

**TINJAUAN PUSTAKA**

**Potensi nanopartikel chitosan berbasis flavonoid fisetin dari buah stroberi (*Fragaria x ananassa*): modalitas terapi dalam penatalaksanaan TNBC**

Felicia Puspita Sari, Kenny Satrio, I Gede Gita Sastrawan, I Gusti Ngurah Bagus Rai Mulya Hartawan

*Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia*

**Korespondensi:** Felicia Puspita Sari; alamat e-mail: [feliciapuspitasari@gmail.com](mailto:feliciapuspitasari@gmail.com)

---

---

**Abstrak**

Kanker merupakan penyakit dengan angka penderita tertinggi dengan jumlah penderitanya yang terus bertambah selama satu dekade terakhir. Kanker payudara menduduki peringkat satu dunia sebagai kanker dengan kasus baru tertinggi mencapai 1,7 juta jiwa (43,4%). Dari semua kanker payudara, Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan non-TNBC karena rendahnya 5-year survival rates dan tingginya angka kekambuhan. TNBC juga dinilai lebih agresif dan invasif dengan tingkat mitotik nuklear yang tinggi. Saat ini, penggunaan substansi natural makanan yang berasal dari buah, sayur, dan rempah mendapat perhatian lebih karena perannya sebagai agen kemopreventif dan kemoterapeutik, salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid sering ditemukan dalam tumbuhan dan berfungsi sebagai antioksidan, antikarsinogenik, antiinflamasi, antibakteri, stimulasi imun, dan juga antiviral. Fisetin (3,3',4',7-tetrahydroxyflavone) adalah molekul bioaktif flavonol yang ditemukan dalam buah dan sayuran seperti apel dan kesemek dengan konsentrasi tertinggi ditemukan pada buah stroberi (*Fragaria x ananassa*). Salah satu teknologi yang sedang dikembangkan pada bidang onkologi adalah nanopartikel. Nanopartikel berguna untuk menghantarkan dan melepas obat ke organ tujuan, serta meningkatkan bioavailabilitas obat sehingga obat dapat bekerja dalam waktu yang lebih lama, salah satunya adalah nanopartikel chitosan. Kombinasi dari flavonoid fisetin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel chitosan memiliki potensi untuk menjadi salah satu modalitas terapi dalam penatalaksanaan TNBC

**Kata kunci:** TNBC; Fisetin; Chitosan; Proliferasi; Apoptosis

**Abstract**

*Cancer is a disease with the highest number of sufferers with a growing number of sufferers over the past decade. Breast cancer is ranked number one in the world as a cancer with the highest new cases reaching 1.7 million people (43.4%). Of all breast cancers, Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) has a worse prognosis than non-TNBC because of low 5-year survival rates and high recurrence rates. TNBC was also rated as more aggressive and invasive with*

high levels of nuclear mitotics. Currently, the use of natural food substances derived from fruits, vegetables, and spices is getting more attention because of its role as chemopreventive and chemotherapeutic agents, one of which is flavonoids. Flavonoids are often found in plants and function as antioxidants, anti-carcinogenic, anti-inflammatory, antibacterial, immune stimulant, and antiviral. Fisetin (3,3',4',7-tetrahydroxyflavone) is a flavonol bioactive molecule found in fruits and vegetables such as apples and persimmons with the highest concentration found in strawberries (*Fragaria x ananassa*). One of the technologies being developed in the oncology field is nanoparticles. Nanoparticles are useful for delivering and releasing drugs to the target organs, as well as increasing the bioavailability of drugs so that drugs can work for a longer time, one of which is the chitosan nanoparticles. The combination of the flavonoid fisetin encapsulated with chitosan nanoparticles has the potential to become one of the newest therapeutic modalities in the management of TNBC.

