

STUDI KAJIAN *IN VITRO* SEL MCF-7: POTENSI BIOAKTIVITAS MULTITARGET SULFORAFAN SEBAGAI FITOKIMIA TERHADAP KARSINOGENESIS KANKER PAYUDARA SUBTIPE LUMINAL A

Ni Wayan Pradnyadhari Kusumaputri^{1*}, Ni Putu Wahyu Laksmi Natha Devi²,
Komang Indra Parama Arta³

^{1*} Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali
kusumaputri.2302511100@student.unud.ac.id

² Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali

³ Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali

Article History

Received: 08/2025

Revised:09/2025

Accepted:10/2025

Abstrak

Latar Belakang – Kanker payudara menjadi penyumbang utama angka mortalitas kanker pada wanita. Kanker payudara subtiipe luminal A merupakan subtiipe yang paling sering ditemukan dibanding subtiipe lainnya. Kanker payudara subtiipe luminal A berkaitan erat dengan sel lini MCF-7 yang merupakan sel dengan reseptor berupa estrogen, progesteron, dan glukokortikoid. Dalam literature review ini, akan dipaparkan mengenai regulasi jalur persinyalan SFN sebagai penghambat proliferasi sel MCF-7.

Tujuan – Studi ini bertujuan untuk mengkaji dan mensintesis bukti ilmiah mengenai peran sulforafan dalam meregulasi jalur persinyalan molekuler sebagai penghambat proliferasi sel kanker payudara subtiipe luminal A, khususnya pada sel lini MCF-7, serta mengevaluasi potensinya sebagai kandidat terapi adjuvan kanker payudara.

Metode– Penulisan dilakukan dengan metode studi literatur menggunakan referensi yang memiliki korelasi dengan topik bahasan ini.

Hasil – Senyawa sulforafan dapat menurunkan tingkat proliferasi sel MCF-7 melalui 3 jalur utama, yaitu *cell cycle arrest*, *cell death* (apoptosis), dan stres oksidatif.

Kesimpulan – Tinjauan literatur ini menyajikan sintesis komprehensif mengenai regulasi jalur persinyalan sulforafan sebagai penghambat proliferasi sel MCF-7 pada kanker payudara subtiipe luminal A. Temuan ini menegaskan potensi sulforafan sebagai kandidat terapi adjuvan pada kanker payudara subtiipe luminal A serta menyoroti pentingnya penelitian lanjutan, khususnya studi translasi dan uji *in vivo* pada manusia melalui pendekatan kombinasi terapi dan enkapsulasi untuk meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitas klinis.

Kata Kunci: Kanker Payudara, Luminal A, MCF-7, Sulforafan

Abstract

Background – Breast cancer is a major contributor to cancer-related mortality among women. Luminal A breast cancer is the most frequently diagnosed subtype compared to other subtypes. This subtype is closely associated with the MCF-7 cell line, which expresses estrogen, progesterone, and glucocorticoid receptors. This literature review discusses the regulation of sulforaphane (SFN) signalling pathways as inhibitors of MCF-7 cell proliferation.

Objectives – This study aims to review and synthesize scientific evidence regarding the role of sulforaphane in regulating molecular signalling pathways that inhibit cell proliferation in luminal A breast cancer, particularly in the MCF-7 cell line, and to evaluate its potential as an adjuvant therapeutic candidate for breast cancer.

Methods – This study was conducted using a literature review approach, drawing on relevant references correlated with the topic under discussion.

Results – Sulforaphane has been shown to reduce MCF-7 cell proliferation through three major mechanisms: cell cycle arrest, cell death (apoptosis), and oxidative stress.

Conclusion – This literature review provides a comprehensive synthesis of sulforaphane-mediated signalling pathway regulation as an inhibitor of MCF-7 cell proliferation in luminal A breast cancer. These findings highlight the potential of sulforaphane as an adjuvant therapeutic candidate for luminal A breast cancer and emphasize the need for further research, particularly translational studies and in vivo human trials employing combination therapy and encapsulation strategies to enhance bioavailability and clinical effectiveness.

Keywords: Breast Cancer, Luminal A, MCF-7, Sulforaphane.

<https://doi.org/>



This is an open access article under the [CC-BY](#) license



PENDAHULUAN

Kanker payudara disebabkan oleh sel-sel epitel kelenjar payudara yang berkembang secara signifikan. Kanker payudara pada umumnya dimulai dari hiperplasia epitel duktus pada *terminal duct lobular unit* (TDLU) setelah menerima rangsangan pertumbuhan dari faktor-faktor karsinogenik. Lingkungan mikro tumor seperti pengaruh stroma atau makrofag memainkan peran penting dalam inisiasi dan perkembangan kanker payudara (Sun et al., 2017). Sampai saat ini, kanker payudara menjadi penyumbang utama angka mortalitas kanker pada wanita. Berdasarkan data dari International Agency for Research on Cancer dalam GLOBOCAN (*Global Cancer Statistic*) 2020, prevalensi kanker payudara yang ditemukan di seluruh dunia berkisar 2,2 juta orang (11,7%) dengan tingkat mortalitas sebesar 684.996 orang (6,9%). Prevalensi kanker payudara hingga saat ini masih terus meningkat, terutama pada wanita usia di antara 40-45 tahun (Sung et al., 2021).

Kanker payudara merupakan penyakit yang heterogen, terdiri dari beberapa sub tipe molekuler yaitu luminal A, luminal B, HER2+ (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 positive*), TNBC (*Triple Negative Breast Cancer*). Pengklasifikasian sub tipe molekuler kanker payudara berdasarkan ekspresi molekuler ER (*Estrogen Receptor*), PR (*Progesterone Receptor*), HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) dan Ki-67. Kanker payudara dengan sub tipe luminal A (HR+/HER2-) mempunyai tingkat proliferasi rendah serta kurang agresif sehingga memiliki prognosis yang paling baik. Sub tipe ini merupakan sub tipe yang paling sering ditemukan dibandingkan sub tipe lainnya (Windarti NI, 2022).

Kanker payudara sub tipe luminal A berkaitan erat dengan sel lini MCF-7 yang merupakan sel dengan reseptor berupa estrogen, progesteron, dan glukokortikoid. Pada dasarnya, kanker payudara sub tipe luminal A memiliki banyak lini sel lain seperti BT483, CAMA1, EFM19, T47D, HCC1428, dan sebagainya. Namun sel MCF-7 biasa digunakan untuk berbagai penelitian kanker payudara *in vitro* karena sel MCF-7 merupakan sel kanker payudara yang mengekspresikan gen p53 *wild type* sehingga sensitif terhadap agen kemoterapi. Selain itu, sel MCF-7 memiliki kemampuan untuk memproses estrogen dalam bentuk estradiol agar berikatan dengan reseptor estrogen dalam sitoplasma sehingga membentuk kompleks reseptor aktif dan mempengaruhi transkripsi gen yang mengatur proliferasi sel (Wati et al., 2016).

