan kunyit (+/- piperine) secara bersamaan.	(18)
	Mengurangi kelangsungan hidup sel MCF-7 dan Penurunan viabilitas sel disertai dengan penurunan tingkat ekspresi mRNA MRP2	Meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap tamoxifen	(19)
Ginseng	Menghambat aktivitas enzim CYP3A4 dan CYP2D6	Bioaktivasi Tamoxifen terganggu dan berkontribusi pada peningkatan angiogenesis.	(20)
		Bioaktivasi Tamoxifen akan terganggu	(21)
	Menurunkan aktivitas enzim CYP3A4 serta ekspresi gen dan protein CYP3A4	Bioaktivasi Tamoxifen akan terganggu	(22)
Kedelai	Penghambat reseptor estrogen	Mengurangi risiko, kematian, dan kekambuhan kanker payudara	(23); (24); (25); (26); (27); (28); (29)
	Fitoestrogen berikatan dengan reseptor estrogen sehingga estrogen serum pada manusia meningkat	Berpotensi merangsang pertumbuhan kanker payudara ER+	(24)
		Asupan dalam jumlah besar secara signifikan dikaitkan dengan risiko kanker payudara yang lebih tinggi	(30)
Jeruk Bali	Menghambat aktivitas enzim CYP3A4 secara ireversibel	Efektivitas Tamoxifen berkurang	(31); (32)



Gambar 2. Efek Interaksi Obat Tamoxifen dengan Konsumsi Tanaman dan Buah-buahan Dalam Terapi Kanker Payudara (Desain dengan BioRender.com)

### Kunyit

Kurkumin, juga disebut “kunyit”, rempah-rempah yang diambil dari akar tanaman *Curcuma longa*, menjadi semakin populer di kalangan pasien kanker karena efek anti-kankernya (33). Kunyit mempunyai bioavailabilitas yang buruk disebabkan penyerapannya yang lambat dan metabolisme yang cepat (34). Interaksi antara kunyit terhadap bioavailabilitas dan farmakokinetik tamoxifen serta metabolitnya yakni 4-hydroxytamoxifen telah diselidiki pada tikus (17). Dalam penelitian tersebut digunakan Tamoxifen dosis tunggal yang diberikan secara oral ( $9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) dengan atau tanpa kunyit ( $0,5$ ,  $2,5$  dan  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) dan intravena ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) dengan atau tanpa kunyit ( $2,5$  dan  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) pada tikus. Evaluasi juga dilakukan terhadap efek kunyit pada aktivitas P-glikoprotein (P-gp) dan CYP3A4. Hasil menunjukkan bahwa kunyit dapat menghambat aktivitas CYP3A4 dengan nilai konsentrasi penghambatan 50% (IC50) sebesar  $2,7 \mu\text{M}$ . Selain itu, kunyit secara signifikan meningkatkan akumulasi seluler rhodamin-123 dalam sel MCF-7/ADR yang mengekspresi P-gp. Hal ini menyatakan bahwa kunyit secara signifikan menghambat aktivitas P-gp. Bioavailabilitas absolut tamoxifen dengan adanya kunyit adalah  $27,2\text{--}33,5\%$  yang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol oral

$20,4\%$ . Selain itu, bioavailabilitas relatif tamoxifen  $1,12 - 1,64$  kali lipat lebih besar dibandingkan pada kelompok kontrol. Penggunaan tamoxifen bersamaan kunyit dapat menurunkan secara signifikan rasio AUC-induk metabolit (MR), hasil ini menunjukkan bahwa kunyit dapat menghambat metabolisme tamoxifen yang dimediasi CYP menjadi metabolit aktif 4-hydroxytamoxifen.

Peningkatan bioavailabilitas tamoxifen oleh kunyit disebabkan oleh penghambatan metabolisme tamoxifen yang dimediasi CYP3A4 di usus kecil dan/atau di hati dan penghambatan aktivitas P-gp di usus (35).

