



Potensi Quercetin sebagai Agen Antikanker pada Kanker Payudara: Tinjauan Literatur

Yekti Roro Hapsari

Program Studi Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Kota Surabaya, Indonesia

Email: yekti.roro.hapsari-2022@fkm.unair.ac.id

Abstract

Quercetin is a plant flavonol with antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative, and immunomodulatory properties that may be relevant to breast cancer therapy. This literature review aims to evaluate the potential of quercetin as an anticancer agent in breast cancer and to identify its main mechanisms, therapeutic combinations, and research gaps. Literature was reviewed from PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and open-access journal platforms using combinations of the keywords “quercetin,” “breast cancer,” “anticancer,” “apoptosis,” and “chemotherapy sensitization.” The review focused on articles published from 2021 to 2026 and included experimental, in vivo, organoid, and recent review studies directly related to quercetin and breast cancer. The synthesis shows that quercetin inhibits breast cancer cell growth through apoptosis induction, reactive oxygen species regulation, mitochondrial membrane disruption, caspase activation, cell-cycle arrest, senescence-related pathways, and suppression of epithelial-mesenchymal transition. Combination studies indicate synergistic or chemosensitizing effects. However, most evidence remains preclinical; clinical validation, pharmacokinetic studies, and delivery-system optimization are still required.

Keywords: Quercetin, Breast Cancer, Apoptosis, Immunomodulation, Chemosensitivity.

Abstrak

Quercetin merupakan flavonol tumbuhan yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antiproliferatif, dan imunomodulator sehingga berpotensi dikaji dalam terapi kanker payudara. Tinjauan literatur ini bertujuan mengevaluasi potensi quercetin sebagai agen antikanker pada kanker payudara serta mengidentifikasi mekanisme utama, kombinasi terapi, dan celah penelitian yang masih perlu dikembangkan. Literatur ditelaah melalui PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan platform jurnal akses terbuka dengan kombinasi kata kunci “quercetin”, “breast cancer”, “anticancer”, “apoptosis”, dan “chemotherapy sensitization”. Artikel yang dikaji berfokus pada publikasi tahun 2021-2026, meliputi studi eksperimental, in vivo, organoid, serta tinjauan terbaru yang berkaitan langsung dengan quercetin dan kanker payudara. Hasil sintesis menunjukkan bahwa quercetin dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara melalui induksi apoptosis, regulasi reactive oxygen species, gangguan membran mitokondria, aktivasi caspase, penangkapan siklus sel, jalur senescence, serta penekanan epithelial-mesenchymal transition. Kombinasi dengan doxorubicin, 5-fluorouracil, etoposide, capecitabine, anastrozole, chrysin, fisetin, dan naringenin menunjukkan efek sinergis atau chemosensitizing. Namun, sebagian besar bukti

masih bersifat praklinis sehingga diperlukan validasi klinis, kajian farmakokinetik, dan optimasi sistem penghantaran.

Kata Kunci: Quercetin, Kanker Payudara, Apoptosis, Imunomodulasi, Chemosensitivity.

PENDAHULUAN

Kanker payudara masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang besar karena memiliki angka kejadian tinggi, heterogenitas biologis, kompleksitas terapi, dan kebutuhan pemantauan jangka panjang pada penyintas. Statistik kanker global terbaru berbasis GLOBOCAN melaporkan hampir 20 juta kasus kanker baru dan 9,7 juta kematian pada tahun 2022. Kanker payudara perempuan tetap termasuk kanker utama di dunia dan menjadi kanker paling sering pada perempuan di banyak wilayah (Bray et al., 2024). Beban ini tidak hanya dilihat dari angka kematian, tetapi juga dari kebutuhan terapi jangka panjang, pemantauan kekambuhan, dukungan psikososial, dan edukasi kesehatan masyarakat. Oleh karena itu, pencarian agen pendukung dengan aktivitas biologis multitarget masih relevan untuk ilmu klinis dan pendidikan kesehatan.

Tata laksana kanker payudara saat ini meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi endokrin, terapi target, dan imunoterapi sesuai stadium serta sub tipe molekuler. Pendekatan tersebut telah meningkatkan kelangsungan hidup, tetapi masih terdapat tantangan berupa resistensi obat, toksisitas kumulatif, kekambuhan, metastasis, dan pilihan terapi yang terbatas pada sub tipe agresif seperti triple-negative breast cancer (TNBC). Kemoresistensi menjadi perhatian karena dapat menurunkan respons terapi dan meningkatkan kebutuhan paparan obat. Karena itu, penelitian semakin banyak mengeksplorasi senyawa yang mampu meningkatkan sensitivitas kemoterapi sekaligus menekan toksisitas pada sel normal (Almohammad Aljabr et al., 2024; Meng et al., 2024).

Keragaman biologis kanker payudara juga menjelaskan mengapa satu strategi terapi jarang menghasilkan luaran yang seragam. Tumor dengan reseptor hormon positif, tumor HER2-positif, dan TNBC memiliki perbedaan dalam sinyal pertumbuhan, perilaku metastasis, sensitivitas obat, serta pola kekambuhan. TNBC mendapat perhatian khusus karena tidak mengekspresikan reseptor estrogen, reseptor progesteron, dan HER2 sehingga penggunaan terapi endokrin dan terapi target HER2 menjadi terbatas. Dalam konteks ini, senyawa yang memengaruhi apoptosis, migrasi, pelarian imun, dan adaptasi metabolik menjadi penting karena dapat mendukung pengembangan strategi tambahan untuk sub tipe yang sulit ditangani. Quercetin dalam artikel ini tidak ditinjau sebagai pengganti terapi baku, melainkan sebagai senyawa yang mekanismenya dapat menjelaskan peluang pendekatan suportif atau kombinasi di masa depan.

Alasan lain untuk meninjau quercetin adalah meningkatnya penggunaan produk herbal, pangan fungsional, dan suplemen diet pada pasien penyakit kronis, termasuk kanker. Tren ini membuka peluang sekaligus risiko. Di satu sisi, senyawa turunan tumbuhan dapat menyediakan molekul aktif biologis yang menginspirasi pengembangan terapi baru. Di sisi lain, promosi senyawa alami tanpa kritik dapat membuat pasien menunda terapi medis, menggunakan produk yang tidak terstandar, atau mengombinasikan suplemen dengan obat antikanker tanpa pengawasan tenaga kesehatan. Oleh sebab itu, tinjauan yang berorientasi publikasi perlu menyeimbangkan optimisme mekanistik dengan edukasi kesehatan yang bertanggung jawab. Kontribusi kesehatan masyarakat dari manuskrip ini adalah memperjelas bukti yang didukung oleh penelitian praklinis, bagian yang masih belum pasti, dan cara komunikasi yang aman mengenai quercetin kepada pasien serta masyarakat.

Perbedaan antara paparan diet dan paparan farmakologis juga perlu ditegaskan. Quercetin terdapat dalam makanan sehari-hari, tetapi konsentrasi yang digunakan pada studi kultur sel sering kali jauh lebih tinggi daripada konsentrasi yang diperoleh dari asupan normal. Selain itu, absorpsi, metabolisme, ikatan protein plasma, distribusi jaringan, dan konjugasi cepat memengaruhi jumlah quercetin aktif yang dapat mencapai jaringan tumor. Persoalan farmakokinetik tersebut tidak menghapus potensinya, tetapi menjelaskan mengapa

strategi formulasi, derivat, nanopartikel, dan pendekatan kombinasi sering diteliti. Dengan demikian, evaluasi quercetin pada kanker payudara harus membahas target molekuler sekaligus batasan praktisnya sebagai kandidat senyawa.