Kanker payudara sub tipe Luminal A tergolong ER+ dan/atau PR+ dengan HER2- dan kadar protein Ki-67 yang rendah.(Inic et al., 2014) Hingga saat ini, terdapat tiga golongan terapi hormonal utama yang digunakan dalam terapi kanker payudara ER+, yaitu *selective estrogen receptor modulator* (SERM), seperti *tamoxifen*, *selective estrogen receptor downregulator* (SERD), seperti *fulvestrant*, dan penghambat sintesis estrogen (penghambat aromatase, seperti *anastrozole*, *letrozole*, dan *exemestane*). Terapi endokrin adalah salah satu pengobatan paling efektif untuk kanker payudara ER+. Meskipun terapi endokrin menghasilkan respon yang baik, pada nyatanya 20-30% pasien akan mengalami kekambuhan dengan penyakit metastatik akibat terbentuknya resistensi. Tamoxifen sebagai SERM memiliki sifat agonis atau antagonis terhadap reseptor estrogen spesifik suatu jaringan, sedangkan fulvestrant tidak hanya menghambat reseptor estrogen, tetapi juga mendegradasi reseptornya, sehingga menghasilkan efek anti-estrogen yang komplis (Lawrenti, 2022). Pada tumor payudara ER+, pengikatan tamoxifen ke ER menghasilkan penghambatan transkripsi gen yang bergantung pada

estrogen, proliferasi sel, dan pertumbuhan tumor. Tamoxifen menyebabkan apoptosis dan penghentian siklus sel pada fase G0/G1 melalui modulasi faktor pertumbuhan. Namun, tamoxifen juga memberikan efek agonis pada endometrium, sehingga meningkatkan risiko terjadinya kanker endometrium sebagai efek samping pengobatan kanker payudara (Alfarsi et al., 2018). Selain itu, efek samping dari tamoxifen adalah timbulnya gejala menopause, termasuk *hot flashes*, penambahan berat badan, sampai disfungsi seksual yang dapat berdampak negatif terhadap kualitas hidup pasien (Christinat et al., 2013). Maka dari itu, diperlukan alternatif atau terapi tambahan dalam mencegah kekambuhan dan mengurangi efek negatif dari terapi hormonal (Alfarsi et al., 2018; Christinat et al., 2013).

Sampai saat ini, telah banyak penelitian yang hadir sebagai upaya dalam mengatasi permasalahan mengenai terapi kanker payudara. Salah satunya yaitu senyawa antikanker pada sulforafan (SFN). Sulforafan merupakan metabolit fitokimia dari glucoraphanin yang sering ditemukan pada jenis sayur-sayuran hasil silangan seperti brokoli, pakcoy dan kubis. Penelitian menunjukkan bahwa mengkonsumsi sayuran silangan pada keluarga Cruciferae seperti brokoli (*Brassica oleracea L*) dapat memberikan penurunan terhadap risiko kanker, terutama kanker payudara, kolorektal, kandung kemih, paru-paru, dan prostat (Mori et al., 2017). Hal ini disebabkan oleh adanya kandungan zat tinggi glukorafanin sebagai glukosinolat pada brokoli yang meningkatkan biosintesis dari senyawa sulforafan (SFN) sebagai *isothiocyanates* (ITC) (Kaiser et al., 2021).

Sulforafan merupakan senyawa yang sulit larut dalam air. Mengingat ketidakstabilan relatif sulforafan, mikroenkapsulasi, khususnya enkapsulasi monometoksipoli (etilen glikol)-poli (-kaprolakton) (mPEG-PCL) adalah pendekatan yang menjanjikan untuk stabilisasi dan peningkatan ketersediaan hayati, karena teknik ini melindungi senyawa hidrofobik dari degradasi yang terkait dengan kondisi kimiawi eksternal (Danafar et al., 2017; Rezaei et al., 2019).

Dalam *literature review* ini, akan dipaparkan mengenai regulasi jalur persinyalan SFN sebagai penghambat proliferasi sel MCF-7 yang difokuskan pada 3 jalur utama yakni *cell cycle arrest*, *cell death* (apoptosis), dan *oxidative stress* (K. J. Royston et al., 2018). Inhibisi pada proliferasi sel yang diinduksi oleh SFN akan menunjukkan peningkatan ekspresi pada gen p53 dan gen p21 yang berpengaruh terhadap *cell cycle arrest*. Kemudian, peningkatan ekspresi protein Bax dan Bad yang memengaruhi *cell death* (apoptosis) (Lewinska et

al., 2017). Pada apoptosis pula terjadi pengaktifan caspase yang dimediasi mitokondria. Regulasi stres oksidatif dengan bantuan antioksidan, SFN bekerja dengan mengaktifkan jalur antikanker yang disebut Nrf2. Jalur Nrf2 bekerja dengan menetralkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) melalui respon antioksidan yang merupakan mekanisme pertahanan seluler utama terhadap stres oksidatif (Wu et al., 2019).

Dari beberapa data dan hasil analisis terhadap kasus yang terjadi, perlu dilakukan pengkajian lebih dalam terkait hasil analisis dari pengaruh senyawa sulforafan pada brokoli dalam menekan pertumbuhan sel MCF-7 sebagai sel proliferasi kanker payudara serta tantangan dan keterbatasan dalam upaya intervensi kanker dan rekomendasi pada penelitian di masa depan.

METODE

Penulisan dilakukan dengan metode studi literatur. Studi literatur dilakukan dengan cara menggunakan referensi yang memiliki korelasi dengan topik bahasan ini dengan kata kunci Kanker Payudara, Luminal A, MFC-7, dan Sulforafan. Pencarian referensi berlandaskan pada *database PubMed, ScienceDirect, dan Elsevier*. Informasi yang didapatkan disusun sesuai dengan topik masalah yang dibahas, disertai kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang ditetapkan berupa sumber referensi dengan rentang waktu 10 tahun terakhir antara 2013-2023 serta mengkorelasikan antara sulforafan dengan dampaknya terhadap MCF-7 kanker payudara luminal A. Dari 63 jurnal yang ditinjau, sementara 47 ditemukan cocok sebagai referensi untuk tulisan hingga saat ini. Informasi yang dikumpulkan dicatat, dan dianalisis kebenaran dan validitasnya, ditafsirkan dan disusun menjadi satu tinjauan literatur ilmiah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kanker Payudara Luminal A

Kanker jenis luminal adalah jenis kanker payudara yang paling umum, terdiri dari 60%-70% dari semua kanker. Kanker ini ditandai dengan ekspresi genetik reseptor estrogen (ER) yang tinggi dan banyak gen lain yang diekspresikan oleh sel epitel yang melapisi *terminal duct lobular units* (TDLU), tempat sebagian besar kanker payudara muncul. Mereka sering kali tidak memiliki ekspresi yang signifikan dari onkogen Erb-B2 (HER2). (Johnson et al., 2021) Kanker payudara Luminal A adalah subtipe molekuler kanker payudara yang umum terjadi, mencakup 50-60% dari semua

kanker payudara (Yersal, 2014). Kanker Luminal A ditandai dengan adanya ER dan/atau PR dan tidak adanya HER2, serta memiliki ekspresi penanda proliferasi sel Ki-67 yang rendah (kurang dari 20%). Secara klinis, kanker ini memiliki pertumbuhan yang lambat, dan memiliki prognosis terbaik dengan insiden rekurensi yang lebih sedikit dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi. Demikian juga, penyakit ini memiliki kelangsungan hidup yang lebih lama jika terjadi rekurensi (Matro et al., 2015). Pengobatan untuk kanker payudara luminal A terutama didasarkan pada terapi hormonal, khususnya terapi anti-estrogen (Lawrenti, 2022).

Patogenesis Kanker Payudara Luminal A

Penyebab paling umum dari kanker payudara adalah adanya mutasi pada *breast cancer gene 1* (BRCA1) atau *breast cancer gene 2* (BRCA2). Sekitar 10%-20% pasien kanker payudara memiliki setidaknya *first-degree relatives* yang terkena kanker payudara, dengan 20% diantaranya memiliki mutasi pada gen BRCA1 ataupun BRCA2 (Feng et al., 2018). Mutasi delesi dan/atau hilangnya fungsi gen BRCA menyebabkan penurunan efisiensi perbaikan DNA dan memungkinkan terjadinya peningkatan perluasan sel kanker, sehingga meningkatkan risiko berkembangnya kanker payudara sebanyak lima hingga enam kali lipat (Kuchenbaecker et al., 2017). Meskipun faktor genetik bawaan yang paling umum, yaitu mutasi gen BRCA1/2, telah dipelajari secara mendalam, lebih dari 85% kanker payudara terjadi pada wanita tanpa riwayat penyakit dalam keluarga yang jelas, termasuk mutasi BRCA1/2 yang diturunkan (Feng et al., 2018).