**Keywords:** TNBC, Fisetin, Chitosan, Proliferasi, Apoptosis

## PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit dengan angka penderita tertinggi dengan jumlah penderitanya yang terus bertambah selama satu dekade terakhir. Kanker payudara menduduki peringkat satu dunia sebagai kanker dengan kasus baru tertinggi mencapai 1,7 juta jiwa (43,4%). Insiden ini diikuti dengan angka kematian sebesar 522,000 jiwa (12,9%).<sup>1,2</sup> Secara klinis dan karakteristik molekularnya, kanker payudara memiliki heterogenitas yang kompleks.<sup>3,4</sup> Namun diagnosis klinis ditegakkan berdasarkan tiga marker, yaitu ekspresi reseptor endokrin untuk estrogen (ER) dan progesteron (PgR), serta ekspresi HER2. Apabila suatu kanker payudara tidak mengekspresikan ER, PgR, dan HER2, yang dimana ketiga hal ini adalah target molekular agen terapi, maka ia masuk kedalam definisi *triple-negative breast cancer* (TNBC).<sup>5,6</sup>

Dari semua jenis kanker payudara, TNBC memiliki angka kejadian sebesar 15% dan

seringkali muncul pada usia relatif muda.<sup>2,7</sup> TNBC memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan non-TNBC karena rendahnya 5-year survival rates (62% untuk TNBC dan 75-93% untuk non-TNBC) dan tingginya angka kekambuhan. TNBC juga dinilai lebih agresif dan invasif dengan tingkat mitotik nuklear yang tinggi.<sup>8,9</sup> Walaupun tidak memiliki target terapi yang jelas, TNBC memiliki respon terhadap kemoterapi sitotoksik berbasis neoadjuvan, adjuvan, atau metastatik yang cukup signifikan.<sup>5,10</sup> Persentase pathological complete response (pCR) pada TNBC dengan kemoterapi secara umum lebih tinggi apabila menggunakan regimen dosis tinggi dan terapi kombinasi, namun keuntungannya berkurang secara signifikan mengingat adanya peningkatan toksisitas.<sup>5</sup> Oleh karena itu, diperlukan suatu modalitas baru dengan mekanisme kerja *multiple cellular* target untuk meningkatkan efektivitas respon terapi.

Saat ini, penggunaan substansi natural makanan yang berasal dari buah, sayur, dan rempah mendapat perhatian lebih karena perannya sebagai agen kemopreventif dan kemoterapeutik, salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid sering ditemukan dalam tumbuhan dan berfungsi sebagai antioksidan, antikarsinogenik, antiinflamasi, antibakteri, stimulasi imun, dan juga antiviral.<sup>11</sup> Fisetin (3,3',4',7 tetrahydroxyflavone) adalah molekul bioaktif flavonol yang ditemukan dalam buah dan sayuran seperti stroberi, apel, dan kesemek dengan konsentrasi berkisar antara 2-160µg/g.<sup>12</sup> Salah satu teknologi yang sedang dikembangkan pada bidang onkologi adalah nanopartikel. Chitosan adalah nanopartikel yang bersifat biokompatibel dan telah disetujui oleh FDA.<sup>13-15</sup> Kombinasi dari flavonoid fisetin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel chitosan memiliki potensi untuk menjadi salah satu modalitas terapi terbaru dalam penatalaksanaan TNBC.

## METODE

Penulisan literature review ini menggunakan metode studi pustaka yang didasarkan atas hasil pengkajian terhadap berbagai sumber yang telah teruji validitasnya, relevan, serta mendukung uraian atau analisis pembahasan. Kemudian data dianalisis dan ditarik kesimpulannya yang bersifat umum sebagai upaya transfer gagasan

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### *Triple Negative Breast Cancer (TNBC)*