Produk alami telah menjadi kandidat penting dalam riset kanker karena banyak senyawa tumbuhan mampu memodulasi beberapa target molekuler secara bersamaan. Quercetin merupakan salah satu flavonoid yang banyak diteliti dan ditemukan pada bawang, apel, beri, teh, sayuran, biji-bijian, serta berbagai tanaman obat. Secara farmakologis, quercetin dikaitkan dengan efek antioksidan, antiinflamasi, antiproliferasi, proapoptotik, dan modulasi ekspresi gen. Tinjauan terbaru juga menekankan bahwa quercetin memengaruhi stres oksidatif seluler, mediator inflamasi, protein transduksi sinyal, regulator apoptosis, dan jalur metabolik terkait kanker (Aghababaei & Hadidi, 2023; Asgharian et al., 2022).

Dalam penelitian kanker payudara, quercetin telah dievaluasi pada beberapa lini sel, antara lain MCF-7, MDA-MB-231, T47D, BT549, MCF-10A, MCF-10AT, dan organoid yang berasal dari pasien. Bukti awal secara konsisten menunjukkan bahwa quercetin dapat menurunkan viabilitas sel dan mendorong apoptosis pada sel MCF-7 dan MDA-MB-231, meskipun besarnya efek berbeda menurut konsentrasi, waktu paparan, sub tipe kanker, dan model eksperimen (Molani Gol & Kheirouri, 2022). Studi yang lebih baru memperluas bukti tersebut dengan menelaah jalur imunologis, epithelial-mesenchymal transition (EMT), oksidasi asam lemak, sinyal terkait stres kronis, dan chemosensitization (Qiu et al., 2021; Ruidas et al., 2022; Zhang et al., 2024).

Signifikansi kajian quercetin diperkuat oleh profil multitargetnya. Berbeda dari obat single-target, quercetin dapat memengaruhi apoptosis, fungsi mitokondria, reactive oxygen species (ROS), checkpoint siklus sel, penanda terkait metastasis, serta regulasi immune checkpoint. Karakter multitarget ini penting karena progresi kanker payudara melibatkan interaksi kompleks antara sel tumor, sel imun, metabolisme, remodeling matriks ekstraseluler, dan stres akibat terapi. Literatur terbaru menggambarkan quercetin sebagai senyawa alami yang dapat mengganggu mekanisme PI3K/Akt/mTOR, Wnt/ β -catenin, MAPK/ERK, IGF1/IGF1R, JAK/STAT, dan jalur terkait PTEN (Shahbaz et al., 2023; Fu et al., 2025).

Literatur juga menunjukkan bahwa quercetin berada di antara ilmu gizi, farmakologi, dan onkologi. Dari sudut pandang gizi, quercetin merupakan flavonoid bioaktif yang berkaitan dengan pola makan berbasis tumbuhan. Dari sudut pandang farmakologi, quercetin dapat berinteraksi dengan enzim, reseptor, faktor transkripsi, dan kaskade persinyalan. Dari sudut pandang onkologi, quercetin berpotensi memengaruhi ciri kanker seperti proliferasi berkelanjutan, resistensi terhadap kematian sel, invasi, metastasis, pelarian imun, dan pemrograman ulang metabolik. Karakter interdisipliner ini membuat quercetin layak dikaji dalam tinjauan literatur berorientasi kesehatan masyarakat karena temuannya dapat memberi arah bagi riset laboratorium dan pesan edukasi untuk masyarakat.

Walaupun beberapa tinjauan telah membahas quercetin pada kanker secara umum, sintesis khusus kanker payudara tetap diperlukan karena mekanisme yang muncul sangat berkaitan dengan sub tipe, sinyal hormon, lingkungan mikroimun, dan respons kemoterapi. Temuan pada sel MCF-7, misalnya, tidak dapat langsung disamakan dengan temuan pada MDA-MB-231 karena kedua model tersebut mewakili karakteristik biologis yang berbeda. Demikian pula, hasil kultur dua dimensi belum sepenuhnya mewakili organoid berbasis pasien atau model hewan. Karena itu, manuskrip ini menekankan jenis model yang digunakan pada setiap studi dan menafsirkan temuan sesuai kekuatan translasi masing-masing.

Meskipun bukti praklinisnya menjanjikan, quercetin belum ditetapkan sebagai terapi klinis standar untuk kanker payudara. Beberapa keterbatasan utama meliputi bioavailabilitas rendah, metabolisme cepat, variasi dosis eksperimen, keterbatasan uji pada manusia, potensi interaksi obat, dan perbedaan antara model *in vitro* dengan fisiologi pasien. Nanodelivery, model organoid, dan studi kombinasi terapi menjadi semakin penting karena dapat membantu menjembatani temuan laboratorium dengan aplikasi klinis (Afarin et al., 2024; Meng et al., 2024). Berdasarkan latar belakang tersebut, tinjauan literatur ini bertujuan mengevaluasi

potensi quercetin sebagai agen antikanker pada kanker payudara melalui sintesis bukti terbaru tahun 2021-2026. Kebaruan manuskrip ini terletak pada integrasi bukti mengenai apoptosis, stres oksidatif, modulasi imun, penekanan EMT, target metabolik, progresi terkait stres kronis, chemosensitization berbasis organoid, dan nanodelivery.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan tinjauan literatur sistematis untuk mengevaluasi potensi quercetin sebagai agen antikanker pada kanker payudara. Sumber data terdiri atas artikel jurnal yang telah melalui proses peer review dan diperoleh dari PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, PubMed Central, Dove Press, Frontiers, MDPI, Springer, Wiley, serta platform jurnal akses terbuka lainnya. Pencarian literatur menggunakan kombinasi kata kunci “quercetin” AND “breast cancer”, “quercetin” AND “anticancer”, “quercetin” AND “apoptosis”, “quercetin” AND “triple-negative breast cancer”, “quercetin” AND “chemoresistance”, dan “quercetin” AND “organoids”. Pencarian difokuskan pada publikasi tahun 2021-2026 agar tinjauan menggambarkan kecenderungan riset terbaru.

Kriteria inklusi meliputi artikel berbahasa Inggris, tersedia dalam teks lengkap atau memiliki detail bibliografis yang dapat diakses, diterbitkan pada jurnal peer-reviewed, serta secara langsung membahas quercetin dalam kaitannya dengan kanker payudara. Studi yang memenuhi syarat mencakup penelitian *in vitro*, studi hewan *in vivo*, studi berbasis organoid, penelitian sistem penghantaran nanopartikel, dan tinjauan literatur terbaru yang membantu menjelaskan mekanisme atau celah penelitian. Artikel dikeluarkan apabila membahas quercetin tanpa hubungan langsung dengan kanker payudara, hanya berfokus pada luaran non-kanker, tidak dapat diakses selain abstrak, atau menduplikasi temuan yang telah diwakili oleh sumber yang lebih lengkap.

Analisis dilakukan secara kualitatif. Setiap artikel yang terpilih ditelaah untuk mengidentifikasi model penelitian, lini sel atau sistem biologis, konsentrasi atau paparan perlakuan, metode eksperimen, luaran utama, dan jalur mekanistik. Informasi yang diperoleh kemudian dikelompokkan ke dalam kategori mekanisme, yaitu apoptosis dan regulasi mitokondria, stres oksidatif, penangkapan siklus sel dan senescence, modulasi imun, EMT dan penekanan metastasis, regulasi jalur metabolik, sinyal terkait stres kronis, serta chemosensitization. Karena studi yang dikaji memiliki perbedaan model, konsentrasi, durasi, dan ukuran luaran, meta-analisis tidak dilakukan. Hasil disintesis secara naratif dan dirangkum dalam Tabel 1.