Perkembangan payudara normal dan *mammary stem cells* juga diatur oleh beberapa jalur sinyal, seperti reseptor estrogen (ER), HER2, jalur sinyal Wnt/ β -catenin, sampai jalur PI3K/AKT/mTOR, yang mengontrol proliferasi *stem cells*, kematian sel, diferensiasi sel, dan motilitas sel (Sever & Brugge, 2015). Mutasi onkogenetik PI3K (yaitu, PIK3CA) adalah mutasi umum pada kanker payudara yang dapat menyebabkan diferensiasi sel progenitor payudara luminal atau basal, sehingga memungkinkan jenis-jenis tersebut mencapai potensi *multi-lineage* (Koren et al., 2015). Secara keseluruhan, mutasi PIK3CA sebagian besar ditemukan pada tumor payudara tipe luminal (HR+/HER2) (Mukohara, 2015).

Pada tingkatan DNA, luminal A menunjukkan jumlah mutasi yang lebih rendah di seluruh genom bila dibandingkan dengan subtype kanker payudara luminal B, yang mana subtype luminal B juga memiliki ER dan/atau

PR positif, tetapi memiliki kadar protein Ki-67 yang relatif tinggi (lebih dari 20%) (Orrantia-Borunda et al., 2022; Prat et al., 2015). Jumlah perubahan salinan kromosom yang lebih rendah (misalnya tingkat amplifikasi CCND1), mutasi TP53 yang lebih sedikit (12% vs. 29%), mutasi GATA3 yang serupa (14% vs. 15%), lebih banyak PIK3CA (45% vs. 15%) dan mutasi MAP3K1 (13% berbanding 5%) dibandingkan dengan tumor luminal B (Prat et al., 2015). MAP3K1 atau MEKK1 (MEK kinase 1) adalah 196-kDa serine-threonine kinase yang termasuk dalam keluarga MAP3K dan superfamili STE. Mutasi somatik dalam studi *Cancer Genome Atlas* tentang karsinoma invasif payudara dalam konteks subtipe ekspresi mRNA mengungkapkan bahwa mutasi MAP3K1 cukup tinggi pada subtipe luminal A. Terjadinya mutasi pada MAP3K1 di antara sampel luminal A terjadi setelah mutasi pada PIK3CA (Pham et al., 2013).

Sel Lini MCF-7

Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) pertama kali diperoleh dari jaringan payudara seorang wanita Kaukasian berumur 69 tahun pada tahun 1970 oleh Dr Soule dari Michigan Cancer Foundation, Detroit, MI (Sundararajan, 2014). Sel ini adalah lini sel kanker payudara yang umum digunakan, yang telah diperbanyak selama bertahun-tahun oleh berbagai kelompok. Ini terbukti menjadi garis sel model yang cocok untuk investigasi kanker payudara di seluruh dunia, termasuk yang berkaitan dengan obat antikanker. Lini sel MCF-7 berkaitan dengan kanker payudara subluminal A karena memiliki kesamaan sifat. Seiring berjalannya waktu, MCF-7 telah menghasilkan lebih banyak data pengetahuan praktis untuk perawatan pasien dibandingkan dengan lini sel kanker payudara lainnya. MCF-7 adalah lini sel yang tidak terlalu agresif dan non-invasif, biasanya dianggap memiliki potensi metastasis yang rendah (Comşa et al., 2015).

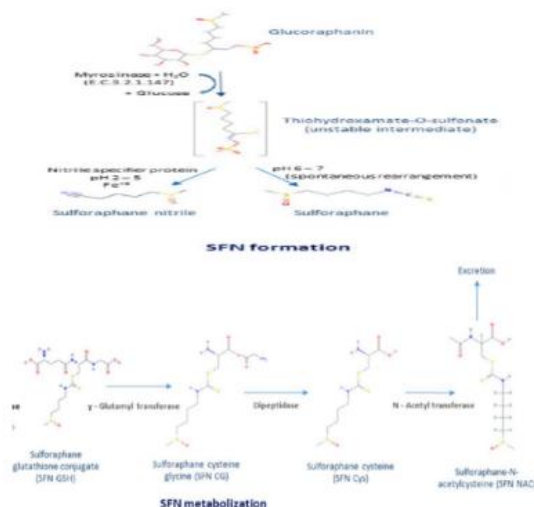
Dalam 45 tahun sejak isolasi sel MCF-7, penelitian penting yang menggunakan lini sel ini terus berlanjut. Salah satu kontribusi paling penting dari lini sel MCF-7 untuk penelitian kanker payudara adalah kegunaannya untuk mempelajari reseptor estrogen (ER) alfa, karena lini sel ini adalah salah satu lini yang mengekspresikan tingkat substansial ER dan meniru sebagian besar kanker payudara manusia invasif yang mengekspresikan ER. Lini sel MCF-7 berperan dalam studi aksi estrogen pada kanker payudara dan dapat mengekspresikan reseptor androgen, progesteron, serta glukokortikoid. Sel MCF-7 tidak memiliki amplifikasi onkogen HER2 (ErbB2). Hal ini sama

dengan kanker payudara subluminal A yang memiliki sifat, yakni adanya ER dan/atau PR dan tidak adanya HER2, sehingga lini sel MCF-7 sering digunakan untuk penelitian mengenai kanker payudara subluminal A (Lee et al., 2015).

Sulforafan

Sulforafan memiliki struktur kimia *4-methylsulfinylbutyl isothiocyanate* atau *1 isothiocyanate-4-methylsulfinylbutane* dan merupakan fitokimia yang terdapat pada tanaman dalam bentuk prekursor biologis tidak aktif, yaitu glukorafanin. Prekursor ini termasuk dalam kelompok fitokimia, glukosinolat, yang memiliki komponen gula bawaan dalam strukturnya (paling sering d-glukosa) dan diubah menjadi isothiocyanate yang sesuai oleh enzim yang disebut myrosinase (Gambar 1.). Glukosinolat, khususnya glukorafanin sebagai prekursor sulforafan, terdapat dalam konsentrasi yang sangat tinggi jika dibandingkan dengan sumber lainnya pada tanaman brokoli muda (*Brassica oleracea var. Italica*) dan pada tanaman *cruciferous* lainnya seperti kubis (*Brassica oleracea var. Capitata*). (Vanduchova et al., 2019)

Myrosinase tanaman dan β -thioglucosidases dalam mikroflora usus dapat menghidrolisis glukosinolat glukorafanin dalam brokoli untuk menghasilkan SFN. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa SFN adalah agen kemopreventif efektif yang memiliki efek anti-proliferatif, anti-inflamasi, anti-metastatik, dan anti-oksidatif, serta induksi diferensiasi, apoptosis, dan penghentian siklus sel (Cao et al., 2018). Penghambatan proliferasi sel tumor atau eliminasi sel tumor merupakan strategi lain dari kemoprevensi kanker, khususnya dalam hal pencegahan sekunder atau tersier. Penelitian telah menunjukkan bahwa SFN menghambat pertumbuhan sel kanker payudara yang mewakili berbagai jenis kanker. Sampai saat ini, sebagian besar penelitian melibatkan dua lini sel, yaitu reseptor estrogen positif MCF-7 dan triple negatif MDA-MB 231 (Kuran et al., 2020).



Gambar 1. Pembentukan dan Metabolisme Sulforafan (Mahn & Castillo, 2021)

Bioaktivitas Multitarget Sulforafan

Sulforafan dalam kaitannya dengan kemopreventif kanker payudara memiliki mekanisme yang bersifat multitarget seperti peningkatan kadar enzim detoksifikasi, penurunan aktivitas enzim P450 (CYP1A1 dan CYP1A2) dan lain sebagainya. (Kuran et al., 2020) Terdapat beberapa jalur yang dapat dilalui sulforafan. Adapun jalur yang ditekankan pada literature review kali ini yakni *cell cycle arrest*, *cell death* (apoptosis), dan *oxidative stress* (Gambar 2.).