Studi ekspresi gen telah mengidentifikasi lima subkelas kanker payudara: luminal A dan B (ER+/ PgR+/ HER2-), HER2 overexpressing (ER-/ PgR-/ HER2+), basal-like atau triplenegative (TN) (ER-/ PgR-/ HER2- dan basal sitokeratin +), dan normal-like kanker payudara.<sup>16</sup> TNBC didefinisikan sebagai semua tumor yang tidak mengekspresikan ER, PgR, dan HER2, dimana ketiga hal tersebut merupakan target molekular dari agen terapeutik.<sup>5,6</sup> TNBC memiliki karakteristik spesifik dimana gambaran histologi sebagian besar tumornya berupa karsinoma duktal invasif, tumor high grade, dan tingginya tingkat proliferasi serta mitosis sel kanker.<sup>17</sup>

Heterogenitas kanker payudara umumnya disebabkan oleh transformasi neoplastik sel epitel, mioepitel, ataupun stem cell yang mampu berdiferensiasi menjadi sel epitel ataupun mioepitel. TNBC diduga berasal dari sel yang belum berdiferensiasi karena sifatnya yang lebih agresif.<sup>17</sup> Mutasi yang sering terjadi pada TNBC secara berurutan adalah: TP53 (60-70%), PIK3CA (~10%), BRCA1 (~10%), dan berbagai mutasi lain (1-5%). Walaupun kanker payudara karena mutasi BRCA1 memiliki karakteristik mirip TNBC, yaitu: high grade, ER/PgR-negatif, HER2-negatif, dan tingginya frekuensi mutasi TP53; relasi antara kedua hal tersebut masih dianggap kontroversial.<sup>5,17</sup>

Pasien dengan TNBC memiliki prognosis yang relatif lebih buruk dibandingkan non-TNBC karena sifat klinis yang agresif dan

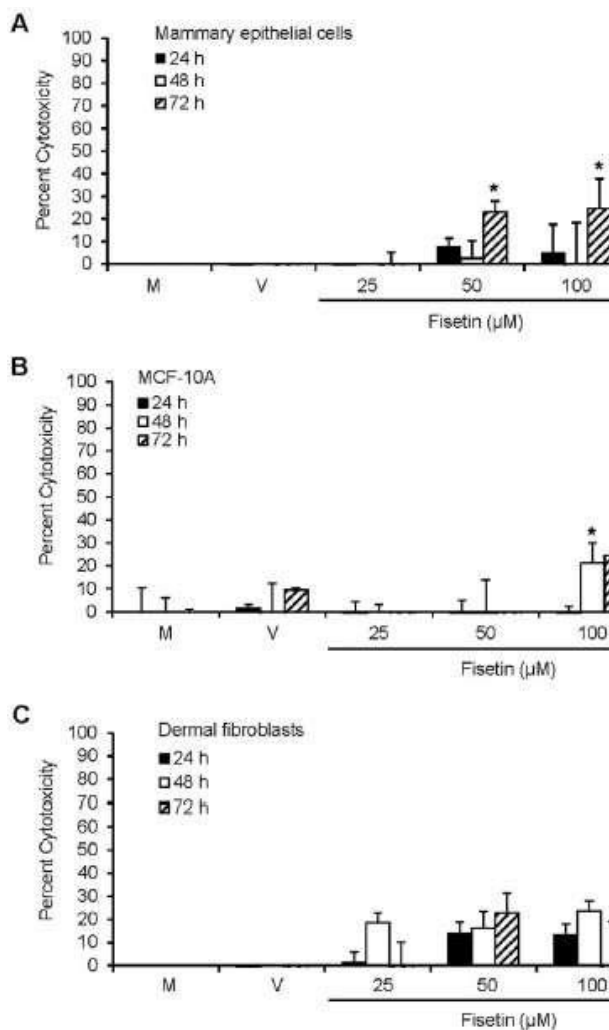
tidak diketahuinya target molekular untuk terapi. Pengobatan dengan kemoterapi neoadjuvan dinilai memiliki respon yang lebih tinggi terhadap TNBC dibandingkan non-TNBC, dan sekitar 30-40% pasien tingkat awal TNBC mampu mencapai keadaan pCR setelah diterapi. Untuk sementara waktu, terapi yang mencapai pCR dianggap memiliki nilai prognostik lebih baik dan dapat meningkatkan persentase disease-free survival dibandingkan yang tidak mencapai pCR.<sup>5</sup>