Untuk menjaga konsistensi ekstraksi data, setiap artikel ditelaah dengan pertanyaan analitis yang sama. Pertanyaan tersebut mencakup model kanker payudara yang digunakan, konsentrasi atau formulasi quercetin yang diberikan, penggunaan quercetin secara tunggal atau kombinasi, uji yang dipakai untuk menilai viabilitas atau apoptosis, jalur yang diperiksa, dan kontribusi studi terhadap pemahaman terapi kanker payudara. Pendekatan ini memungkinkan temuan dari berbagai desain eksperimen dibandingkan secara naratif tanpa memaksakan penggabungan kuantitatif.

Kualitas bukti dipertimbangkan melalui beberapa indikator praktis. Bobot interpretasi lebih besar diberikan pada studi yang menjelaskan lini sel, konsentrasi, durasi perlakuan, kelompok kontrol, signifikansi statistik, dan validasi molekuler secara jelas. Studi dengan model yang lebih translational, seperti model hewan atau organoid yang berasal dari pasien, dibahas sebagai bukti yang lebih relevan secara klinis dibandingkan eksperimen skrining sederhana, meskipun tetap bersifat praklinis. Artikel tinjauan digunakan untuk mendukung latar belakang, penjelasan mekanisme, dan interpretasi kesehatan masyarakat, sedangkan studi eksperimental asli diprioritaskan dalam tabel hasil. Referensi yang dimasukkan dalam daftar pustaka hanya sumber yang dikutip dalam manuskrip, dan duplikasi referensi dihapus.

HASIL

Literatur yang ditelaah menunjukkan bahwa quercetin memiliki aktivitas antikanker multidimensional pada kanker payudara. Efeknya tidak terbatas pada sitotoksitas langsung karena beberapa studi juga menunjukkan kemampuan quercetin dalam mengatur respons imun, sinyal metabolik, migrasi sel, perilaku metastasis, dan sensitivitas terapi. Ringkasan bukti utama disajikan dalam Tabel 1 agar perbedaan model penelitian, dosis atau paparan, temuan utama, dan kontribusi setiap studi dapat dilihat secara sistematis.

Tabel 1 tidak hanya memperlihatkan adanya aktivitas antikanker, tetapi juga menunjukkan tingkat bukti yang berbeda-beda dalam penelitian quercetin. Sebagian studi menggunakan lini sel kanker payudara konvensional dan berfokus pada viabilitas, apoptosis, dan migrasi. Studi lain menggunakan sistem kokultur, model hewan, nanopartikel, organoid berbasis pasien, atau pendekatan komputasional yang divalidasi secara eksperimen. Keragaman ini berguna karena menunjukkan bahwa quercetin telah dieksplorasi pada beberapa platform penelitian, tetapi sekaligus menuntut interpretasi yang hati-hati. Kesimpulan yang kuat tidak dapat bertumpu pada satu model saja; keyakinan meningkat ketika arah mekanisme yang serupa muncul pada berbagai model.

Studi yang dirangkum juga menunjukkan bahwa quercetin diuji sebagai senyawa tunggal dan sebagai bagian dari strategi kombinasi. Studi senyawa tunggal berguna untuk mengidentifikasi aktivitas biologis langsung, sedangkan studi kombinasi lebih relevan untuk translasi klinis karena terapi kanker payudara umumnya melibatkan beberapa agen terapeutik. Beberapa studi menunjukkan bahwa quercetin dapat meningkatkan efek kemoterapi atau senyawa alami lain melalui peningkatan apoptosis, penurunan migrasi, atau peningkatan chemosensitivity. Namun, hal tersebut tidak otomatis berarti quercetin aman dikombinasikan dengan semua obat antikanker. Efek kombinasi bergantung pada dosis, waktu pemberian, formulasi, metabolisme obat, dan kondisi pasien.

Tabel 1. Ringkasan studi terpilih mengenai quercetin sebagai agen antikanker pada kanker payudara

Studi	Desain/model	Dosis atau paparan	Temuan utama	Kontribusi terhadap sintesis
Qiu et al. (2021)	Studi imunologi in vitro dan kokultur menggunakan MCF-10A, MCF-10AT, MCF-7, MDA-MB-231, dan sel T $\gamma\delta$	5-120 μ M; 24 dan 48 jam	Quercetin menginduksi apoptosis, meningkatkan IFN γ -R, p-JAK2, dan p-STAT1, serta menurunkan ekspresi PD-L1.	Mendukung peran imunomodulator quercetin melalui aksis JAK/STAT1.
Chen et al. (2021)	Model in vitro dan xenograft pada triple-negative breast cancer	Perlakuan quercetin pada model MDA-MB-231	Quercetin menghambat sinyal IGF1/IGF1R, menurunkan Snail, Slug, fibronectin, dan vimentin, serta menekan metastasis terkait EMT.	Menjelaskan aksi antimetastasis pada TNBC.
Roshanazadeh et al. (2021)	Studi in vitro menggunakan sel MDA-MB-231	Quercetin dikombinasikan dengan 5-fluorouracil	Kombinasi tersebut memperkuat efek antimetastasis dan menurunkan perilaku terkait migrasi.	Mendukung terapi kombinasi pada sel kanker payudara agresif.
Rhman et al. (2022)	Studi in vitro menggunakan sel MCF-7	Quercetin dan naringenin, tunggal maupun kombinasi	Kombinasi memperkuat efek antiproliferasi oksidatif melalui mekanisme terkait ROS.	Menunjukkan stres oksidatif sebagai bagian dari mekanisme antikanker.

Studi	Desain/model	Dosis atau paparan	Temuan utama	Kontribusi terhadap sintesis
Ruidas et al. (2022)	Model in vitro dan metastasis kanker payudara	Perlakuan quercetin yang menargetkan CPT1 mitokondria	Quercetin menurunkan oksidasi asam lemak dan mengganggu progresi metastasis.	Menambahkan penjelasan metabolik terhadap penurunan metastasis.
Tang et al. (2023)	Studi in vitro dan in vivo menggunakan ZR-75-1, MCF-7, T47D, MDA-MB-231, dan model tikus	0-10 μ M; 24 dan 48 jam	Quercetin menghambat aktivitas CYP3A4, menurunkan p-STAT3, meningkatkan apoptosis, serta mengurangi pertumbuhan tumor dan metastasis paru.	Menunjukkan target enzimatis dan metabolik melalui CYP3A4/p-STAT3.
Rani Inala dan Pamidimuk kala (2023)	Studi in vitro menggunakan sel MCF-7, COLO 320, dan 3T3-L1	50-250 μ g/mL; 24, 48, dan 72 jam; kombinasi dengan anastrozole dan capecitabine	Quercetin menurunkan viabilitas sel kanker dan menunjukkan efek sinergis dengan obat konvensional tanpa toksisitas pada sel normal.	Mendukung sitotoksitas selektif dan kombinasi kemoterapi.
Ramos et al. (2024)	Studi in vitro menggunakan sel MCF-7, MDA-MB-231, dan MCF-10A	Quercetin 0-300 μ M; kombinasi dengan chrysin	Quercetin dan chrysin menurunkan viabilitas, meningkatkan ROS, mengubah potensial mitokondria, dan mengaktifkan caspase.	Memperkuat bukti apoptosis dan gangguan mitokondria.
Meng et al. (2024)	Studi organoid kanker payudara yang berasal dari pasien	Quercetin dikombinasikan dengan docetaxel, epirubicin, dan cisplatin	Quercetin meningkatkan sensitivitas organoid terhadap kemoterapi, terutama cisplatin.	Memberikan model yang lebih relevan secara klinis untuk chemosensitization.
Afarin et al. (2024)	Studi nanodelivery menggunakan sel MDA-MB-231	Nanopartikel lipid padat bermuatan quercetin dikombinasikan dengan etoposide	Kombinasi meningkatkan apoptosis, menaikkan rasio Bax/Bcl-2, dan mengaktifkan caspase-3 serta caspase-9.	Menunjukkan nanodelivery sebagai strategi peningkatan efikasi quercetin.
Zhang et al. (2024)	Model in vivo progresi TNBC yang dimediasi stres kronis	Perlakuan quercetin pada kondisi stres kronis	Quercetin memblokir sinyal β 2-AR/ERK1/2 dan menurunkan progresi tumor yang dipromosikan oleh stres.	Menghubungkan quercetin dengan biologi tumor terkait stres neuroendokrin.
Zhang et al. (2025)	Farmakologi jaringan, molecular docking, dan validasi eksperimental	Interaksi quercetin dengan CDK2 dan target cellular senescence	Quercetin berpotensi menginduksi senescence seluler pada kanker payudara melalui mekanisme terkait CDK2.	Menambahkan senescence sebagai kemungkinan mekanisme antikanker.