Umumnya, suatu senyawa bioaktif dan senyawa lainnya memiliki kemampuan dalam inhibisi atau bahkan menginduksi suatu gen untuk dapat diekspresikan. Senyawa bioaktif akan bekerja dengan memodulasi faktor transkripsi, memblokir serta mengaktifkan jalur sinyal yang terlibat. Jalur sinyal tersebut terfokus pada proliferasi, diferensiasi, dan pula apoptosis. Bahkan, efek *toxic* obat kemoterapi pun dapat dinetralkan dengan bantuan senyawa bioaktif. Senyawa bioaktif yang ditemukan pada tanaman yang dikonsumsi individu berperan penting sebagai salah satu faktor yang memengaruhi pertumbuhan sebuah sel atau dengan kata lain pada sel kanker payudara (Kaiser et al., 2021).

Sulforafan Menginduksi Apoptosis Dimediasi Mitokondria melalui Penaktifan Caspase

Apoptosis merupakan bentuk kematian dari sel yang dirancang untuk mengurangi adanya kerusakan pada sel yang dianggap berbahaya bagi inang. Sel yang berbahaya dalam konteks ini merujuk pada sel kanker. Pendekatan menggunakan metode kemopreventif seringkali melibatkan proses apoptosis yang diinduksi. Sel kanker yang akan dihambat dengan senyawa kimia dapat terhenti pada pos pemeriksaan di siklus sel dan diinduksi untuk melewati jalur apoptosis atau kematian sel terprogram. Proses apoptosis dipengaruhi oleh regulasi pada siklus sel yang ditekan oleh protein *tumor suppressor* p53. Protein p53 merupakan protein utama dari keluarga Bcl-2 yang berperan pada apoptosis. Proses ini melibatkan 2 jalur utama yakni intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik diatur oleh protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 dan pro-apoptosis seperti Bcl-10, Bax, Bak, dan Bad. Protein keluarga Bcl-2 diaktifkan ketika distimulasi, sitokrom c dilepaskan dari mitokondria, dan caspase-9 kemudian diaktifkan. Ketika kedua alur telah teraktivasi, akan terdapat protein caspase lain yang mengeksekusi kematian sel secara terprogram. Protein caspase lainnya yakni caspase-3, caspase-6, dan caspase-7. Sel yang diberikan pengaruh sulforafan menunjukkan adanya peningkatan caspase-3 dan penurunan kadar Bcl-2 yang akhirnya dapat menginduksi apoptosis (Kuran et al., 2020; Lewinska et al., 2017).

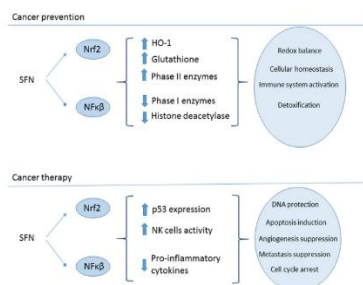
Sulforafan telah terbukti mampu mengaktifkan jalur apoptosis secara intrinsik maupun ekstrinsik. Jalur intrinsik berkaitan dengan jalur mitokondria. Ketika jalur intrinsik diaktifkan menyebabkan adanya pelepasan sitokrom C dan berikatan dengan APAF-1 (*Apoptosis Protease Activation Factor-1*) sehingga mengaktifkan pula caspase-9. Jalur intrinsik akan lebih ditekankan

pada bagian selanjutnya. Caspase secara sederhana merupakan kelompok protease sistein jalur dependen apoptosis. Saat caspase aktif, terjadi inaktivasi PARP (Poli ADP-Ribosa Polimerase) yang merupakan enzim pada proses perbaikan DNA. Kemudian, jalur ekstrinsik melibatkan reseptor dan induksi caspase-8. Dalam hal ini, reseptor akan diaktivasi untuk mengalami kematian sel oleh molekul seperti TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*). Selain itu, mekanisme apoptosis yang diinduksi oleh senyawa sulforafan meningkatkan ekspresi pada protein p53 sehingga menyebabkan kadar protein Bax dan Bad mengalami peningkatan. Peningkatan ekspresi p53 selanjutnya akan menginduksi apoptosis (Gambar 3.) (Kaiser et al., 2021).

Pada sel kanker payudara yang mengalami apoptosis akibat SFN, ditemukan bahwa jalur persinyalan intrinsik memainkan peran utama. Pawlik *et al.* membuktikan bahwa konsentrasi 5 μ m SFN setelah 96 jam dilakukan inkubasi ternyata menurunkan kadar dari protein Bcl-2 sebesar 30%-50% yang berefek pada peningkatan kadar protein Bax sekitar 50% di MCF-7. (Pawlik et al., 2016) Royston *et al.* menunjukkan bahwa terdapat ekspresi Bax yang diinduksi setelah pengobatan 72 jam dengan 5 μ m SFN MCF-7 serta terdapat penghambatan pada ekspresi Bcl-2 (K. Royston et al., 2017). Demikian pula, Hussain *et al.* pada penelitiannya menunjukkan konsentrasi 25 μ m sulforafan secara signifikan dapat mengurangi ekspresi Bcl-2 pada sel MCF-7 dibandingkan dengan sel yang tidak diperlakukan menggunakan SFN (Hussain et al., 2013).

Pada pemberian konsentrasi SFN (1 – 20 μ m) dengan inkubasi 24 jam, Sarkar *et al* mengamati adanya peningkatan ekspresi pada protein Bax dan Bad proapoptosis disertai dengan penurunan ekspresi anti-apoptosis Bcl-2. Penelitian tersebut diuji pada sel p53 *wild type* dari MCF-7. Hasil menunjukkan bahwa SFN menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker payudara dengan menurunkan regulasi dari *Heat Shock Protein* (HSP) tipe 27, 70, 90, dan *Heat Shock Factor* (HSF1). Efek dari penurunan regulasi HSP dan HSF1 akan meningkatkan regulasi p21 (Kuran et al., 2020). Dalam penelitian lain pula, Lewinska menunjukkan terdapat korelasi antara pengaruh konsentrasi sulforafan dengan aktivitas sitotoksik dari sel. Pada konsentrasi SFN yang tinggi, terdapat adanya aktivitas apoptosis dan autofagi pada sel kanker payudara. Sedangkan, pada konsentrasi SFN yang rendah hanya ditemukan proses penuaan sel dan beberapa autofagi sitostatik. Beberapa data lain yang menguji sel kanker payudara TNBC, menunjukkan bahwa hanya

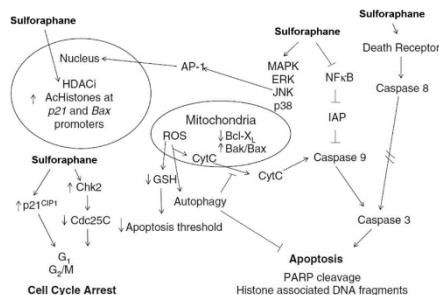
dosis SFN tinggi (25 μ m) yang terbukti menginduksi apoptosis (Pal & Badireenath Konkimalla, 2016).



Gambar 3. Mekanisme Kemopreventif dan Kemoterapi SFN pada Sel Kanker.(Mahn & Castillo, 2021)

Sulforafan Memacu Cell Cycle Arrest pada Tahap G2/M melalui Inhibisi Gen p21 dan p53

Senyawa fitokimia sulforafan telah menjadi sebuah pertimbangan dan berpotensi sebagai obat kemoterapi. Dalam hal ini, agen pencegahan terhadap perkembangan dari sel kanker payudara. Sayuran silangan seperti *cruciferous* memiliki kandungan glikosilat yang mampu memberikan sebuah hubungan pada pengurangan jenis kanker seperti kolorektal, paru-paru, prostat dan payudara. Sulforafan menghambat metabolisme enzim fase 1 dengan menghentikan siklus sel MCF-7 di G2/M dan fase G1/S untuk menghambat proliferasi sel. Efek terapi dari sulforafan bekerja dengan menginduksi jalur yang dimediasi Nrf2 melalui enzim detoksifikasi fase 2 sekaligus pemblokiran siklus sel. Kemopreventif pada sulforafan ditemukan untuk menghentikan siklus sel dan jalur apoptosis yang dapat dilihat pada gambar berikut ini (Kamal et al., 2020). Sulforafan menghambat siklus sel perkembangan dari fase S ke G2 dan menurunkan regulasi pada Cyclin D1 dan CDK4 serta pRb di MDA-MB-231 dan sel kanker payudara MCF-7 (Gambar 4.) (K. J. Royston et al., 2018).



