

Rol de los polifenoles en la prevención y tratamiento del cáncer de mama no metastásico

DOI: 10.5377/alerta.v8i1.19202

Héctor Mauricio Araujo Murcia¹, Rocío de Los Ángeles Franco Hernández², Andrea Sofia Ortiz Tobar³

1-3. Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez, Universidad Dr. José Matías Delgado, Antiguo Cuscatlán, El Salvador.

*Correspondencia

✉ rocio16franco@gmail.com

1.  0009-0000-2283-1946

2.  0009-0004-4136-6831

3.  0009-0000-0313-2787



ACCESO ABIERTO

Role of polyphenols in the prevention and treatment of non-metastatic breast cancer

Citación recomendada:

Araujo Murcia HM, Franco Hernández RA, Ortiz Tobar AS. Rol de los polifenoles en la prevención y tratamiento del cáncer de mama no metastásico. 2025;8(1): 96-102. DOI: 10.5377/alerta.v8i1.19202

Editor:

Nadia Rodríguez.

Recibido:

21 de julio de 2023.

Aceptado:

16 de julio de 2024.

Publicado:

22 de enero de 2025.

Contribución de autoría:

HMAM¹, RAFH², ASOT³: concepción del estudio, diseño del manuscrito, búsqueda bibliográfica, redacción, revisión y edición. ASOT³: recolección de datos. RAFH²: manejo de datos o software. HMAM¹: análisis de los datos.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



© 2025 por los autores. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumen

El cáncer de mama es una de las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia en las mujeres a nivel mundial y representa la segunda causa de muerte en este grupo poblacional. La prevención primaria es esencial para la detección temprana del cáncer de mama con énfasis en el tamizaje anual para brindar un tratamiento oportuno, basado en un manejo multidisciplinario que incluye las áreas de cirugía, oncología, patología y nutrición. Con el objetivo de estudiar el rol anticarcinogénico de los polifenoles en el cáncer de mama no metastásico, se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos Medline, HINARI, ARDI y SciELO. Se seleccionaron, revisaron y analizaron artículos originales en idioma inglés y español de fuentes de tipo primaria y secundaria. Los polifenoles son compuestos provenientes de la dieta que han adquirido importancia en los últimos años por su rol anticarcinogénico en la prevención y tratamiento de cáncer de mama no metastásico. Entre ellos se encuentran la curcumina, el resveratrol, la quercetina, el galato de epigallocatequina y la luteolina. Los polifenoles poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anticarcinogénicas. Su introducción como medida de prevención podría disminuir la incidencia del cáncer de mama y, en aquellos casos con diagnóstico confirmado, mejorar el efecto del tratamiento quimioterapéutico.

Palabras clave

Polifenoles, Flavonoides, Cáncer de Mama, Dieta.

Abstract

Breast cancer is one of the most frequently diagnosed neoplasms in women worldwide and represents the second leading cause of death in this population group. Primary prevention is essential for the early detection of breast cancer with emphasis on annual screening to provide timely treatment, based on a multidisciplinary management that includes the areas of surgery, oncology, pathology and nutrition. To study the anticarcinogenic role of polyphenols in non-metastatic breast cancer, a literature search was performed using the Medline, HINARI, ARDI, and SciELO databases. Original articles in English and Spanish from primary and secondary sources were selected, reviewed and analyzed. Polyphenols are dietary compounds that have gained importance in recent years for their anticarcinogenic role in the prevention and treatment of non-metastatic breast cancer. They include curcumin, resveratrol, quercetin, epigallocatechin gallate and luteolin. Polyphenols possess anti-inflammatory, antioxidant and anticarcinogenic properties. Their introduction as a preventive measure could reduce the incidence of breast cancer and, in those cases with a confirmed diagnosis, improve the effect of chemotherapeutic treatment.

Keywords

Polyphenols, Flavonoids, Breast Neoplasms, Diet.

Introducción

El cáncer de mama es una de las neoplasias más diagnosticadas en mujeres a nivel mundial; se estima que aproximadamente dos millones de casos fueron diagnosticados en 2020 y que esa cifra seguirá en aumentoⁱ. El tratamiento tiene un abordaje multidisciplinario e integral que incluye cirugía, quimioterapia, radioterapia y nutrición.