Sumber: Sintesis penulis dari studi yang ditelaah, 2021-2026.

Secara umum, hasil pada Tabel 1 memperlihatkan bahwa bukti paling sering muncul pada induksi apoptosis, modulasi ROS, gangguan fungsi mitokondria, penghambatan migrasi, dan peningkatan sensitivitas terhadap agen kemoterapi. Temuan yang lebih baru memperluas pemahaman dengan memasukkan mekanisme imunomodulasi, metabolisme asam lemak, sinyal stres kronis, cellular senescence, serta sistem penghantaran nanopartikel. Dengan demikian, hasil tinjauan mendukung bahwa quercetin memiliki aktivitas praklinis yang luas, tetapi kekuatan bukti masih berbeda antarmodel dan belum cukup untuk dijadikan rekomendasi klinis rutin.

PEMBAHASAN

Aktivitas Multitarget dan Kekhususan Model

Sintesis menunjukkan bahwa quercetin lebih tepat dipahami sebagai kandidat antikanker multitarget daripada senyawa dengan satu mekanisme tunggal. Hal ini penting karena progresi kanker payudara melibatkan banyak proses biologis, mulai dari proliferasi tidak terkendali, resistensi apoptosis, migrasi, invasi, pelarian imun, pemrograman ulang metabolik, hingga resistensi terapi. Asgharian et al. (2022) dan Shahbaz et al. (2023) menjelaskan bahwa quercetin dapat berinteraksi dengan target seluler dan molekuler yang terkait dengan stres oksidatif, inflamasi, apoptosis, dan proliferasi. Bukti khusus kanker payudara yang lebih baru juga mendukung pandangan tersebut karena quercetin mengganggu jaringan molekuler yang relevan dengan TNBC dan fenotipe resisten kemoterapi (Fu et al., 2025).

Pola pertama yang muncul dari literatur adalah quercetin sering memengaruhi jalur yang memang dikenal sentral dalam progresi kanker payudara, seperti fungsi mitokondria, aktivasi caspase, sinyal STAT3, sinyal adrenergik, EMT yang dimediasi IGF1/IGF1R, migrasi terkait HuR, metabolisme CPT1, dan pelarian imun melalui PD-L1. Aktivitas ini menunjukkan bahwa quercetin tidak bekerja melalui efek toksik acak, tetapi berkaitan dengan jalur yang mengatur kelangsungan hidup sel, invasi, interaksi imun, dan respons terapi. Temuan tersebut mendukung kelayakan quercetin untuk diteliti lebih lanjut sebagai kandidat antikanker yang memiliki dasar biologis.

Pola kedua adalah efek quercetin bersifat kontekstual. Perbedaan antara sel MCF-7 dan MDA-MB-231 sangat penting. MCF-7 biasa digunakan sebagai model reseptor estrogen positif, sedangkan MDA-MB-231 sering digunakan sebagai model triple-negative dan sangat invasif. Senyawa yang memengaruhi kedua model dapat memiliki relevansi luas, tetapi mekanismenya belum tentu sama. Pada MCF-7, induksi apoptosis dapat lebih menonjol melalui jalur mitokondria dan oksidatif, sedangkan pada MDA-MB-231, efek antimetastasis dapat melibatkan penghambatan EMT, sinyal HuR, metabolisme terkait CPT1, atau penekanan migrasi. Karena itu, interpretasi efek quercetin perlu dibuat spesifik menurut model, bukan digeneralisasi terlalu cepat.

Pola ketiga adalah hubungan antara efikasi dan selektivitas. Kandidat antikanker yang ideal perlu menekan sel ganas tanpa menghasilkan toksisitas yang setara pada sel normal. Beberapa studi melaporkan efek yang lebih kuat pada sel kanker dibandingkan kontrol non-maligna. Poin ini penting karena salah satu keterbatasan kemoterapi konvensional adalah kerusakan pada jaringan normal yang cepat membelah. Namun, selektivitas dalam kultur sel hanya dapat dianggap sebagai indikator awal. Keamanan pada manusia tetap memerlukan data farmakokinetik, uji eskalasi dosis, evaluasi toksisitas organ, dan uji interaksi dengan obat onkologi standar.

Induksi Apoptosis, ROS, dan Disfungsi Mitokondria

Mekanisme sentral yang teridentifikasi adalah induksi apoptosis. Apoptosis penting dalam terapi kanker karena memungkinkan sel rusak atau ganas mengalami kematian terprogram, bukan terus berproliferasi. Molani Gol dan Kheirouri (2022) meninjau bukti pada sel MCF-7 dan MDA-MB-231 dan melaporkan bahwa sebagian besar studi menunjukkan respons terkait apoptosis setelah paparan quercetin. Temuan ini konsisten dengan studi

eksperimental yang lebih baru, yaitu peningkatan aktivasi caspase, gangguan potensial membran mitokondria, perubahan keseimbangan Bax/Bcl-2, dan penurunan viabilitas sel setelah perlakuan quercetin atau kombinasi berbasis quercetin (Afarin et al., 2024; Ramos et al., 2024).

Gangguan mitokondria tampak sebagai komponen utama apoptosis yang diinduksi quercetin. Ramos et al. (2024) menunjukkan bahwa quercetin dan chrysin menurunkan viabilitas pada sel MDA-MB-231 dan MCF-7, meningkatkan ROS, mengganggu potensial membran mitokondria, serta mengaktifkan caspase-3, caspase-8, dan caspase-9. Aktivasi jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik menunjukkan bahwa kombinasi berbasis quercetin dapat memengaruhi sel kanker melalui lebih dari satu rute kematian sel. Keterlibatan ROS juga menunjukkan sifat quercetin yang bergantung konteks: meskipun dikenal sebagai antioksidan, quercetin dapat memicu stres oksidatif pada sel kanker ketika keseimbangan redoksnya sudah tidak stabil (Rhman et al., 2022).