#### ***Bioavailabilitas dan farmakokinetik dari Fisetin***

Fisetin atau 3,3',4',7-tetrahydroxyflavone merupakan komponen bioaktif flavonol yang ditemukan pada buah dan sayuran. Konsentrasi fisetin dalam beberapa buah seperti apel sebesar 26,9 µg/g, anggur 3,9 µg/g, bawang 4,8 µg/g, kiwi 2 µg/g dan konsentrasi tertinggi pada stroberi sebesar 160 µg/g. Fisetin memiliki beberapa fungsi seperti antiproliferatif, antioksidan dan agen kemopreventif pada beberapa jenis kanker.<sup>18</sup> Pengujian farmakokinetik fisetin pada male sprague-dawley rats menunjukkan bahwa setelah pemberian secara intravena fisetin sebesar 10 mg/kgBB terjadi penurunan konsentrasi yang cepat dengan membentuk konjugat sulfat dan glukoronid. Pada administrasi secara intraperitoneal sebesar 223 mg/kgBB, fisetin mampu mencapai konsentrasi plasma maksimum sebesar 2.53 g/ml dalam waktu 15 menit dan mulai berkurang dengan cepat dan waktu paruh sebesar 3.12 jam.<sup>19</sup> Penelitian menguji coba pemberian senyawa fisetin pada

beberapa kultur sel yang non-malignant diantaranya adalah mammary epithelial cells, MCF-10A, dan dermal fibroblast (Gambar 1). Pemberian fisetin pada kultur sel non-malignant menunjukkan persen sitotoksik yang rendah sehingga dapat disimpulkan bahwa fisetin adalah senyawa yang aman. Fisetin tidak menimbulkan efek samping yang berarti pada sel normal.<sup>20</sup>

Salah satu teknologi yang sedang dikembangkan pada bidang onkologi adalah nanopartikel. Nanopartikel berguna untuk menghantarkan dan melepas obat ke organ tujuan, serta meningkatkan bioavailabilitas obat sehingga obat dapat bekerja dalam waktu yang lebih lama. Chitosan adalah nanopartikel yang bersifat biokompatibel dan telah disetujui oleh FDA. Kelebihan chitosan adalah biaya produksinya yang paling murah diantara nanopartikel lain sehingga dapat menekan biaya pengobatan. Enkapsulasi flavonoid fisetin dengan nanopartikel chitosan dapat meningkatkan bioavailabilitas fisetin sehingga dapat meningkatkan efektivitas flavonoid fisetin pada TNBC.<sup>13-15</sup>



**Gambar 1.** Pemberian Fisetin pada Kultur Sel Non-malignant; (A) Mammary Epithelial cell, (B) MCF-10A, (C) Dermal Fibroblast