Sin embargo, se han presentado limitantes en el tratamiento, como la elevada resistencia a fármacos, el fallo en la respuesta terapéutica, efectos adversos severos y bajo apego al tratamiento, entre otrosⁱⁱ. En los últimos años, se han investigado numerosos compuestos de origen natural que podrían tener un impacto significativo en la prevención y manejo de dicha enfermedad, debido a sus amplios efectos en la salud.

Los polifenoles son moléculas presentes en los alimentos capaces de producir efectos antiinflamatorios, antioxidantes y anticarcinogénicosⁱⁱⁱ. Estos se encuentran en frutas, verduras y semillas, fácilmente asequibles y consumidos en la dieta habitual. Sin embargo, se requieren más estudios prospectivos para determinar sus propiedades anticarcinogénicas^v.

La prevención primaria del cáncer de mama consiste en la detección temprana, a través del tamizaje anual a partir de los 40 años mediante la mamografía, considerada el estándar de oro; así también, se debe considerar la dieta rica en polifenoles debido a sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y anticarcinogénicos.

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica utilizando parámetros de análisis crítico y selección adecuada, tales como cumplimiento de calidad y veracidad científica, pertinencia, validez del título, autores, resumen y resultados precisos. La búsqueda se realizó en bases de datos electrónicas como Medline mediante la plataforma PubMed, HINARI, ARDI y SciELO.

El análisis se basó en artículos originales y revisiones bibliográficas en idiomas español e inglés. En la estrategia de búsqueda se aplicó el uso de palabras clave como: «Polyphenols», «Breast Cancer» y «Diet», utilizando los operadores booleanos «AND» y «OR». Esta revisión tiene la finalidad de estudiar el rol anticarcinogénico de los polifenoles en el cáncer de mama no metastásico.

Discusión

Generalidades de los polifenoles y su mecanismo de acción

Los polifenoles son compuestos naturales sintetizados exclusivamente por plantas, responsables de sus cualidades nutricionales, como la astringencia, el color y el aroma^v. Se encuentran en una amplia variedad de grupos alimenticios, entre los que destacan la quercetina en frutas, verduras y cereales; las flavanonas en cítricos y las isoflavonas en la soya. Entre los alimentos más consumidos están el té, el café, el cacao y el vino tinto, los cuales son ricos en flavonoides, principalmente en forma de catequinas, epicatequinas y procianidinas^{vi,vi}.

Los polifenoles constituyen un grupo heterogéneo de metabolitos secundarios sintetizados por las vías de pentosa fosfato, shikimato y fenilpropanoides. Pertenecen a un amplio grupo de sustancias químicas caracterizadas por tener uno o más anillos aromáticos con dos o más grupos hidroxilo. Estos compuestos se pueden presentar libres,

conjugados con azúcares, ácidos y otras biomoléculas, tanto solubles como insolubles^{viii}.

Su mecanismo de acción se basa en sus propiedades antioxidantes. Según Cory, *et al.*, la «*biochemical scavenger theory*» sugiere que los polifenoles anulan los radicales libres, formando compuestos químicos estables. Además, hay evidencia que podrían proteger contra el estrés oxidativo al producir peróxido de hidrógeno^{ix}.

Se han investigado los efectos positivos de los polifenoles en diversas enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas y neoplásicas^{x,xi}. El posible efecto anticarcinogénico de los polifenoles se relaciona en la disminución de la proliferación celular a altas dosis que se ha investigado como tratamiento coadyuvante en el cáncer de mama no metastásico^{xii}.

La estructura química de los polifenoles varía, y la mayoría se encuentra en formas de ésteres, polímeros o glucósidos, lo que determina su biodisponibilidad, es decir, la cantidad de metabolitos activos circulantes en el plasma y los órganos diana. Además, se debe considerar que la concentración de polifenoles en los diferentes alimentos es variable^{xii}.

La biodisponibilidad de los polifenoles naturales presentes en los alimentos depende del tipo de metabolito antioxidante y la metabolización por microorganismos del colon antes de ser absorbidos. Los polifenoles ofrecen beneficios para la salud, como el efecto antioxidante que se produce a nivel de las vías de señalización, la modulación de las vías oxidativas y modificaciones epigenéticas^{xiii}.