Peran stres oksidatif perlu dipahami dengan hati-hati. Dalam fisiologi normal, senyawa antioksidan sering dipandang sebagai pelindung, tetapi sel kanker memiliki homeostasis redoks yang berubah sehingga dapat menjadi rentan ketika kadar ROS melewati ambang toleransi sel. Rhman et al. (2022) menunjukkan bahwa quercetin dan naringenin memperkuat efek antiproliferatif oksidatif pada sel MCF-7. Temuan ini mendukung kemungkinan quercetin berperan dalam kematian sel kanker melalui modulasi redoks. Dalam edukasi kesehatan masyarakat, mekanisme tersebut tidak boleh disederhanakan menjadi klaim bahwa konsumsi quercetin dapat menyembuhkan kanker. Bukti yang ada mendukung riset laboratorium dan translasi, bukan penggantian terapi standar secara mandiri.

Penghambatan Siklus Sel dan Senescence

Regulasi siklus sel merupakan mekanisme penting lainnya. Quercetin dikaitkan dengan penangkapan fase G1 atau G2/M bergantung pada lini sel dan kondisi eksperimen. Tang et al. (2023) melaporkan bahwa quercetin meningkatkan apoptosis dan menginduksi penangkapan siklus sel G2/M sambil menekan sinyal CYP3A4 dan p-STAT3. Rani Inala dan Pamidimukkala (2023) juga mengamati penurunan viabilitas sel kanker yang diberi quercetin, terutama ketika dikombinasikan dengan anastrozole atau capecitabine. Temuan ini menunjukkan bahwa quercetin tidak hanya membatasi sel kanker melalui kematian sel, tetapi juga dapat menghambat ekspansi sel melalui gangguan progresi siklus sel.

Arah mekanistik yang lebih baru adalah cellular senescence. Senescence merupakan kondisi penghentian pertumbuhan yang stabil dan dapat membatasi proliferasi sel tumor apabila teratur dengan baik. Zhang et al. (2025) menggunakan farmakologi jaringan, molecular docking, dan validasi eksperimental untuk menunjukkan bahwa quercetin dapat memberi efek anti-kanker payudara melalui induksi senescence, dengan CDK2 sebagai target kunci yang divalidasi. Bukti ini memperluas pemahaman tentang quercetin di luar apoptosis dan menunjukkan perlunya studi yang menilai bagaimana apoptosis, senescence, dan penangkapan siklus sel saling berinteraksi pada konsentrasi serta sub tipe kanker payudara yang berbeda.

Senescence tidak identik dengan apoptosis. Apoptosis menghilangkan sel kanker melalui kematian terprogram, sedangkan senescence dapat menghentikan proliferasi sambil mempertahankan sel dalam keadaan aktif secara metabolik. Dalam terapi kanker, senescence dapat menguntungkan bila mencegah pertumbuhan tumor, tetapi juga dapat menimbulkan lingkungan mikro yang kompleks jika sel senescent bertahan dan mensekresi mediator inflamasi. Karena itu, temuan bahwa quercetin mungkin menginduksi senescence melalui mekanisme terkait CDK2 perlu dipandang menjanjikan tetapi tetap memerlukan validasi cermat, termasuk apakah senescence yang terjadi stabil, menurunkan beban tumor *in vivo*, dan berinteraksi dengan pembersihan sel oleh sistem imun.

Penghambatan EMT, Migrasi, dan Metastasis

Quercetin juga menunjukkan potensi antimetastasis melalui mekanisme terkait EMT. EMT memungkinkan sel kanker epitel memperoleh karakteristik mesenkimal yang lebih invasif dan berkontribusi terhadap migrasi, metastasis, serta resistensi terapi. Chen et al. (2021) melaporkan bahwa quercetin menghambat fenotipe agresif TNBC dengan menekan EMT yang dimediasi IGF1/IGF1R. Studi tersebut menunjukkan penurunan ekspresi Snail, Slug, fibronectin, dan vimentin, yang merupakan penanda penting transisi mesenkimal. Temuan ini relevan karena TNBC sering berkaitan dengan potensi metastasis tinggi dan pilihan terapi target yang terbatas.

Peran antimetastasis quercetin juga didukung oleh studi yang berfokus pada jalur migrasi dan metabolik. Liu dan Chen (2024) melaporkan bahwa quercetin mengganggu progresi dan migrasi sel TNBC yang digerakkan oleh HuR. HuR merupakan protein pengikat RNA yang berkaitan dengan progresi kanker, respons stres, dan regulasi pascatranskripsi. Ruidas et al. (2022) menambahkan sudut pandang metabolik dengan menunjukkan bahwa quercetin dapat menurunkan oksidasi asam lemak pada metastasis kanker payudara melalui regulasi CPT1 mitokondria. Secara bersama, temuan ini menunjukkan bahwa quercetin dapat memengaruhi progresi metastasis melalui proses transkripsi, pascatranskripsi, dan metabolik.

Dimensi metabolik metastasis juga penting. Sel metastasis sering menyesuaikan metabolisme untuk bertahan dalam tekanan, bermigrasi, dan mengolonisasi organ jauh. Dengan memengaruhi oksidasi asam lemak mitokondria, quercetin dapat melemahkan fleksibilitas energi yang mendukung progresi metastasis. Mekanisme ini melengkapi temuan terkait EMT karena invasi dan migrasi membutuhkan perubahan sinyal serta dukungan metabolik. Dengan demikian, potensi antimetastasis quercetin kemungkinan melibatkan regulasi fenotipik dan metabolik sekaligus.

Modulasi Imun dan Jalur PD-L1

Modulasi imun merupakan kontribusi penting dari studi terbaru. Qiu et al. (2021) menunjukkan bahwa quercetin meningkatkan aktivitas subtipe sel T $\gamma\delta$ V δ 2 dan memperkuat efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara. Secara mekanistik, efek tersebut berkaitan dengan peningkatan IFN γ -R, p-JAK2, dan p-STAT1 serta penurunan ekspresi PD-L1. Hasil ini menunjukkan bahwa quercetin tidak hanya bekerja langsung pada sel kanker, tetapi juga dapat mendukung aktivitas imun antitumor. Fang et al. (2024) juga membahas peran quercetin dalam mengatur lingkungan mikroimun kanker payudara, termasuk kemungkinan keterkaitannya dengan jalur immune checkpoint.

Temuan terkait imun penting karena pelarian imun merupakan ciri utama progresi tumor. Ekspresi PD-L1 memungkinkan sel kanker mengurangi pengenalan imun dan melemahkan respons imun sitotoksik. Senyawa yang menurunkan PD-L1 atau memperkuat jalur antitumor terkait interferon dapat mendukung kendali imun terhadap sel kanker. Namun, bukti yang tersedia masih awal dan sebagian besar eksperimental. Quercetin belum dapat diposisikan sebagai imunoterapi klinis, tetapi temuan pada JAK/STAT1 dan PD-L1 memberikan dasar ilmiah untuk penelitian lanjutan, terutama dalam kombinasi dengan strategi imunoterapi yang sudah ada.

Dalam edukasi kesehatan, temuan imun perlu disampaikan dengan bahasa yang tidak berlebihan. Pasien dapat menafsirkan frasa “meningkatkan imunitas” secara terlalu sederhana. Bukti yang ada tidak mendukung klaim bahwa suplemen quercetin dapat secara mandiri mengembalikan imunitas antikanker pada manusia. Penjelasan yang lebih tepat adalah bahwa studi laboratorium menunjukkan quercetin dapat memengaruhi jalur imun tertentu yang relevan dengan pengenalan tumor. Pembedaan ini penting untuk mencegah misinformasi dan menjaga kredibilitas ilmiah komunikasi publik.