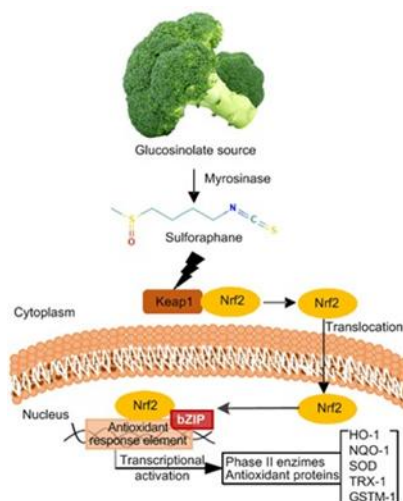
Gambar 4. Mekanisme Inhibisi dan Kemopreventif Sulforafan dalam Mengatur Siklus Sel, Apoptosis dan Pertumbuhan Sel Kanker (Kamal et al., 2020)

Mayoritas penelitian yang ditinjau menunjukkan bahwa dalam kasus sel kanker payudara, SFN menginduksi penghentian siklus sel pada fase G2/M. Namun, konsentrasi SFN yang berbeda menghasilkan efek titik akhir yang berbeda dari blok siklus sel. Regulasi siklus sel secara umum dimediasi oleh protein cyclin, enzim berupa *cyclin-dependent kinases* (CDKs), inhibitor *cyclin dependent kinase* berupa p53 dan p21. Protein cyclin yang berikatan dengan CDKs membentuk kompleks cyclin CDKs yang mengakibatkan sel memasuki fase siklus sel berikutnya. Penghambat utama pada CDKs adalah p21 yang ekspresinya diatur oleh molekul pemberi sinyal termasuk p53. Sarkar *et al.* memperkuat data tersebut dengan menunjukkan sebuah hasil pengamatan bahwa SFN yang diinkubasi selama 24 jam mampu meningkatkan ekspresi gen p53 dan p21 di dalam MCF-7. Tentu, data ini memberikan sebuah gambaran bahwa SFN meregulasi peningkatan p21 dan p53 (Kuran et al., 2020).

Lewinska *et al.* menunjukkan bahwa inkubasi SFN 5 μm dan 10 μm dengan sel MCF-7 selama 24 jam menyebabkan adanya akumulasi sel lini pada fase G2/M dari siklus sel. Hasil tersebut membuktikan bahwa aktivitas SFN dapat memengaruhi aktivitas epigenetik yang menghasilkan DNA hipometilasi dan perubahan profil pada microRNA (Lewinska et al., 2017). Selain itu, fakta tersebut didukung pula melalui penelitian yang dilakukan Jackson et al., bahwa setelah inkubasi lebih dari 24 jam, dosis SFN yang lebih tinggi yaitu 15 μm dapat menginduksi *cycle cell arrest* tahap G2/M pada sel MCF-7 dikombinasikan dengan penghentian mitosis yang melibatkan inhibisi serta polimerisasi tubulin pada mikrotubulus (Kuran et al., 2020).

Antioksidan pada Sulforafan sebagai Sitoprotektif Kanker terhadap Stres Oksidatif melalui Persinyalan Keap1-Nrf2

Sulforafan terbukti mampu menghambat tahap inisiasi kanker dengan memodulasi enzim metabolik yang terlibat pada fase I dan fase II. Pada fase I enzim metabolik berperan dalam inisiasi karsinogenesis dengan mengubah prokarsinogen menjadi karsinogen. Namun, modulasi fase I dapat diganggu dengan kehadiran sulforafan yang menargetkan CYP450, CYP1A1, dan menghentikan aktivitas dari enzim CYP3A4. Sebaliknya, pada fase II enzim metabolik berperan dalam merespon antioksidan. Gen yang terlibat dalam proses respon ini adalah ARE (*Antioxidant Response Elements*) seperti NADPH, Heme Oksigenase 1 (HO1), dan lain sebagainya. Efek dari antikanker berkorelasi dengan kadar konsentrasi glukosinolat yang terkandung di dalam SFN (Gambar 5.). Sulforafan dapat berinteraksi dengan protein Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*) untuk mendisosiasikan *nuclear factor 2* (Nrf2) yang merujuk pada aktivitas stres oksidatif (Mahn & Castillo, 2021).



Gambar 5. Efek SFN terhadap Nrf2(Jardim et al., 2020)

Stres oksidatif yang dialami sel dapat memberikan perubahan pada biomolekul terutama dalam mengganggu homeostasis. Stres oksidatif dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) merusak DNA melalui perubahan epigenetik dan menghambat ekspresi antioksidan sehingga menyebabkan ketidakstabilan genom. Ketidakstabilan pada genom ini akan mengaktifkan faktor transkripsi *nuclear factor κ B* (NF- κ B) dan inflamasi. ROS dikenal sebagai agen radikal yang dapat memicu berbagai aspek inisiasi dan perkembangan pada sel kanker (Ghareghomi et al., 2022).

Sel memiliki kemampuan dalam mengaktifkan jalur antioksidan yang mampu melindunginya dari kondisi stres oksidatif. Keap1-Nrf2 adalah jalur antioksidan yang terlibat dalam mekanisme pertahanan sel melalui ekspresi gen pada Nrf2. Dalam hal ini, SFN berperan dalam memberikan selektivitas terhadap sel payudara. Komponen utama aktivitas kemopreventif SFN melibatkan induksi gen yang mengkode enzim detoksifikasi fase II. Enzim tersebut seperti *Glutathione S-Transferase (GST)*, *Superoxide Dismutase (SOD)* dan *Catalase (CAT)* yang mengandung *Antioxidant Response Element (ARE)*. ARE merupakan target *nuclear transcription factor*, eritroid 2 (Nrf2) (Kuran et al., 2020). Penerapan potensial dari SFN menunjukkan penurunan tingkat Nrf2 dan memperbaiki terapi kanker payudara saat ini. Hasil mengenai efek SFN pada enzim detoksifikasi II terkait Nrf2 pada sel kanker payudara menunjukkan SFN meningkat secara enzimatis yang membantu dalam mempertahankan homeostasis dalam tubuh. SFN berperan dalam menurunkan aktivitas Nrf2 pada sel kanker payudara ditinjau dari sudut pandang terapi kanker, sedangkan kemampuannya untuk meningkatkan aktivitas Nrf2 pada kanker payudara efektif untuk pencegahan (Wu et al., 2019; Zimta et al., 2019).

Ekspresi Nrf2 yang tinggi berkorelasi kuat dengan proliferasi dan migrasi yang lebih tinggi sel kanker payudara, yang memprediksi waktu kelangsungan hidup lebih pendek dan tingkat kekambuhan kanker payudara lebih tinggi pasien (Zhang et al., 2019). Studi menunjukkan bahwa dosis SFN 1 μm dan 5 μm di MCF-7 dan MDA-MB-231 meningkatkan tingkat *nuclear protein* Nrf2. Hal ini menunjukkan bahwa SFN mengatur jalur pensinyalan Nrf2/ARE secara berbeda pada kondisi normal dan normal garis sel kanker payudara (Kuran et al., 2020).