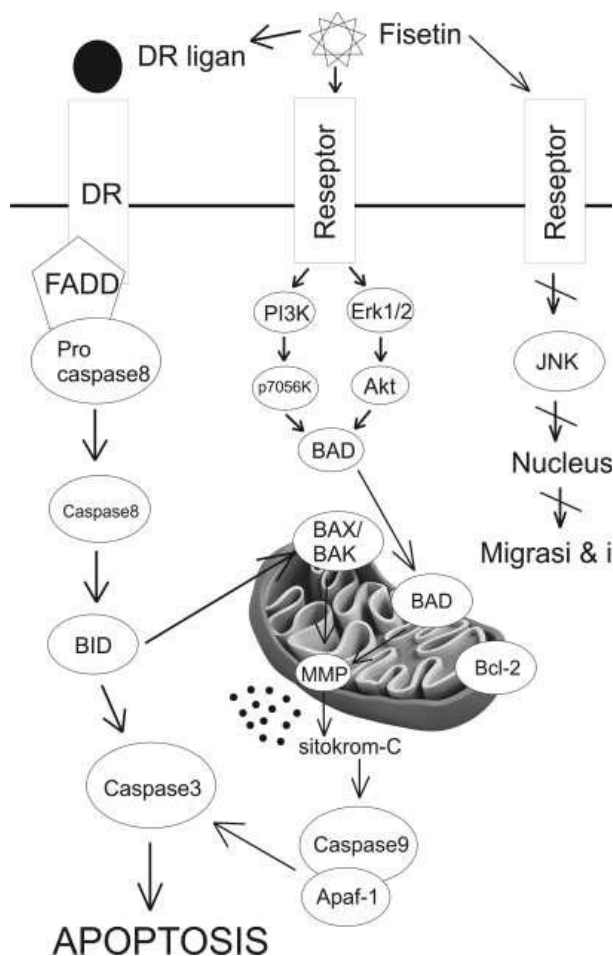
**Potensi fisetin sebagai modalitas terapi TNBC**

Penelitian menunjukkan bahwa Fisetin dapat bekerja pada beberapa cellular targets.<sup>22</sup> Potensi fisetin sebagai terapi komprehensif dalam penatalaksanaan kanker payudara terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu (Gambar 2):

- 1) Menginduksi apoptosis,
- 2) Bersifat sebagai agen anti-proliferasi,

3) Menghambat migrasi dan invasi sel kanker.<sup>22</sup>

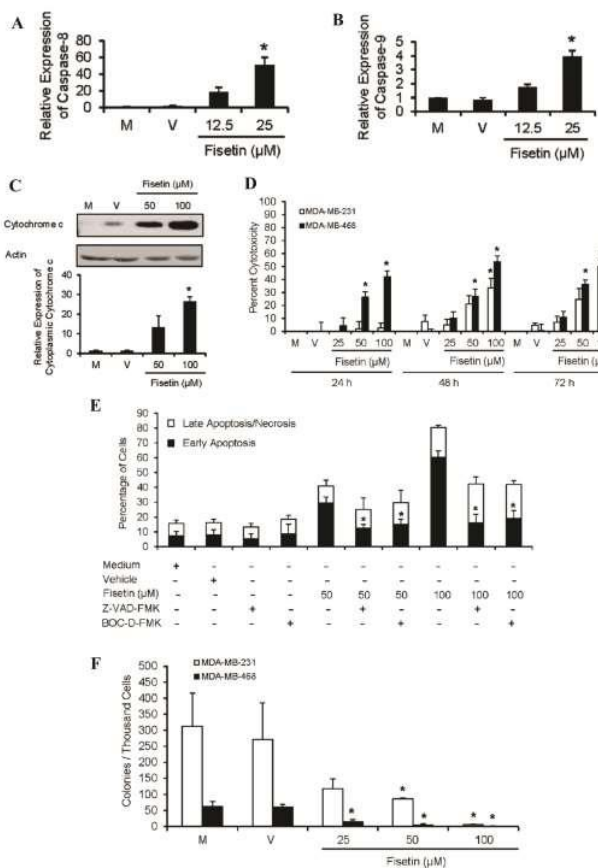
Fisetin menyebabkan meningkatnya ekspresi dari beberapa protein yang berperan dalam death receptor (DR) signaling seperti FAS ligand, DRS dan TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). Saat ligan berikatan dengan reseptornya, protein FADD akan berikatan dengan pro-caspase8. Gabungan antara protein FADD beserta pro-caspase8 disebut Death Inducing Signaling Complex atau DISC yang selanjutnya akan mengaktifkan caspase8. Pada jalur yang pertama, caspase8 yang telah aktif akan memecah gugus karboksil (COOH) pada bagian terminal dari BID (Bcl2 Interacting Protein) dan akan ditranslokasikan ke mitokondria untuk memicu produksi sitokrom-C (CytoC). Sitokrom-c akan berikatan dengan Apoptotic Protease Activating Factor-1 (APAF1) bersamaan dengan dATP dan procaspase-9 untuk mengaktifkan caspase9. Setelah itu, terjadi aktivasi caspase3 yang akan menyebabkan sel mengalami apoptosis. Jalur apoptosis yang lain adalah caspase8 memecah procaspase3 secara langsung dan mengaktifkannya menjadi caspase3 dan akhirnya akan menyebabkan apoptosis (Gambar 3A, 3B, 3C).<sup>21-24</sup>