Penelitian yang dilakukan oleh (18), membandingkan paparan endoksifen dan tamoxifen pada pasien kanker payudara dengan atau tanpa kombinasi kunyit, dan dengan penambahan bio-enhancer piperine. Dalam penelitian tersebut digunakan dosis Tamoxifen ( $20\text{--}30\text{mg/hari}$ ) tanpa atau dikombinasikan dengan kunyit ( $1200 \text{ mg/ 3x sehari}$ ) +/- piperin ( $10 \text{ mg/ 3x sehari}$ ). Hasil menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata geometrik untuk endoksifen AUC  $0\text{--}24$  jam menurun ( $7,7\%$ ) dengan kunyit sedangkan kombinasi kunyit dan piperin ( $12,4\%$ ), dibandingkan dengan hanya pemberian tamoxifen saja. Kemudian Tamoxifen AUC  $0\text{--}24$  jam menunjukkan hasil yang serupa. Efek signifikan terasa untuk pasien dengan fenotip metabolisme CYP2D6 (*Extensive Metabolizer*), dibandingkan dengan fenotip metabolisme CYP2D6 (*Intermediet Metabolizer*). Dengan demikian, paparan tamoxifen dan endoksifen menurun secara signifikan dengan penggunaan bersamaan kunyit (+/- piperin). Oleh karena itu, pengobatan bersama dengan kunyit dapat menurunkan konsentrasi endoksifen di bawah ambang batas kemanjuran (berpotensi pada  $20\text{--}40\%$  pasien), terutama pada pasien dengan fenotip EM (18).

Penelitian lain menggunakan sel MCF-7 yang sebelumnya terpapar pengobatan tamoxifen jangka panjang [sel MCF-7(T)] (19). Sel MCF-7(T) diobati dengan  $1 \mu\text{M}$  tamoxifen, kurkumin ( $5$ ,  $10$ , dan  $20 \mu\text{M}$ ), kombinasi kurkumin ( $5$ ,  $10$ , dan  $20 \mu\text{M}$ ) dan  $1 \mu\text{M}$  tamoxifen, atau  $10 \mu\text{M}$  nevirapine (yang

dikenal sebagai penghambat MRP2) selama 5 hari. Kemudian, sel-sel dipanen, dihitung untuk menilai viabilitas sel, dan dievaluasi untuk ekspresi mRNA MRP2. Hasil penelitian tersebut menunjukkan pengobatan dengan kurkumin saja atau dikombinasikan dengan tamoxifen secara signifikan mengurangi kelangsungan hidup sel pada semua konsentrasi kurkumin dibandingkan dengan kontrol. Penurunan viabilitas sel disertai dengan penurunan tingkat ekspresi mRNA MRP2. Dengan demikian, penerapan kurkumin pada sel MCF-7 yang sebelumnya terpapar pengobatan tamoxifen jangka panjang meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap tamoxifen.

### **Ginseng**

Ginseng, salah satu obat herbal terpopuler, telah digunakan selama ribuan tahun di berbagai negara Asia. Ginseng sering dijadikan sebagai *Complementary Alternative Medicines* (CAM) yang digunakan oleh pasien kanker. Ginseng dikonsumsi untuk meringankan efek samping pengobatan kanker tertentu, untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh atau membantu mengatasi kecemasan. Beberapa penelitian telah menyelidiki efek ekstrak ginseng atau konstituen ekstraknya terhadap enzim CYP menggunakan berbagai teknik. Diketahui bahwa ginseng adalah penghambat kuat untuk aktivitas enzim CYP3A4 dan CYP2D6 (20); (21). Dengan demikian, ginseng dapat menghentikan kerja enzim CYP3A4 dan CYP2D6 yang mengakibatkan kemampuan tubuh dalam metabolisme obat-obatan tertentu khususnya Tamoxifen dapat terpengaruh karena memerlukan penggunaan enzim tersebut untuk dikatalisis menjadi metabolit aktif. Dosis tamoxifen harus disesuaikan jika pasien bersikeras untuk tetap mengonsumsi ginseng, namun jika tidak maka bioaktivasi Tamoxifen akan terganggu (20). Sehingga alternatif terbaik bagi pasien kanker payudara adalah menghindari konsumsi ginseng dalam kadar tinggi saat mengonsumsi tamoxifen.