Target Metabolik dan Sinyal Stres Kronis

Target metabolik merupakan mekanisme penting lainnya. Tang et al. (2023) menemukan bahwa quercetin menghambat aktivitas CYP3A4 dan mengurangi metabolisme asam arakidonat menjadi epoxyeicosatrienoic acids yang terkait dengan sinyal p-STAT3 dan progresi kanker. STAT3 dikenal luas sebagai jalur yang terlibat dalam proliferasi, kelangsungan hidup, inflamasi, dan metastasis. Dengan menekan CYP3A4/p-STAT3, quercetin mengurangi pertumbuhan tumor dan metastasis paru pada model eksperimen. Temuan ini penting karena menghubungkan quercetin dengan regulasi enzim metabolik, bukan hanya sitotoksitas langsung.

Progresi tumor yang berkaitan dengan stres juga perlu diperhatikan. Zhang et al. (2024) menunjukkan bahwa quercetin menghambat progresi TNBC yang dimediasi stres kronis melalui jalur β 2-AR/ERK1/2. Stres kronis dan hormon stres dapat mendorong progresi tumor dengan mengaktifkan sinyal adrenergik dan jalur proliferasi hilir. Temuan ini menunjukkan bahwa quercetin mungkin membantu menghambat rangsangan molekuler terkait stres dalam model kanker. Meskipun bukti ini masih praklinis, pembahasan quercetin menjadi lebih luas karena mencakup dimensi neuroendokrin biologi kanker dan menekankan pentingnya perawatan kanker yang terintegrasi.

Temuan stres kronis juga memperluas relevansi tinjauan ini bagi kesehatan masyarakat. Stres psikologis tidak dapat disederhanakan sebagai penyebab langsung kanker payudara, tetapi sinyal neuroendokrin terkait stres dapat memengaruhi progresi tumor, inflamasi, fungsi imun, dan kepatuhan terapi. Hasil Zhang et al. (2024) menghubungkan onkologi molekuler dengan aspek psikososial perawatan kanker. Namun, temuan tersebut tidak berarti bahwa quercetin sendiri mampu mengatasi dampak kesehatan dari stres kronis pada pasien kanker. Perawatan komprehensif tetap membutuhkan dukungan psikososial, terapi berbasis bukti, konseling gizi, dan pemantauan klinis.

Kombinasi Terapi, Organoid, dan Nanodelivery

Terapi kombinasi merupakan tema yang konsisten dalam literatur yang ditelaah. Rani Inala dan Pamidimukkala (2023) melaporkan bahwa quercetin yang dikombinasikan dengan anastrozole dan capecitabine menghasilkan efek lebih kuat dibandingkan perlakuan tunggal pada model sel kanker, sekaligus menunjukkan selektivitas terhadap sel kanker. Roshanazadeh et al. (2021) menunjukkan bahwa quercetin memperkuat efek antimetastasis 5-fluorouracil pada sel MDA-MB-231. Hosseini et al. (2023) juga melaporkan bahwa quercetin dan fisetin menghambat proliferasi, migrasi, dan pembentukan koloni secara sinergis pada beberapa model kanker payudara. Temuan tersebut mendukung kemungkinan quercetin lebih bermanfaat sebagai senyawa adjuvan atau chemosensitizing dibandingkan sebagai terapi tunggal.

Bukti yang melibatkan doxorubicin relevan karena kemoresistensi masih menjadi masalah klinis utama. Almohammad Aljabr et al. (2024) menemukan bahwa quercetin memengaruhi sitotoksitas doxorubicin pada sel MCF-7 sensitif dan resisten, serta memengaruhi gen yang berhubungan dengan migrasi, apoptosis, dan resistensi, termasuk SNAI2, PLA2, dan CSF1. Temuan ini menunjukkan bahwa quercetin mungkin membantu mengubah pola ekspresi gen terkait resistensi. Namun, perbedaan respons antara sel sensitif dan resisten juga menegaskan bahwa efek quercetin bergantung pada konteks sehingga generalisasi yang tidak tepat harus dihindari.

Studi organoid yang berasal dari pasien oleh Meng et al. (2024) memberikan model yang lebih relevan secara klinis daripada kultur sel dua dimensi konvensional. Peneliti membangun organoid kanker payudara dari pasien dan melaporkan bahwa quercetin meningkatkan sensitivitas terhadap agen kemoterapi, termasuk docetaxel, epirubicin, dan cisplatin. Model organoid bernilai karena mempertahankan beberapa karakteristik tumor pasien dan dapat lebih merefleksikan variasi antarpasien. Hal ini memperkuat relevansi translasi penelitian quercetin, meskipun temuan organoid tetap memerlukan konfirmasi melalui uji klinis.

Nanodelivery dapat menjawab salah satu kelemahan utama quercetin, yaitu bioavailabilitas rendah. Aghababaei dan Hadidi (2023) mencatat bahwa quercetin memiliki aktivitas biologis yang menjanjikan tetapi menghadapi keterbatasan dalam kelarutan dan penghantaran. Afarin et al. (2024) menunjukkan bahwa nanopartikel lipid padat bermuatan quercetin yang dikombinasikan dengan etoposide secara bermakna meningkatkan efek apoptosis pada sel MDA-MB-231, menaikkan rasio Bax/Bcl-2, dan mengaktifkan caspase-3 serta caspase-9. Hal ini menunjukkan bahwa sistem penghantaran dapat meningkatkan ambilan sel dan efek terapeutik, walaupun data keamanan, biodistribusi, dan farmakokinetik manusia masih diperlukan.

Pengembangan formulasi juga membawa pertanyaan keamanan baru. Nanopartikel dapat mengubah biodistribusi, respons imun, akumulasi jaringan, dan profil toksisitas. Formulasi yang meningkatkan aktivitas antikanker secara in vitro tetap harus dievaluasi dari sisi stabilitas, reproduksibilitas, konsistensi dosis, kondisi penyimpanan, dan keamanan dalam sistem hidup. Karena itu, teknologi penghantaran quercetin sebaiknya diposisikan sebagai arah penelitian yang menjanjikan, bukan solusi klinis yang telah mapan.

Derivat Quercetin dan Kesiapan Translasi

Derivat quercetin memberikan jalur lain untuk meningkatkan efikasi. Modifikasi kimia dapat meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, interaksi target, atau ambilan seluler. Yüksel et al. (2022) membandingkan quercetin dan quercetin-3-D-xyloside dan menemukan efek penghambatan terhadap proliferasi serta migrasi kanker payudara. Sakao et al. (2024) melaporkan bahwa derivat quercetin terasetilasi dan termetilasi memengaruhi sel kanker payudara, dengan 4Ac-Q menunjukkan penghambatan proliferasi dan induksi apoptosis yang kuat pada sel MCF-7 dan MDA-MB-231. Riset derivat penting karena modifikasi struktur dapat meningkatkan stabilitas, kelarutan, selektivitas, atau potensi, tetapi evaluasi toksisitas tetap diperlukan karena modifikasi struktur juga dapat mengubah keamanan.

Kebaruan tinjauan ini terletak pada integrasi beberapa domain mekanisme ke dalam satu sintesis yang berfokus pada kanker payudara. Pembahasan sebelumnya sering menekankan apoptosis atau efek antioksidan, sedangkan studi terbaru menunjukkan quercetin juga berkaitan dengan regulasi imun, penghambatan EMT, oksidasi asam lemak, sinyal CYP3A4/p-STAT3, sinyal β 2-AR/ERK1/2, chemosensitivity berbasis organoid, serta nanodelivery. Sintesis yang lebih luas ini membantu memperjelas bahwa quercetin bukan sekadar antioksidan diet, tetapi senyawa bioaktif kompleks dengan beragam aksi antikanker eksperimental.