**Gambar 2.** Ilustrasi Mekanisme Kerja Fisetin pada Sel TNBC

Selain melalui death receptor (DR), fisetin juga dapat mengaktifkan jalur mitokondrial apoptosis melalui penghambatan PI3K (Phosphatidylinositde-3 Kinase) dan Erk1/2. Aktivasi dari PI3K dan Erk1/2 akan menyebabkan aktifnya Akt. Oleh karena adanya stress signals, akan terjadi aktivasi protein pro-apoptosis Bcl2 dan inaktivasi protein antiapoptosis. Interaksi dari protein proapoptosis dan anti-apoptosis menyebabkan destabilisasi permeabilitas membran mitokondria dan dihasilkannya faktor apoptosis seperti sitokrom-c yang akan mengaktifasi jalur caspase. Aktifnya jalur caspase merupakan

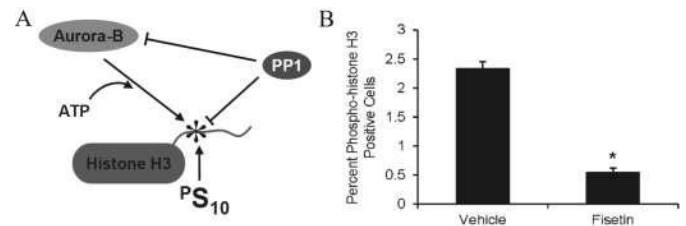
tanda khas terjadinya apoptosis. Fisetin dapat memicu apoptosis melalui jalur caspase-dependent dibuktikan oleh penelitian yang menunjukkan bahwa fisetin tetap dapat memicu apoptosis pada kultur sel yang telah diberikan pan-caspase inhibitor. Pemberian fisetin dapat meningkatkan laju apoptosis pada sel kanker hingga mencapai 60% pada early apoptosis dan 80% pada late apoptosis (Gambar 3D, 3E). Apoptosis menyebabkan penurunan jumlah koloni sel TNBC. Pada pemberian fisetin dengan dosis 25, 50, dan 100 $\mu$ M dapat dilihat bahwa terjadi penurunan yang signifikan terhadap jumlah koloni sel TNBC (Gambar 3F). Hal tersebut menunjukkan bahwa fisetin merupakan modalitas yang menjanjikan sebagai agen pro-apoptosis pada sel kanker payudara.<sup>21-24</sup>



**Gambar 3.** Reaksi yang Terjadi Akibat Pemberian Fisetin pada Sel TNBC: (A) Terjadi Peningkatan Ekspresi Caspase8, (B) Peningkatan Ekspresi Caspase9, (C) Peningkatan Ekspresi Sitokrom-C pada Sitoplasma, (D, E) Peningkatan Apoptosis Sel TNBC pada Pemberian Fisetin, (F) Penurunan Jumlah Koloni Sel TNBC