Peran antioksidan pada SFN telah dibuktikan pada jenis sel lini MCF-7 sel kanker payudara. Aktivitas antioksidan SFN telah diselidiki pada MCF-7 garis sel kanker payudara MDA-MB-231, dan SK-BR-3 melalui konsumsi kecambah brokoli selama seminggu. Hasilnya, stress oksidatif dapat diturunkan. Produksi ROS cenderung 40% lebih rendah pada kelompok yang diberikan SFN. Data tersebut menandakan bahwa aktivitas SOD sebagai antioksidan endogen jauh lebih tinggi pada sel yang diinkubasi dengan SFN selama 24 jam. Studi lain menunjukkan mengkonsumsi kecambah brokoli selama seminggu mengurangi stres. Telah ditunjukkan bahwa aktivitas SOD jauh lebih tinggi pada sel yang diinkubasi dengan SFN 24 jam. Namun, terdapat penurunan pada ekspresi protein Nrf2 sebesar 17% pada kelompok 24 jam dibandingkan dengan kelompok 1 jam (Saeg & Anbalagan, 2018).

Efek SFN bergantung pada dosisnya. SFN merespons stres oksidatif pada dosis rendah dan memainkan peran sebagai antioksidan sekaligus antitumor (Saeg & Anbalagan, 2018). Aktivitas Keap1-Nrf2 menjadi jalur regulasi yang melawan ROS beserta efek sampingnya. Nrf2 mengkode antioksidan enzim detoksifikasi fase II (Ghareghomi et al., 2021; Rahban et al., 2020). Keap1 pada sitoplasma berikatan dengan molekul penekan yang dikenal dengan Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*). Ikatan keap1 dengan Nrf2 akan membentuk kompleks yang tidak aktif. Pada struktur protein keap1, terdapat residu sistein reaktif yang dapat dimodifikasi untuk dapat memicu pengaktifan jalur Nrf2 sehingga memicu ekspresi gen yang terlibat dalam aktivitas stres oksidatif (Ghareghomi et al., 2022). Pemberian sulforafan pada konsentrasi dan waktu tertentu dapat memberikan pengaruh pada berapa jalur persinyalan terkait proliferasi kanker payudara (Tabel 1.).

Dalam memperkuat data, sulforafan pula dapat dikombinasikan dengan beberapa obat lain dalam penggunaannya sebagai agen terapi pada kanker payudara subluminal A. Beberapa di antaranya yakni kombinasi sulforafan dengan genistein, sulforafan dengan withaferin A, serta sulforafan dengan clofarabine. Kombinasi antara sulforafan dengan genistein memberikan pengaruh berupa penurunan regulasi KLF4 yang bertindak sebagai onkogen pada kanker dalam menurunkan regulasi aktivitas HDAC (Paul et al., 2018). Kemudian kombinasi antara sulforafan dengan withaferin A berkorelasi pada kematian sel kanker payudara.(K. Royston et al., 2017) Lalu yang terakhir kombinasi sulforafan dengan clofarabine memberikan efek menghambat pertumbuhan sel MCF-7 dibandingkan dengan penggunaan clofarabine saja (Lubecka-Pietruszewska et al., 2015) (Tabel 2.).

Tabel 1. Pengaruh Sulforafan terhadap Jalur Persinyalan Kanker Payudara

Jalur	Ekspresi Gen	Pengaruh
Cell Death (Apoptosis)	Bcl-2, Bax, Bad, Bak, Caspase-3, Caspase-7, Caspase-8, Caspase-9	5 µm SFN setelah 96 jam inkubasi menurunkan kadar protein Bcl-2 sebesar 30-50% yang berefek pada peningkatan kadar protein Bax sekitar 50% di MCF-7.(Pawlik et al., 2016) SFN 5 µm yang diinduksi 72 jam pada MCF-7 menunjukkan penghambatan pada ekspresi Bcl-2 (K. Royston et al., 2017). Pada dosis SFN yang tinggi (25 µm) menunjukkan induksi apoptosis (Pal & Badireenath Konkimalla, 2016).
Cell Cycle Arrest	CDK4, Cyclin D1, p21 dan p53	Inkubasi SFN 5 µm dan 10 µm dengan sel MCF-7 selama 24 jam menyebabkan akumulasi sel lini pada fase G2/M siklus sel (Lewinska et al., 2017). SFN dengan konsentrasi 15 µm selama 24 jam menginduksi siklus sel tahap G2/M pada sel MCF-7 dan penghentian mitosis serta inhibisi

			polimerisasi tubulin pada mikrotubulus (Kuran et al., 2020).
Stress Oxidative	Nrf-2 GST	dan	Dosis SFN 1 μ m di MCF-7 meningkatkan <i>nuclear protein</i> Nrf2 sehingga mengatur jalur persinyalan Nrf2/ARE secara berbeda pada kondisi normal garis sel kanker payudara (Kuran et al., 2020). Produksi ROS cenderung 40% lebih rendah pada kelompok diberi SFN yang mempengaruhi penurunan stress oksidatif. Terdapat penurunan ekspresi protein Nrf2 sebesar 17% pada kelompok 24 jam dibandingkan dengan 1 jam (Saeg & Anbalagan, 2018).

Tabel 2. Kombinasi Sulforafan dengan Obat Lain

Subjek	Kombinasi	Hasil
MCF-7	Genistein dan Sulforafan	Menurunkan regulasi KLF4, yang bertindak sebagai onkogen pada kanker payudara. Selain itu, efektif dalam menurunkan regulasi aktivitas HDAC, terutama HDAC2 dan HDAC3, yang bekerja sama dengan KLF4. KLF4 diketahui mengaktifkan hTERT, yang sangat aktif pada kanker payudara. Penelitian ini telah menunjukkan bahwa hTERT diturunkan regulasinya dengan kombinasi tersebut (Paul et al., 2018).
MCF-7	Withaferin A (WA) dan Sulforafan (SFN)	Kombinasi senyawa sulforafan dengan withaferin A berhubungan dengan kematian sel kanker payudara dan penurunan regulasi HDAC1, DNMT3A, dan DNMT3B yang diekspresikan secara berlebihan (K. Royston et al., 2017).
MCF-7	Clofarabine (CIF) dan Sulforafan (SFN)	Kombinasi SFN dan CIF secara signifikan meningkatkan penghambatan pertumbuhan sel pada sel MCF-7 dibandingkan dengan CIF saja. Jumlah sel apoptosis meningkat dari 5% setelah CIF saja menjadi 25% setelah pengobatan kombinasi. Tingkat metilasi turun dari 22% setelah CIF saja menjadi 10% setelah kombinasi. Ketika sel MCF-7 terpapar SFN dan CIF dalam kombinasi, efeknya pada ekspresi p21 hampir dua kali lipat dibandingkan dengan CIF saja (Lubecka-Pietruszewska et al., 2015).

Enkapsulasi Sulforafan dengan mPEG-PCL

SFN dinilai efektif melawan berbagai jenis sel kanker. Namun, terdapat batasan terhadap aplikasi klinisnya akibat hidrofobisitas dan bioavailabilitas yang belum maksimal. Melalui penelitian yang sudah dilakukan, didapatkan bahwa sistem misel dapat diandalkan dengan menggunakan monometoksipoli (etilen glikol)-poli (-kaprolakton) (mPEG-PCL) yang telah dibuat. Enkapsulasi SFN di dalam mPEG-PCL sebagai *nano-carrier* telah dilakukan dan evaluasi uji sitotoksitas terhadap lini sel kanker payudara manusia (MCF-7). Kopolimer mPEG-PCL disintesis dan dikarakterisasi dengan teknik HNMR (*proton nuclear magnetic resonance*), FTIR (*fourier transform infra red*), DSC (*differential scanning calorimetry*) dan GPC (*gel permeation*

chromatography). Kopolimer mPEG-PCL dirakit menjadi misel dalam larutan air dengan SFN. Ukuran nanopartikel misel dikarakterisasi dengan DLS (*dynamic light scattering*) dan AFM (*atomic force microscopy*) (Danafar et al., 2017).