Keterbatasan Bukti dan Implikasi Kesehatan Masyarakat

Meskipun temuan yang ada menjanjikan, beberapa keterbatasan perlu digarisbawahi. Pertama, sebagian besar bukti berasal dari model in vitro atau hewan sehingga tidak dapat langsung diterjemahkan ke pasien manusia. Kedua, konsentrasi yang digunakan dalam studi laboratorium mungkin sulit dicapai melalui diet atau suplementasi biasa karena quercetin memiliki bioavailabilitas oral yang rendah. Ketiga, keamanan kombinasi quercetin dengan kemoterapi harus dievaluasi secara hati-hati karena quercetin dapat memengaruhi enzim, transporter, dan jalur sinyal yang berinteraksi dengan obat kanker. Keempat, kanker payudara sangat heterogen sehingga hasil pada sel MCF-7 atau MDA-MB-231 tidak otomatis mewakili seluruh pasien.

Keterbatasan lain adalah potensi bias publikasi dan bias model. Studi yang menunjukkan efek antikanker positif mungkin lebih mudah dipublikasikan dibandingkan studi yang menunjukkan efek lemah atau negatif. Selain itu, banyak penelitian laboratorium hanya memakai sejumlah kecil lini sel, padahal tumor pasien berbeda dalam aspek genetik, status reseptor, keadaan metabolik, infiltrasi imun, dan riwayat terapi. Interpretasi yang bertanggung jawab adalah bahwa quercetin memperlihatkan aktivitas praklinis berulang, tetapi kekuatan bukti belum cukup untuk rekomendasi klinis. Pembedaan ini penting untuk menjaga nilai ilmiah manuskrip.

Translasi dosis juga menjadi tantangan besar. Konsentrasi efektif dalam kultur sel tidak dapat langsung dikonversi menjadi dosis suplemen oral untuk manusia. Sistem *in vitro* memaparkan sel secara langsung pada konsentrasi terkendali, sedangkan tubuh manusia melibatkan pencernaan, absorpsi, metabolisme hati, ekskresi ginjal, ikatan plasma, dan penghalang jaringan. Quercetin juga dapat berinteraksi dengan enzim pemetabolisme obat atau transporter, yang penting bagi pasien yang menerima kemoterapi atau terapi endokrin. Dengan demikian, penggunaan klinis tidak boleh diasumsikan sebelum studi farmakokinetik dan interaksi yang memadai tersedia.

Heterogenitas metodologis juga membatasi perbandingan langsung. Studi yang berbeda menggunakan uji, endpoint, durasi, dan pendekatan statistik yang berbeda. MTT, CCK-8, colony formation, wound healing, flow cytometry, western blotting, immunofluorescence, dan pengukuran pada hewan menjawab pertanyaan yang tidak selalu sama. Penurunan viabilitas tidak selalu berarti apoptosis, dan penurunan migrasi pada wound-healing assay dapat dipengaruhi oleh proliferasi sel. Studi mendatang perlu menggabungkan beberapa uji yang saling melengkapi dan melaporkan detail eksperimen secara transparan agar hasilnya dapat direplikasi.

Dari perspektif edukasi kesehatan, bahasa yang digunakan untuk menjelaskan quercetin harus menghindari klaim deterministik. Pernyataan seperti “quercetin menyembuhkan kanker payudara” atau “kemoterapi alami” tidak akurat dan dapat berbahaya. Pernyataan yang lebih tepat adalah bahwa quercetin menunjukkan aktivitas antikanker praklinis melalui beberapa jalur dan dapat menjadi kandidat penelitian adjuvan setelah validasi lebih lanjut. Bahasa semacam ini melindungi pasien dari misinformasi sekaligus mengakui nilai riset senyawa alami. Pesan tersebut sejalan dengan etika kesehatan masyarakat yang menempatkan akurasi ilmiah dan keselamatan pasien sebagai prioritas.

Arah Penelitian Selanjutnya

Penelitian masa depan perlu memprioritaskan studi farmakokinetik, riset translasi dari hewan ke manusia yang terkontrol, uji klinis yang dirancang baik, standarisasi formulasi, dan evaluasi keamanan kombinasi. Studi juga perlu membandingkan sub tipe kanker payudara serta mengidentifikasi biomarker yang memprediksi respons terhadap quercetin atau derivatnya. Kandidat biomarker dapat mencakup status reseptor, ekspresi PD-L1, aktivasi STAT3, sinyal IGF1R, ekspresi HuR, aktivitas CPT1, penanda stres oksidatif, serta protein apoptosis seperti Bax, Bcl-2, dan caspase. Riset berbasis biomarker akan membuat penelitian quercetin lebih presisi dan mengurangi risiko memperlakukan kanker payudara sebagai penyakit yang seragam.

Translasi klinis perlu dimulai dengan tujuan realistis. Studi fase awal dapat berfokus pada keamanan, tolerabilitas, profil farmakokinetik, dan interaksi dengan terapi standar, bukan langsung mengklaim manfaat kelangsungan hidup. Jika keamanan terbukti, uji berikutnya dapat menilai apakah formulasi quercetin meningkatkan respons terapi, menurunkan resistensi, atau memperbaiki kualitas hidup ketika digunakan sebagai adjuvan di bawah pengawasan medis. Jalur penelitian bertahap ini lebih sesuai secara ilmiah dibandingkan promosi klinis langsung dan sejalan dengan interpretasi hati-hati yang dibutuhkan dalam manuskrip ilmu kesehatan.

Agenda praktis juga dapat disusun dari sintesis ini. Studi eksperimental perlu menyebutkan bentuk senyawa, kemurnian, konsentrasi, durasi paparan, dan kendaraan penghantaran secara jelas. Studi perlu membandingkan beberapa sub tipe kanker payudara di bawah kondisi eksperimen yang sama agar perbedaan respons dapat ditafsirkan lebih baik. Studi kombinasi sebaiknya melibatkan obat yang relevan secara klinis dan menilai apakah interaksi yang muncul bersifat sinergis, aditif, atau antagonistik. Temuan molekuler juga perlu dikaitkan dengan luaran fungsional, misalnya penurunan PD-L1 sebaiknya disertai evaluasi sitotoksitas sel imun, dan penghambatan EMT sebaiknya disertai uji migrasi, invasi, atau metastasis.

Akhirnya, edukasi kesehatan masyarakat perlu menerjemahkan bukti menjadi pesan yang mudah dipahami tetapi tidak berlebihan. Pasien dapat diberi tahu bahwa quercetin adalah senyawa turunan tumbuhan yang sedang diteliti karena mekanisme antikankernya, tetapi sebagian besar bukti masih bersifat praklinis. Pesan yang seimbang dapat mendukung rasa ingin tahu pasien sambil melindungi mereka dari klaim menyesatkan. Dengan demikian, riset quercetin dapat berkontribusi bukan hanya pada pengembangan farmakologi, tetapi juga pada komunikasi yang lebih aman mengenai produk alami dalam perawatan kanker.