### **Kedelai**

Kedelai kaya akan senyawa isoflavan, kelompok utama fitoestrogen (estrogen tumbuhan) yang memiliki kandungan dan fungsi mirip dengan hormon estrogen pada manusia (36). Karena potensi tersebut, fitoestrogen dapat saja berikatan dengan reseptor estrogen (37). Namun, fitoestrogen berikatan secara berbeda dan melakukan tindakan yang berbeda terhadap reseptor estrogen. Fitoestrogen dapat bertindak sebagai aktivator dan penghambat reseptor estrogen, tergantung pada berbagai faktor, termasuk kadar estrogen dalam tubuh (baik dari estrogen yang diproduksi oleh tubuh maupun sumber estrogen makanan lainnya) (38). Peristiwa ini disebut dengan tindakan modulasi reseptor estrogen selektif sehingga menjadikannya terdapat hipotesis bahwa hal tersebut berpotensi merangsang pertumbuhan kanker payudara ER+ (24). Studi terbaru yang dilakukan oleh (30). menunjukkan asupan kedelai dalam jumlah besar secara signifikan dikaitkan dengan risiko kanker payudara yang lebih tinggi. Namun konsumsi kedelai dihipotesiskan dapat mengurangi risiko kanker payudara, hal ini sejalan dengan semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa konsumsi kedelai mungkin bermanfaat dalam mengurangi risiko, kematian, dan kekambuhan kanker payudara (23); (24); (25); (26); (27); (28); (29) bahkan saat menggunakan tamoxifen (24). Namun, diperlukan lebih banyak penelitian dengan jumlah pasien yang lebih besar untuk pemahaman yang lebih komprehensif mengenai dampaknya terhadap manusia (39).

### **Jeruk bali**

Jeruk bali merupakan buah jeruk dengan ciri khas rasa pahit-manis, merupakan hasil persilangan antara jeruk manis (*Citrus sinensis*) dan pomelo (*Citrus maxima*) (40). The US Food and Drug Administration (FDA) mengklasifikasikan jeruk bali sebagai penghambat enzim CYP3A4 sedang hingga kuat yang memetabolisme sekitar 50% obat-obat (41). Jeruk bali mengandung berbagai macam flavonoid dan furanocoumarin (40). Flavonoid hanya memiliki kontribusi kecil

terhadap efek penghambatan, berbeda dengan furanocoumarin yang menghambat CYP3A4 secara ireversibel sebagai inhibitor (32). Sehingga Jeruk bali terkenal sebagai pengganggu berbagai pengobatan, hal ini disebabkan oleh senyawa furanocoumarins yang terdapat dalam jeruk bali dapat berikatan dengan enzim CYP3A4 (31). Dengan demikian, obat-obatan seperti Tamoxifen tidak dapat menggunakan enzim CYP3A4 yang terlibat dalam metabolisme menjadi bentuk aktifnya di dalam tubuh yang mengakibatkan efektivitas obat berkurang. Dalam beberapa kasus ditemukan bahwa mengkonsumsi satu buah jeruk bali atau satu gelas jus jeruk bali sudah cukup untuk membatasi efektivitas CYP3A4 (31).

### **KESIMPULAN**

Kanker payudara masih merupakan kanker yang kanker yang umum dan paling banyak didiagnosis pada wanita secara global. Terapi Endokrin adjuvan sangat efektif dan menjadi pilihan terapi yang paling banyak digunakan untuk mengobati kanker payudara kanker payudara ER+ dimana Tamoxifen sebagai lini