Sitotoksitas SFN bebas, mPEG-PCL, dan misel mPEG-PCL yang mengandung SFN, dibandingkan satu sama lain dengan melakukan uji Microtetrazolium (MTT) pada sel lini MCF-7. Tingkat ekspresi BCL-2, MMP-9, BCL-XL, BAK, BAX dan GAPDH (gen endogen) sebagai kontrol diukur dengan *real time PCR*. Untuk mengevaluasi efek apoptosis SFN bebas dibandingkan dengan misel mPEG-PCL yang mengandung SFN, analisis *flow cytometry* dilakukan dengan menggunakan kit deteksi apoptosis annexin V-FITC. Didapatkan bahwa efisiensi enkapsulasi SFN adalah $86 \pm 1,58\%$. Uji sitotoksitas MTT dan teknik PCR *real-time* menunjukkan bahwa mPEG-PCL yang mengandung SFN memiliki lebih banyak efek sitotoksitas pada sel kanker dibandingkan SFN bebas. Hasil analisis aliran sitometri mengkonfirmasi bahwa tingkat apoptosis dan sitotoksitas SFN meningkat secara signifikan setelah dimasukkan ke dalam misel mPEG-PCL yang disintesis. Berdasarkan hasil penelitian mengenai hasil sitotoksitas misel mPEG-PCL terhadap sel kanker payudara manusia (MCF-7), dapat diketahui bahwa misel SFN/mPEG-PCL dapat menjadi strategi pengobatan kanker payudara yang efektif di masa mendatang (Danafar et al., 2017).

KESIMPULAN

Kanker payudara luminal A merupakan sub tipe molekuler kanker payudara yang paling umum terjadi, memiliki prognosis baik, dan pertumbuhan sel kanker yang lambat. Meskipun terdapat terapi endokrin yang telah menghasilkan respon baik terhadap luminal A, tetapi tidak menutup kemungkinan timbulnya efek negatif dan kekambuhan akibat resistensi. MCF-7 menjadi salah satu lini sel *in vitro* luminal A yang paling sering digunakan dalam pencarian data pengetahuan praktis.

Sulforafan sebagai metabolit fitokimia yang umum ditemukan pada *Cruciferae* dapat menghambat karsinogenesis sel MCF-7 melalui 3 jalur utama, yaitu *cell cycle arrest*, *cell death* (apoptosis), dan *oxidative stress*. Jalur *cell cycle arrest* dipengaruhi oleh peningkatan ekspresi pada gen p53 dan gen p21. *Cell death* (apoptosis) dipengaruhi oleh peningkatan ekspresi protein Bax dan Bad. Jalur stress oksidatif dipengaruhi oleh pengaktifan Nrf2. Telah dikaji beberapa penelitian yang dapat meminimalisir batasan aplikasi klinis SFN,

seperti enkapsulasi SFN dengan mPEG-PCL, dan kombinasi dengan genistein, withaferin A, serta clofarabine.

Penelitian lebih lanjut dapat diarahkan pada penjelasan mengenai mekanisme kerja dari sulforafan dalam menghambat proliferasi sel kanker payudara luminal A sebagai terapi adjuvant. Selain itu, diperlukan juga penelitian lanjutan mengenai kombinasi sulforafan dengan agen terapi kanker payudara lainnya yang terenkapsulasi. Sampai saat ini, belum banyak penelitian yang menguji mengenai dosis yang tepat terkait penggunaan sulforafan dan pengaruhnya terhadap subjek *in vivo* dalam manusia.

Diperlukan juga penelitian tambahan mengenai penentuan dosis enkapsulasi sulforafan dengan kombinasi obat lainnya pada penderita kanker payudara luminal A. Terkhususnya mengenai dosis yang dapat menyebabkan efek terapeutik bagi pasien kanker payudara luminal A. Oleh karena itu, *literature review* ini dapat dijadikan sebagai sumber tambahan untuk penelitian selanjutnya terkait potensi multitarget sulforafan sebagai pengaruhnya terhadap karsinogenesis kanker payudara luminal A.

REFERENCES

- Alfarsi, L., Johnston, S., Liu, D., Rakha, E., & Green, A. R. (2018). Current issues with luminal subtype classification in terms of prediction of benefit from endocrine therapy in early breast cancer. *Histopathology*, 73(4), 545–558. <https://doi.org/10.1111/his.13523>
- Cao, S., Wang, L., Zhang, Z., Chen, F., Wu, Q., & Li, L. (2018). Sulforaphane-induced metabolomic responses with epigenetic changes in estrogen receptor positive breast cancer cells. *FEBS Open Bio*, 8(12), 2022–2034. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12543>
- Christinat, A., Lascio, S. Di, & Pagani, O. (2013). Hormonal therapies in young breast cancer patients: When, what and for how long? *Journal of Thoracic Disease*, 5(SUPPL.1). <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.25>
- Comşa, Ş., Cîmpean, A. M., & Raica, M. (2015). The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 Years of experience in research. *Anticancer Research*, 35(6), 3147–3154.
- Danafar, H., Sharafi, A., Kheiri Manjili, H., & Andalib, S. (2017). Sulforaphane delivery using mPEG–PCL co-polymer nanoparticles to breast cancer cells. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22(5), 642–651. <https://doi.org/10.3109/10837450.2016.1146296>

- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppalapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T.-C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- Ghareghomi, S., Habibi-Rezaei, M., Arese, M., Saso, L., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2022). Nrf2 Modulation in Breast Cancer. *Biomedicines*, 10(10), 2668. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102668>
- Ghareghomi, S., Rahban, M., Moosavi-Movahedi, Z., Habibi-Rezaei, M., Saso, L., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2021). The Potential Role of Curcumin in Modulating the Master Antioxidant Pathway in Diabetic Hypoxia-Induced Complications. *Molecules*, 26(24), 7658. <https://doi.org/10.3390/molecules26247658>
- Hussain, A., Mohsin, J., Prabhu, S. A., Begum, S., Nusri, Q. E.-A., Harish, G., Javed, E., Khan, M. A., & Sharma, C. (2013). Sulforaphane Inhibits Growth of Human Breast Cancer Cells and Augments the Therapeutic Index of the Chemotherapeutic Drug, Gemcitabine. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(10), 5855–5860. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.10.5855>
- Inic, Z., Zegarac, M., Inic, M., Markovic, I., Kozomara, Z., Djurisc, I., Inic, I., Pupic, G., & Jancic, S. (2014). Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 8, CMO.S18006. <https://doi.org/10.4137/CMO.S18006>
- Jardim, F. R., de Almeida, F. J. S., Luckachaki, M. D., & de Oliveira, M. R. (2020). Effects of sulforaphane on brain mitochondria: mechanistic view and future directions. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 21(4), 263–279. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1900614>
- Johnson, K. S., Conant, E. F., & Soo, M. S. (2021). Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *Journal of Breast Imaging*, 3(1), 12–24. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbaa110>
- Kaiser, A. E., Baniyadi, M., Giansiracusa, D., Giansiracusa, M., Garcia, M., Fryda, Z., Wong, T. L., & Bishayee, A. (2021). Sulforaphane: A Broccoli Bioactive Phytocompound with Cancer Preventive Potential. *Cancers*, 13(19), 4796. <https://doi.org/10.3390/cancers13194796>
- Kamal, M. M., Akter, S., Lin, C.-N., & Nazzal, S. (2020). Sulforaphane as an