Entre los tipos de polifenoles con propiedades beneficiosas se encuentran la curcumina, el resveratrol, la quercetina, la luteolina y el galato de epigallocatequina^{xv}. La curcumina es un polifenol derivado de la cúrcuma que ha demostrado propiedades antibacteriales, antivirales, antiinflamatorias y anticarcinogénicas. La actividad anticarcinogénica la realiza mediante la apoptosis de células tumorales, inhibiendo el crecimiento tumoral y reduciendo la viabilidad celular^{xiv}.

El resveratrol pertenece al grupo de los estilbenos, se encuentra en uvas, vino, frutos rojos, maní, cocoa y chocolate negro. Se ha demostrado que posee propiedades antiinflamatorias, actividad estrogénica y antiestrogénica, así como efectos neuroprotectores, cardioprotectores, antioxidantes, antimicrobianos y anticancerígenos. La actividad antiproliferativa del resveratrol se relaciona con la inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa, que media la síntesis de precursores de ADN, interfiriendo con la multiplicación celular. A altas concentra-

ciones, se ha identificado que lleva a la inhibición del crecimiento celular e induce a la autofagia y a la apoptosis mediante la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK por sus siglas en inglés), que conecta señales extracelulares con el proceso intracelular que controla el crecimiento, proliferación, migración y la apoptosis^{xv,xvi}.

La quercetina, presente en cebollas, manzanas rojas, uvas, espinaca, alcaparras, berro y cerezas, ha demostrado sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas y anticancerígenas. La actividad anticarcinogénica se basa en la inhibición de la carcinogénesis mediada por radicales libres, mediante la regulación positiva del sistema enzimático y no enzimático, que permite eliminar los radicales libres y reducir el daño al ADN, al detener la división celular en la fase G2/M en células tumorales^{xvii,xviii}.

La luteolina se encuentra en numerosas frutas, verduras y otras plantas comestibles. Se ha comprobado sus propiedades anti-alérgicas, antiinflamatorias, antidiabéticas, neuroprotectoras y anticarcinogénicas^{xix,xx}. La actividad anticarcinogénica se basa en la inhibición de la proliferación, metástasis, invasión de células tumorales y la angiogénesis mediante la supresión de cinasas, promoción de la apoptosis y disminución de los factores de transcripción^{xx}.

El galato de epigallocatequina, presente en el té verde, muestra diversas actividades antiinflamatorias, antioxidante, anticarcinogénicas y quelantes, y elimina radicales libres. La capacidad anticarcinogénica se basa en la capacidad de modular las vías de señalización celular, inhibiendo la proliferación celular, la angiogénesis e induce la apoptosis^{xxi,xxii}.

El chocolate también posee concentración alta de flavonoides. Las procianidinas se encuentran principalmente en el cacao, almendras y manzanas verdes. Han demostrado en estudios *in vivo* que aumentan la proteína Bax con acción proapoptótica, e inhibe la proliferación de células tumorales induciendo la apoptosis, por activación de la caspasa-3 a través de la vía mitocondrial^{xxiii,xxiv}.

Polifenoles en la prevención del cáncer de mama no metastásico

Los polifenoles poseen excelentes propiedades contra radicales libres, son los principales antioxidantes de la dieta, con acciones vasoprotectoras, vasodilatadoras, antilipémicas, antitrombóticas, antiinflamatorias, antiapoptóticas y antiateroscleróticas^{xxiv,xxv}. Se podría esperar que una combinación de estos mecanismos contribuya al carácter preventivo contra el cáncer de mama.

Se estima que un consumo diario de 400-600 gramos entre frutas y hortalizas se asocia con una menor incidencia de cáncer de mama por su alto contenido de sustancias fitoquímicas con predominio de polifenoles que pueden modular la expresión génica e inhibir la carcinogénesis. Se debe tomar en consideración que debe existir variedad en la dieta, al consumir alimentos como manzanas, uvas, almendras, cacao, zanahorias, fresas, arándanos azules, café, y otros^{xxvi}.