KESIMPULAN DAN SARAN

Tinjauan literatur ini menunjukkan bahwa quercetin memiliki potensi sebagai agen antikanker pada kanker payudara melalui berbagai mekanisme, seperti menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, mengatur stres oksidatif, menekan metastasis, serta meningkatkan sensitivitas terhadap kemoterapi. Berbagai penelitian juga menunjukkan bahwa quercetin mampu memengaruhi beberapa jalur molekuler yang berperan dalam perkembangan kanker payudara sehingga berpotensi menjadi senyawa pendukung dalam terapi kanker. Meskipun demikian, sebagian besar bukti yang tersedia masih berasal dari penelitian *in vitro*, *in vivo*, dan model organoid. Oleh karena itu, hasil yang diperoleh belum dapat langsung diterapkan pada manusia. Selain itu, permasalahan bioavailabilitas, farmakokinetik, keamanan penggunaan, serta potensi interaksi dengan obat antikanker masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Berdasarkan hasil kajian ini, quercetin memiliki prospek yang menjanjikan untuk dikembangkan sebagai agen pendukung dalam terapi kanker payudara. Penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada uji klinis pada manusia, pengembangan sistem penghantaran yang lebih efektif, serta evaluasi keamanan dan efektivitas jangka panjang agar potensi quercetin dapat dimanfaatkan secara optimal dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Afarin, R., Ahmadpour, F., Hatami, M., Monjezi, S., & Igder, S. (2024). Combination of etoposide and quercetin-loaded solid lipid nanoparticles potentiates apoptotic effects on MDA-MB-231 breast cancer cells. *Heliyon*, 10(9), e31925. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31925>
- Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals*, 16(7), 1020. <https://doi.org/10.3390/ph16071020>
- Almohammad Aljabr, B., Zihlif, M., Abu-Dahab, R., & Zalloum, H. (2024). Effect of quercetin on doxorubicin cytotoxicity in sensitive and resistant human MCF7 breast cancer cell lines. *Biomedical Reports*, 20(4), 58. <https://doi.org/10.3892/br.2024.1745>
- Asgharian, P., Tazekand, A. P., Hosseini, K., Forouhandeh, H., Ghasemnejad, T., Ranjbar, M., & Cho, W. C. (2022). Potential mechanisms of quercetin in cancer prevention: Focus on cellular and molecular targets. *Cancer Cell International*, 22(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02677-w>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Chen, W. J., Tsai, J. H., Hsu, L. S., Lin, C. L., Hong, H. M., & Pan, M. H. (2021). Quercetin blocks the aggressive phenotype of triple-negative breast cancer by inhibiting IGF1/IGF1R-mediated EMT program. *Journal of Food and Drug Analysis*, 29(1), 98-112. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3090>

- Fang, L., Gao, D., Wang, T., Zhao, H., Zhang, Y., & Wang, S. (2024). From nature to clinic: Quercetin's role in breast cancer immunomodulation. *Frontiers in Immunology*, 15, 1483459. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1483459>
- Fu, Z., Wei, B., Huang, Y., Yang, L., & Sun, W. (2025). Research on the mechanism by which quercetin affects ferroptosis in breast cancer cells through regulating USP9X/PIAS4. *Letters in Drug Design & Discovery*, 22(10), 100169. <https://doi.org/10.1016/j.lidd.2025.100169>
- Hosseini, S. S., Ebrahimi, S. O., Haji Ghasem Kashani, M., & Reisi, S. (2023). Study of quercetin and fisetin synergistic effect on breast cancer and potentially involved signaling pathways. *Cell Biology International*, 47(1), 98-109. <https://doi.org/10.1002/cbin.11942>
- Liu, X., & Chen, Z. (2024). Quercetin suppresses cell viability in triple-negative breast cancer by targeting ORM2. *American Journal of Cancer Research*, 14(11), 5269-5285. <https://doi.org/10.62347/DEPW1251>
- Meng, S., Cao, Y., Lu, L., Li, X., Sun, S., Jiang, F., Lu, J., Fan, D., Han, X., & Yao, T. (2024). Quercetin promote the chemosensitivity in organoids derived from patients with breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 16, 993-1004. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S494901>
- Molani Gol, R., & Kheirouri, S. (2022). The effects of quercetin on the apoptosis of human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231: A systematic review. *Nutrition and Cancer*, 74(2), 405-422. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1897631>
- Qiu, D., Yan, X., Xiao, X., Zhang, G., Wang, Y., Cao, J., & Ma, M. (2021). To explore immune synergistic function of quercetin in inhibiting breast cancer cells. *Cancer Cell International*, 21(1), 632. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02345-5>
- Ramos, P. S., Ferreira, C., Passos, C. L. A., Silva, J. L., & Fialho, E. (2024). Effect of quercetin and chrysin and its association on viability and cell cycle progression in MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 179, 117276. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117276>
- Rani Inala, M. S., & Pamidimukkala, K. (2023). Amalgamation of quercetin with anastrozole and capecitabine: A novel combination to treat breast and colon cancers - An in vitro study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 19(Supplement), S93-S105. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_599_20
- Rhman, M. A., Devnarain, N., Khan, R., & Owira, P. M. (2022). Synergism potentiates oxidative antiproliferative effects of naringenin and quercetin in MCF-7 breast cancer cells. *Nutrients*, 14(16), 3437. <https://doi.org/10.3390/nu14163437>
- Roshanazadeh, M., Babaahmadi Rezaei, H., & Rashidi, M. (2021). Quercetin synergistically potentiates the anti-metastatic effect of 5-fluorouracil on the MDA-MB-231 breast cancer cell line. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(7), 928-934. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2021.56559.12629>
- Ruidas, B., Sur, T. K., Das Mukhopadhyay, C., Sinha, K., Som Chaudhury, S., Sharma, P., Bhowmick, S., Majumder, R., & Saha, A. (2022). Quercetin: A silent retarder of fatty acid oxidation in breast cancer metastasis through steering of mitochondrial CPT1. *Breast Cancer*, 29(4), 748-760. <https://doi.org/10.1007/s12282-022-01356-y>

- Sakao, K., Hamamoto, S., Urakawa, D., He, Z., & Hou, D. X. (2024). Anticancer activity and molecular mechanisms of acetylated and methylated quercetin in human breast cancer cells. *Molecules*, 29(10), 2408. <https://doi.org/10.3390/molecules29102408>
- Shahbaz, M., Naeem, H., Momal, U., Imran, M., Alsagaby, S. A., Al Abdulmonem, W., & Al Jbawi, E. (2023). Anticancer and apoptosis inducing potential of quercetin against a wide range of human malignancies. *International Journal of Food Properties*, 26(1), 2590-2626. <https://doi.org/10.1080/10942912.2023.2252619>
- Tang, H., Kuang, Y., Wu, W., Peng, B., & Fu, Q. (2023). Quercetin inhibits the metabolism of arachidonic acid by inhibiting the activity of CYP3A4, thereby inhibiting the progression of breast cancer. *Molecular Medicine*, 29(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00720-8>
- Yüksel, T. N., Bozgeyik, E., & Yayla, M. (2022). The effect of quercetin and quercetin-3-D-xyloside on breast cancer proliferation and migration. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*, 6(2), 569-578. <https://doi.org/10.30621/jbachs.1056769>
- Zhang, J., Teng, F., Wu, T., Li, S., & Li, K. (2024). Quercetin inhibits chronic stress-mediated progression of triple-negative breast cancer by blocking β 2-AR/ERK1/2 pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 177, 116985. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116985>
- Zhang, J. J., Zhou, J. N., Wang, W., Lv, X. T., Li, J. T., Yang, D. L., & Liao, X. (2025). Quercetin exerts anti-breast cancer effect by inducing cellular senescence. *Traditional Medicine Research*, 10(10), 62. <https://doi.org/10.53388/TMR20240731001>