pertama bagi pasien *pre-menopause* maupun *post-menopause*. Tamoxifen diubah menjadi endoksifen melalui enzim CYP2D6 dan CYP3A4/5 pada hati (42). Ulasan ini menyelidiki peran penting Interaksi obat tamoxifen terhadap konsumsi tanaman dan buah-buahan dalam terapi kanker payudara dalam metabolisme Tamoxifen, menekankan dampaknya terhadap farmakodinamik dan farmakokinetik obat. Kami mengeksplorasi bagaimana tumbuhan alami seperti kunyit, ginseng, kedelai dan jeruk bali mempengaruhi efektivitas Tamoxifen, efek samping, dan kelangsungan hidup pasien. Keragaman respons terapeutik yang dihasilkan ini menyoroti pentingnya bahwa kunyit, ginseng, kedelai dan jeruk bali untuk dikonsumsi terutama dalam jumlah sedang saat menggunakan tamoxifen. Namun, jika terlalu banyak dikonsumsi maka dapat menimbulkan efek negatif. Tinjauan ini menggarisbawahi pentingnya mengintegrasikan pola makan ke dalam praktik klinis untuk meningkatkan kemanjuran pengobatan dan mengurangi efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. 2nd ed. 2000.
2. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*. 2022 Dec;66:15–23.
3. Chaput G, Sumar N. Endocrine therapies for breast and prostate cancers. *Canadian Family Physician*. 2022 Apr 13;68(4):271–6.
4. Hu W, Xu D, Li N. Research Status of Systemic Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer. *Cancer Control*. 2023 Apr 21;30.
5. Ami Ashariati Prayoga. *Manajemen Kanker Payudara Komperhensif*. 2019.
6. Howell A, Howell SJ. Tamoxifen evolution. *Br J Cancer*. 2023 Feb 2;128(3):421–5.
7. 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 Mar;381(9869):805–16.
8. Quirke VM. Tamoxifen from Failed Contraceptive Pill to Best-Selling Breast Cancer Medicine: A Case-Study in Pharmaceutical Innovation. *Front Pharmacol*. 2017 Sep 12;8.
9. Helland T, Alsomairy S, Lin C, Sjøiland H, Mellgren G, Hertz DL. Generating a Precision Endoxifen Prediction Algorithm to Advance Personalized Tamoxifen Treatment in Patients with Breast Cancer. *J Pers Med*. 2021 Mar 13;11(3):201.
10. Ferraldeschi R, Newman WG. The Impact of CYP2D6 Genotyping on Tamoxifen Treatment. *Pharmaceuticals*. 2010 Apr 15;3(4):1122–38.
11. Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y, Zembutsu H. Pharmacogenomics of Tamoxifen: Roles of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(1):122–31.
12. Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, Flatt SW, et al. Tamoxifen Metabolite Concentrations, CYP2D6 Genotype, and Breast Cancer Outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May 23;89(5):718–25.
13. Hansten PD. The Underrated Risks of Tamoxifen Drug Interactions. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018 Oct 10;43(5):495–508.
14. Flore G, Deledda A, Lombardo M, Armani A, Velluzzi F. Effects of Functional and Nutraceutical Foods in the Context of the Mediterranean Diet in Patients Diagnosed with Breast Cancer. *Antioxidants*. 2023 Oct 11;12(10):1845.
15. Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *Eur J Med Chem*. 2018 Jan;143:515–31.
16. Cronin-Fenton DP, Damkier P, Lash TL. Metabolism and Transport of Tamoxifen in Relation to its Effectiveness: New Perspectives on an Ongoing Controversy. *Future Oncology*. 2014 Jan 31;10(1):107–22.
17. Cho YA, Lee W, Choi JS. Effects of curcumin on the pharmacokinetics of tamoxifen and its active metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein



- inhibition by curcumin. *Pharmazie*. 2012 Feb;67(2):124–30.
18. Husaarts KGAM, Hurkmans DP, Oomen-de Hoop E, van Harten LJ, Berghuis S, van Alphen RJ, et al. Impact of Curcumin (with or without Piperine) on the Pharmacokinetics of Tamoxifen. *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 22;11(3):403.
  19. KRISNAMURTI DGB, WANANDI SI, LOUISA M. CURCUMIN INCREASES THE SENSITIVITY OF BREAST CANCER CELLS TO TAMOXIFEN BY INHIBITING MRP2 MRNA EXPRESSION OF EFFLUX TRANSPORTER MRP2. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019 Apr 11;88–90.
  20. Graça C, Cupido M, Tavares R, Consul R. Clinical Outcomes from Tamoxifen Drug-herb Interactions. *International Journal of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2018 Aug 8;3(2).
  21. Wanwimolruk S, Phopin K, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2). *EXCLI J*. 2014;13:869–96.
  22. Yang L, Wang Y, Xu H, Huang G, Zhang Z, Ma Z, et al. *Panax ginseng* Inhibits Metabolism of Diester Alkaloids by Downregulating CYP3A4 Enzyme Activity via the Pregnane X Receptor. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019 Mar 21;2019:1–13.
  23. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA*. 2009 Dec 9;302(22):2437–43.
  24. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul;96(1):123–32.
  25. Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y, Xu ZG. Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(4):2407–12.
  26. Baglia ML, Zheng W, Li H, Yang G, Gao J, Gao YT, et al. The association of soy food consumption with the risk of subtype of breast cancers defined by hormone receptor and HER2 status. *Int J Cancer*. 2016 Aug 15;139(4):742–8.
  27. Zhang FF, Haslam DE, Terry MB, Knight JA, Andrulis IL, Daly MB, et al. Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. *Cancer*. 2017 Jun 1;123(11):2070–9.
  28. Nachvak SM, Moradi S, Anjom-Shoae J, Rahmani J, Nasiri M, Maleki V, et al. Soy, Soy Isoflavones, and Protein Intake in Relation to Mortality from All Causes, Cancers, and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Acad Nutr Diet*. 2019 Sep;119(9):1483-1500.e17.
  29. Yang J, Shen H, Mi M, Qin Y. Isoflavone Consumption and Risk of Breast Cancer: An Updated Systematic Review with Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2023 May 21;15(10).
  30. S. MDA, K. A, A. A, A. B, A. A, N. A. The Association between Soy Food and Breast Cancer; a Multicenter Cross-Sectional Study at Taif City, Saudi Arabia. *International Journal of Innovative Research in Medical Science*. 2021 Dec 1;6(12):854–61.
  31. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable

- consequences? *CMAJ*. 2013 Mar 5;185(4):309–16.
32. Fuhr LM, Marok FZ, Fuhr U, Selzer D, Lehr T. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Bergamottin and 6,7-Dihydroxybergamottin to Describe CYP3A4 Mediated Grapefruit-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2023 Aug;114(2):470–82.
33. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: The story so far. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(13):1955–68.
34. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol Pharm*. 2007 Dec 1;4(6):807–18.
35. Y. A. Cho, Wonjae Lee, J. S. Choi. Effects of Curcumin on the Pharmacokinetics of Tamoxifen and its Active Metabolite, 4-Hydroxytamoxifen, in Rats: Possible Role of CYP3A4 and P-Glycoprotein Inhibition by Curcumin. 2012 Feb;67(2):124–30.
36. Kim IS. Current Perspectives on the Beneficial Effects of Soybean Isoflavones and Their Metabolites for Humans. *Antioxidants*. 2021 Jun 30;10(7):1064.
37. Desmawati D, Sulastri D. Phytoestrogens and Their Health Effect. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Feb 15;7(3):495–9.
38. Messina M, Duncan A, Messina V, Lynch H, Kiel J, Erdman JW. The health effects of soy: A reference guide for health professionals. *Front Nutr*. 2022;9:970364.
39. Soukup ST, Engelbert AK, Watzl B, Bub A, Kulling SE. Microbial Metabolism of the Soy Isoflavones Daidzein and Genistein in Postmenopausal Women: Human Intervention Study Reveals New Metabotypes. *Nutrients*. 2023 May 17;15(10).
40. Hung WL, Suh JH, Wang Y. Chemistry and health effects of furanocoumarins in grapefruit. *J Food Drug Anal*. 2017 Jan;25(1):71–83.
41. Center for Drug Evaluation, Research. Drug Development and Drug Interactions.
42. Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 May;55(5):471–8.