Un estudio realizado en el 2019 reveló que un consumo alto de isoflavonas (como las de la soya), en dosis aproximadamente de 10 mg/día reducen el riesgo de cáncer de mama en un 3 %^{xxvii}. Además, se ha demostrado que los polifenoles actúan a nivel de las vías de señalización y modificación de las proteínas para evitar la progresión de cáncer de mama, actuando en factores de transcripción como NF-κB, Wnt/B - catenina, receptor gamma activador de proliferadores de peroxisomas (PPAR-γ)^{xxvii,xxviii}.

Un estudio publicado en noviembre del 2020, estableció mediante cultivos celulares, que 1 μM de β-caroteno es suficiente para disminuir la expresión de la proteína proapoptótica BLC2 y PARP, además de reducir la proteína proinflamatoria y de supervivencia NF-κB. Este compuesto tiene efectos citotóxicos producidos por diversos mecanismos como la disminución del estrés oxidativo, la reducción de la actividad y la fosforilación de MAPKs, en especial la proteína cinasa B (AKT)^{xxix}.

Se ha investigado la importancia de incluir polifenoles en la dieta para la prevención del desarrollo del cáncer de mama. La desregulación de la división celular es una de las características clave de los tumores y las propiedades anticarcinogénicas de los polifenoles se evidencian principalmente en el bloqueo de la progresión del ciclo celular en puntos de transición cruciales, especialmente la supresión de la fosforilación de las proteínas supresoras de tumores^{xxx}.

Polifenoles versus tratamiento convencional en el manejo de cáncer de mama

El tratamiento convencional para el cáncer de mama incluye intervenciones locales como la cirugía y/o radioterapia, y terapias sistémicas ya sean ciclos de quimioterapia, terapia hormonal y/o terapias dirigidas según el caso^{xxxi}. Sin embargo, en los últimos años se ha establecido que las células tumorales pueden ser resistentes a estos tratamientos debido a la habilidad celular de eliminar el quimioterapéutico, aumentar la producción de proteínas antiapoptóticas y

modular las vías de señalización implicadas en la carcinogénesis^{xxxii}.

Estudios tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado que la combinación de quimioterapéuticos con polifenoles naturales aumenta la eficacia del químico, disminuye la resistencia de este y previene el desarrollo de efectos adversos^{xxxiii}. Una revisión sistemática del 2023 realizada por Torić, *et al.*, demostró que la combinación de polifenoles del aceite de oliva, especialmente el hidroxitirosol, el tirosol y sus derivados oleuropeína, y lapatinib inhibe el crecimiento y proliferación al inducir la vía apoptótica; de la misma forma aumenta la expresión de genes BAX y SMAC que inducen la apoptosis, mientras que disminuye la expresión del inhibidor de apoptosis BCL2 y del gen SURVIVIN^{xxxiv}.

Wen, *et al.*, estudiaron la insensibilidad de la doxorrubicina (DOX) como quimioterapéutico en cáncer de mama, establecieron que la combinación de dicho fármaco con curcumina aumenta la sensibilidad ya que disminuye la concentración inhibitoria mínima del químico (IC50). Además, aumenta específicamente la sensibilidad en dos líneas celulares del cáncer de mama: MCF-7 y MDA-MB-231, a través de la inhibición del gen ABCB4 sin alterar la producción de proteínas, conduciendo a una mayor cantidad de doxorrubicina (DOX) en la célula tumoral^{xxxv,xxxvi}.

Otro estudio realizado en 2021 por Özdemir, *et al.* demostró que una dosis alta de resveratrol (185 µM) inhibe el crecimiento tumoral, la invasión y migración en la línea celular MDA-MB-231, concluyendo que la combinación de cisplatino con resveratrol aumenta el porcentaje de apoptosis permitiendo usar menor cantidad del químico tóxico evitando sus efectos adversos^{xxxvii,xxxviii}.

Además, el estudio realizado en el 2021 por Jin, *et al.*, concluyó que la combinación de resveratrol con DOX inhibe la proliferación celular, suprime el crecimiento celular tumoral y aumenta la afluencia de quimiotóxico en la célula tumoral sin afectar células epiteliales mamarias^{xli}.