- anticancer molecule: mechanisms of action, synergistic effects, enhancement of drug safety, and delivery systems. *Archives of Pharmacal Research*, 43(4), 371–384. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01225-2>
- Koren, S., Reavie, L., Couto, J. P., De Silva, D., Stadler, M. B., Roloff, T., Britschgi, A., Eichlisberger, T., Kohler, H., Aina, O., Cardiff, R. D., & Bentires-Alj, M. (2015). PIK3CAH1047R induces multipotency and multi-lineage mammary tumours. *Nature*, 525(7567), 114–118. <https://doi.org/10.1038/nature14669>
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K.-A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M.-J., Jervis, S., van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M. A., Easton, D. F., Antoniou, A. C., McGuffog, L., Evans, D. G., Barrowdale, D., Frost, D., ... Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, 317(23), 2402. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
- Kuran, D., Pogorzelska, A., & Wiktorska, K. (2020). Breast Cancer Prevention-Is there a Future for Sulforaphane and Its Analogs? *Nutrients*, 12(6), 1559. <https://doi.org/10.3390/nu12061559>
- Lawrenti, H. (2022). Penghambat CDK4/6 untuk Terapi Kanker Payudara. *Cermin Dunia Kedokteran*, 49(5), 284. <https://doi.org/10.55175/cdk.v49i5.1854>
- Lee, A. V., Oesterreich, S., & Davidson, N. E. (2015). MCF-7 Cells--Changing the Course of Breast Cancer Research and Care for 45 Years. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 107(7), djv073–djv073. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv073>
- Lewinska, A., Adamczyk-Grochala, J., Deregoska, A., & Wnuk, M. (2017). Sulforaphane-Induced Cell Cycle Arrest and Senescence are accompanied by DNA Hypomethylation and Changes in microRNA Profile in Breast Cancer Cells. *Theranostics*, 7(14), 3461–3477. <https://doi.org/10.7150/thno.20657>
- Lubecka-Pietruszewska, K., Kaufman-Szymczyk, A., Stefanska, B., Cebula-Obrzut, B., Smolewski, P., & Fabianowska-Majewska, K. (2015). Sulforaphane Alone and in Combination with Clofarabine Epigenetically Regulates the Expression of DNA Methylation-Silenced Tumour Suppressor Genes in Human Breast Cancer Cells. *Lifestyle Genomics*, 8(2), 91–101. <https://doi.org/10.1159/000439111>
- Mahn, A., & Castillo, A. (2021). Potential of Sulforaphane as a Natural Immune System Enhancer: A Review. *Molecules*, 26(3), 752.

<https://doi.org/10.3390/molecules26030752>

- Matro, J. M., Li, T., Cristofanilli, M., Hughes, M. E., Ottesen, R. A., Weeks, J. C., & Wong, Y.-N. (2015). Inflammatory Breast Cancer Management in the National Comprehensive Cancer Network: The Disease, Recurrence Pattern, and Outcome. *Clinical Breast Cancer*, 15(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.05.005>
- Mori, N., Shimazu, T., Sasazuki, S., Nozue, M., Mutoh, M., Sawada, N., Iwasaki, M., Yamaji, T., Inoue, M., Takachi, R., Sunami, A., Ishihara, J., Sobue, T., & Tsugane, S. (2017). Cruciferous Vegetable Intake Is Inversely Associated with Lung Cancer Risk among Current Nonsmoking Men in the Japan Public Health Center (JPHC) Study. *The Journal of Nutrition*, 147(5), 841–849. <https://doi.org/10.3945/jn.117.247494>
- Mukohara, T. (2015). PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 111. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S60696>
- Orrantia-Borunda, E., Anchondo-Nuñez, P., Acuña-Aguilar, L. E., Gómez-Valles, F. O., & Ramírez-Valdespino, C. A. (2022). *Breast Cancer*.
- Pal, S., & Badireenath Konkimalla, V. (2016). Hormetic Potential of Sulforaphane (SFN) in Switching Cells' Fate Towards Survival or Death. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 16(12), 980–995. <https://doi.org/10.2174/1389557516666151120115027>
- Paul, B., Li, Y., & Tollefsbol, T. (2018). The Effects of Combinatorial Genistein and Sulforaphane in Breast Tumor Inhibition: Role in Epigenetic Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1754. <https://doi.org/10.3390/ijms19061754>
- Pawlik, A., Słomińska-Wojewódzka, M., & Herman-Antosiewicz, A. (2016). Sensitization of estrogen receptor-positive breast cancer cell lines to 4-hydroxytamoxifen by isothiocyanates present in cruciferous plants. *European Journal of Nutrition*, 55(3), 1165–1180. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0930-1>
- Pham, T. T., Angus, S. P., & Johnson, G. L. (2013). MAP3K1: Genomic Alterations in Cancer and Function in Promoting Cell Survival or Apoptosis. *Genes & Cancer*, 4(11–12), 419–426. <https://doi.org/10.1177/1947601913513950>
- Prat, A., Pineda, E., Adamo, B., Galván, P., Fernández, A., Gaba, L., Díez, M., Viladot, M., Arance, A., & Muñoz, M. (2015). Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*, 24, S26–S35. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008>

- Rahban, M., Habibi-Rezaei, M., Mazaheri, M., Saso, L., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2020). Anti-Viral Potential and Modulation of Nrf2 by Curcumin: Pharmacological Implications. *Antioxidants*, 9(12), 1228. <https://doi.org/10.3390/antiox9121228>
- Rezaei, A., Fathi, M., & Jafari, S. M. (2019). Nanoencapsulation of hydrophobic and low-soluble food bioactive compounds within different nanocarriers. *Food Hydrocolloids*, 88, 146–162. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.10.003>
- Royston, K. J., Paul, B., Nozell, S., Rajbhandari, R., & Tollefsbol, T. O. (2018). Withaferin A and sulforaphane regulate breast cancer cell cycle progression through epigenetic mechanisms. *Experimental Cell Research*, 368(1), 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.04.015>
- Royston, K., Udayakumar, N., Lewis, K., & Tollefsbol, T. (2017). A Novel Combination of Withaferin A and Sulforaphane Inhibits Epigenetic Machinery, Cellular Viability and Induces Apoptosis of Breast Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), 1092. <https://doi.org/10.3390/ijms18051092>
- Saeg, F., & Anbalagan, M. (2018). Breast cancer stem cells and the challenges of eradication: a review of novel therapies. *Stem Cell Investigation*, 5, 39–39. <https://doi.org/10.21037/sci.2018.10.05>
- Sever, R., & Brugge, J. S. (2015). Signal Transduction in Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(4), a006098–a006098. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006098>
- Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N., Xu, F., Lu, H.-J., Zhu, Z.-Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P.-P., & Zhu, H.-P. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Sundararajan, R. (2014). *Electroporation-Based Therapies for Cancer*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-18150-0>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
- Vanduchova, A., Anzenbacher, P., & Anzenbacherova, E. (2019). Isothiocyanate from Broccoli, Sulforaphane, and Its Properties. *Journal of Medicinal Food*, 22(2), 121–126. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.0024>
- Wati, E. M., Puspaningtyas, A. R., & Pangaribowo, D. A. (2016). *Uji*

Wahyuni, N.K.A., Wulandari, M.R.S., Purwaningsih, N.K. (2026). Exploring the History of Pre-Travel Health Consultation...

Sitotoksitas dan Proliferasi Senyawa 1- (4-nitrobenzoiloksi- metil) - 5-fluorourasil terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7 methyl) -5-fluorouracil) on Breast Cancer Cells MCF-7). 4(3), 484–488.

Windarti NI. (2022). Gambaran Subtipe Molekuler Kanker Payudara di Indonesia. *Agromedicine*, 9(5), 145–148.

Wu, S., Lu, H., & Bai, Y. (2019). Nrf2 in cancers: A double-edged sword. *Cancer Medicine*, 8(5), 2252–2267. <https://doi.org/10.1002/cam4.2101>

Yersal, O. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 412. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412>

Zhang, H., Zhang, Z., Du, G., Sun, H., Liu, H., Zhou, Z., Gou, X., Wu, X., Yu, X., & Huang, Y. (2019). Nrf2 promotes breast cancer cell migration via up-regulation of G6PD/HIF-1 α /Notch1 axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(5), 3451–3463. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14241>

Zimta, A.-A., Cenariu, D., Irimie, A., Magdo, L., Nabavi, S. M., Atanasov, A. G., & Berindan-Neagoe, I. (2019). The Role of Nrf2 Activity in Cancer Development and Progression. *Cancers*, 11(11), 1755. <https://doi.org/10.3390/cancers11111755>