1. Bersifat sebagai agen anti-proliferasi  
Fisetin bersifat anti-proliferasi karena fisetin dapat menghambat pengaktifan protein Aurora B kinase. Protein ini memiliki fungsi untuk menempelkan benang spindle pada sentromer saat sel berada dalam siklus mitosis. Protein aurora B kinase yang terhambat akan menurunkan fosforilasi protein histon H3 serine 10 pada kromatin (Gambar 4A). Penghambatan protein aurora B kinase akan menyebabkan

benang spindle tidak dapat menempel pada sentromer, hal tersebut mengakibatkan proses mitosis tidak dapat berjalan dari metaphase ke anaphase sehingga terjadi pemberhentian siklus secara paksa.<sup>20,24</sup> Penelitian menunjukkan penurunan fosforilasi dari protein histon H3 yang signifikan pada kultur sel TNBC pada pemberian fisetin dengan dosis 50μM selama 24 jam (Gambar 4B).<sup>20</sup>

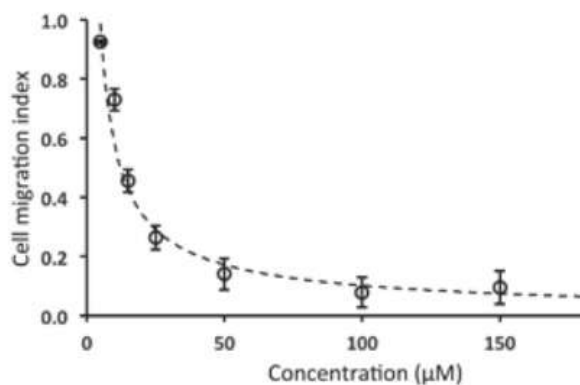


**Gambar 4.** (A) Fungsi Aurora B Kinase pada Fosforilasi Protein Histon H3, (B) Penurunan Fosforilasi Histon H3 pada sel TNBC pada pemberian fisetin 50μM

### 3. Menghambat migrasi dan invasi sel kanker

TNBC merupakan kanker payudara dengan tingkat kekambuhan yang tinggi. Hal ini berkaitan dengan karakteristik sel kanker yang dapat melakukan migrasi dan invasi. Fisetin menghambat migrasi dan invasi TNBC melalui penghambatan JNK signaling pathways (Gambar 2). Proses metastasis sel kanker diawali dengan proses yang disebut epithelial to mesenchymal transition (EMT).<sup>21</sup> Pada proses EMT terjadi perubahan morfologi sel bersamaan dengan hilangnya kemampuan sel untuk mengatur cell-to-cell contact dan remodeling matriks yang mengakibatkan sel dapat bermigrasi dan invasif. Penatalaksanaan yang dapat menghambat proses migrasi dan invasi sel dapat

mengurangi kemungkinan kekambuhan pada TNBC.<sup>25</sup> Penelitian menunjukkan bahwa fisetin menghambat proses EMT dengan mempengaruhi epidermal growth factor dan mengubah growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), sehingga menurunkan kemampuan sel kanker untuk migrasi dan invasi (Gambar 5).<sup>20</sup>



**Gambar 5.** Penurunan Migrasi Sel TNBC pada Pemberian Fisetin

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Jiao Q, Wu A, Shao G, Peng H, Wang M, Ji S, Liu P, Zhang J. The latest progress in research on Triple Negative Breast Cancer (TNBC): Risk Factors, Possible Therapeutic Targets and Prognostic Markers. A Review of Triple Negative Breast Cancer. 2014; 6(9):1329-1335
2. Tao ZQ, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Cell Biochem Biophys. 2015; 72:333338
3. Verma R, Lowen RL, Slater SE, Mihaimeed F, Jones JL. Pathological and Epidemiological Factors Associated with Advanced Stage at Diagnosis of Breast Cancer. British Medical Bulletin. 2012; 103:129-145
4. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. Nature. 2012. 490: 61-70
5. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triplenegative Breast Cancer: Challenges and Opportunities of Heterogeneous Disease. Clinical Oncology. 2016; 13: 674-690
6. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 2010; 363:1938-1948
7. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple Negative Tumours: A Critical Review. Histopathology. 2008; 52:108-118

#### SIMPULAN

Telah dilakukan berbagai penelitian terhadap besarnya potensi senyawa fisetin untuk menginduksi apoptosis, bersifat sebagai agen antiproliferasi, dan menghambat migrasi serta invasi sel kanker TNBC. Dengan demikian, potensi nanopartikel chitosan berbasis flavonoid fisetin sebagai terapi komprehensif pada penatalaksanaan TNBC diharapkan dapat menjadi modalitas terbaru yang dapat meningkatkan keberhasilan dari terapi bagi pasien TNBC di masa depan.