Se ha demostrado el uso de la quercetina en adición a fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer de mama. Safi, *et al.*, establecieron que la quercetina adicionada al tratamiento con docetaxel (DOCE), produce un sinergismo que aumenta la apoptosis mediante un mecanismo donde aumenta la expresión de la proteína X asociada a p53 y BCL2^{xl}. Asimismo, Roshanazadeh *et al.*, observaron que en la línea celular MDA-MB-231 tratada con 5-fluorouracilo y quercetina, se logró no solo disminuir la viabilidad celular, sino también inhibir la migración celular^{xli}.

Diversos estudios han encontrado que la luteolina induce a la apoptosis en la línea celular MDA-MB-231 inactivando la cascada de caspasas y poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP)^{xlii}. Además, genera una regulación sobre la expresión de cuatro genes (AP2B1, APP, GPNMB y DLST), que están asociados a la resistencia a los fármacos, macrófagos, apoptosis e inhibición de histonas deacetilasas (HDAC), expresadas en el cáncer de mama^{xliii}.

Se ha demostrado que los efectos de galato de epigallocatequina activan las caspasas, que generan un efecto proapoptótico^{xxxi}; en combinación con DOCE y paclitaxel, activan la caspasa-3 y p53, y aumenta la expresión del gen supresor de tumores, p53. Este flavonoide inhibe la actividad de la telomerasa, causando la detención del ciclo celular e induciendo a la senescencia en células cancerosas. La combinación de EGCG y cisplatino mejora la apoptosis mediante la regulación positiva de la expresión de Nrf2/HO-1. La combinación de doxorrubicina con este polifenol mejora la eficacia del tratamiento al inhibir el crecimiento tumoral, la angiogénesis y mejora la apoptosis y la necrosis en células de cáncer de mama^{xxxi,xliv}.

La procianidina (ProB2) posee un alto efecto antitumoral sin tener efectos tóxicos en células sanas mamarias. Se ha estudiado su uso en combinación con el quimioterapéutico DOCE, que actúa en los microtúbulos de las células cancerosas, deteniendo el ciclo celular e induciendo la apoptosis. Sin embargo, su uso ha sido limitado por la toxicidad acumulada y por la resistencia celular. Se investigó la combinación de procianidina B2 y DOCE en la línea celular MCF-7 demostrando efectos antiproliferativos y mayor sensibilidad al quimiotóxico^{xlv,xlvi}.

Conclusión

Los polifenoles tienen excelentes propiedades vasoprotectoras, vasodilatadoras, antilipémicas, antitrombóticas, antiinflamatorias, antiapoptóticas y antiescleróticas. El rol anticarcinogénico de los polifenoles de la alimentación en la prevención y tratamiento del cáncer de mama no metastásico radica principalmente en sus propiedades antioxidantes, que anulan radicales libres, promueven un estado proapoptótico y forman compuestos químicos estables.

Es importante considerar que la concentración es variable en cada alimento, es inexacto y dificulta determinar la cantidad de frutas, verduras y semillas necesarias para alcanzar la cantidad óptima diaria, que es también desconocida. Actualmente, se estima que 400-600 gramos de diversos alimen-

tos ricos en polifenoles, se relaciona con una menor incidencia de cáncer de mama no metastásico, aunque se desconoce la cantidad mínima necesaria de cada polifenol para generar efectos relevantes en la prevención.

Se ha evidenciado la capacidad de los polifenoles para ser incluidos en la dieta de pacientes con cáncer de mama, con el objetivo de mejorar la sensibilidad a los quimioterapéuticos, como la combinación de curcumina y lapatinib, curcumina y resveratrol con doxorubicina, resveratrol con cisplatino, quercetina con DOCE y 5-fluorouracilo, galato de epigallocatequina con DOCE, paclitaxel y doxorubicina, así como procianidina con DOCE. Estas combinaciones aumentan la captación del fármaco y el proceso apoptótico, evitan la resistencia a fármacos y disminuyen los efectos adversos del quimioterapéutico.

El tratamiento convencional para el cáncer de mama se basa en cirugía, quimioterapia y radioterapia, según el caso. Sin embargo, es ideal que el tratamiento sea integral, incluyendo el ámbito nutricional, dado que es crucial tanto a nivel preventivo como de tratamiento. Se conoce que el consumo de polifenoles naturales en la dieta aumenta la eficacia del químico, disminuye la resistencia hacia los quimioterapéuticos y ayuda a prevenir los efectos adversos.

Agradecimiento

A Salvador Avilés por su guía y colaboración durante el desarrollo de la investigación.