8. Ruijter CD, Veeck J, Hoon JPJ, Engeland M, Tjan-Heijnen VC. Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer. *Journal Cancer Res Clinical Oncology*. 2011; 137: 183-192
9. American Cancer Society. *Breast Cancer: Facts & Figures 2017/2018*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017
10. O'Reilly EA, Gubbins L, Sharma S, Tully R, Guang MHZ. The Fate of Chemoresistance in Triple Negative Breast Cancer (TNBC). *BBA Clinical*. 2015;3:257-275
11. Khan N, Afaw F, Mukhtar H. Cancer Chemoprevention Through Dietary Antioxidants Progress and Promise. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2008; 10(3): 475-510
12. Khan N, Syed DN, Ahmad N, Mukhtar H. Fisetin: A Dietary Antioxidant for Health Promotion. 2013; 19(2): 151-162
13. Cavalli R, Bisazza A, Trotta M, Argenziano M, Civra A. New chitosan nanobubbles for ultrasound-mediated gene delivery: preparation and in vitro characterization. 2012
14. Yang W, Peters JI, Williams RO. Inhaled nanoparticles — A current review. 2008;356:239-47
15. Liu X, Chem JM, Xue X, Liu X. Emerging functional nanomaterials for therapeutics. 2011;21(35).
16. Malorni L, Shetty PB, Angelis CD, Hilsenbeck S, Rlmawi MF, Elledge R, Osborne CK, Placido SD, Arpino G. Clinical and Biologic Features of TripleNegative Breast Cancers in A Large Cohort of Patients with Long-Term Follow-Up. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(3):795-804
17. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Vina JR, Lluch A. Triple-Negative Breast Cancer: Molecular Features, Pathogenesis, Treatment and Current Lines of Research. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36:206-215
18. Kimira M, Arai Y, Shimoi K, and Watanabe S. Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. *J Epidemiol* 8: 168-175, 1998
19. Y.S. Touil, N. Auzeil, F. Boulinguez, H. Saighi, A. Regazzetti, D. Scherman, et al., Fisetin disposition and metabolism in mice: identification of geraldol as an active metabolite, *Biochem. Pharmacol*. 82 (2011) 1731-1739
20. Smith ML, Murphy K, Doucette CD, Greenshields AL, Hoskin DW. The Dietary Flavonoid Fisetin Causes Cell Cycle Arrest, Caspase-Dependent Apoptosis, and Enhanced Cytotoxicity of Chemotherapeutic Drugs in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2016; 117: 1913-1925
21. Syed DN, Adhami VM, Khan N, Khan MI, Mukhtar H. Exploring the Molecular Targets of Dietary Flavonoid Fisetin in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2016;40-41:130-140
22. Indran IR, Tufo G, Pervais S, Brenner C. Recent Advances in apoptosis, Mitochondria, and Drug Resistance in Cancer Cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011: 735-745

23. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.* 2007; 35(4):495-516
24. Prigent C, Dimitrov S. Phosphorylation of Serine 10 in Histone H3, What for?. *Journal of Cell Science.* 2013; 116: 36773685
25. Ham SL, Nasrollahi S, Shah KN,, Soltisz SP, Yun YH, Luker GD, Bishayee A, Tavana H. Phytochemicals potently inhibit migration of metastatic Breast Cancer Cells. *Integrative Biology.*2015;7(7):792-800