Referencias bibliográficas

- i. Salmerón Navas FJ, Ríos Sánchez E, Barreiro Fernández EM. Efectividad y seguridad de palbociclib en mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos: resultados en vida real. *Revista de la OFIL*. 2023;33(1):15-20. DOI: [10.4321/s1699-714x2023000100004](https://doi.org/10.4321/s1699-714x2023000100004)
- ii. Arzanova E, Mayrovitz HN. The Epidemiology of Breast Cancer. In: Department of Medical Education, Dr. Kiran C. Patel College of Allopathic Medicine, Nova Southeastern University, FL, USA, Mayrovitz HN, editors. *Breast Cancer*. Exon Publications; 2022. pp. 1-20.
- iii. Bhushan A, Gonsalves A, Menon JU. Current State of Breast Cancer Diagnosis, Treatment, and Theranostics. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):723. DOI: [10.3390/pharmaceutics13050723](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050723)
- iv. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures Teekaraman Y, editor. *BioMed Research International*. 2022;2022:1-16. DOI: [10.1155/2022/9605439](https://doi.org/10.1155/2022/9605439)
- v. Bertelli A, Biagi M, Corsini M, Baini G, Cappellucci G, Miraldi E. Polyphenols: From Theory to Practice. *Foods*. 2021;10(11):2595. DOI: [10.3390/foods10112595](https://doi.org/10.3390/foods10112595)
- vi. Marín JE, Mut M, Espinoza AS, Pérez O, Ávila-Escalante ML, Góngora JL, et al. Consumo y principales fuentes alimentarias de polifenoles en egresados de la Licenciatura en Nutrición de una universidad pública del sureste de México. *Acta Universitaria*. 2023;33:1-16. DOI: [10.15174/au.2023.3863](https://doi.org/10.15174/au.2023.3863)
- vii. Averilla JN, Oh J, Kim HJ, Kim JS, Kim J-S. Potential health benefits of phenolic compounds in grape processing by-products. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28(6):1607-1615. DOI: [10.1007/s10068-019-00628-2](https://doi.org/10.1007/s10068-019-00628-2)
- viii. De Araújo FF, De Paulo Farias D, Neri-Numa IA, Pastore GM. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food Chemistry*. 2021;338:127535. DOI: [10.1016/j.foodchem.2020.127535](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535)
- ix. Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J. The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Front Nutr*. 2018;5:87. DOI: [10.3389/fnut.2018.00087](https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00087)
- x. Szczepańska E, Białek-Dratwa A, Janota B, Kowalski O. Dietary Therapy in Prevention of Cardiovascular Disease (CVD)—Tradition or Modernity? A Review of the Latest Approaches to Nutrition in CVD. *Nutrients*. 2022;14(13):2649. DOI: [10.3390/nu14132649](https://doi.org/10.3390/nu14132649)
- xi. Solverson PM, Henderson TR, Debelo H, Ferruzzi MG, Baer DJ, Novotny JA. An Anthocyanin-Rich Mixed-Berry Intervention May Improve Insulin Sensitivity in a Randomized Trial of Overweight and Obese Adults. *Nutrients*. 2019;11(12):2876. DOI: [10.3390/nu11122876](https://doi.org/10.3390/nu11122876)
- xii. Briguglio G, Costa C, Pollicino M, Giambò F, Catania S, Fenga C. Polyphenols in cancer prevention: New insights (Review). *Int J Funct Nutr*. 2020;1(2):9. DOI: [10.3892/ijfn.2020.9](https://doi.org/10.3892/ijfn.2020.9)
- xiii. Leri M, Scuto M, Ontario ML, Calabrese V, Calabrese EJ, Bucciantini M, et al. Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *IJMS*. 2020;21(4):1250. DOI: [10.3390/ijms21041250](https://doi.org/10.3390/ijms21041250)
- xiv. Barcelos KA, Mendonça CR, Noll M, Botelho AF, Francischini CRD, Silva MAM. Antitumor Properties of Curcumin in Breast Cancer Based on Preclinical Studies: A Systematic Review. *Cancers*. 2022;14(9):2165. DOI: [10.3390/cancers14092165](https://doi.org/10.3390/cancers14092165)
- xv. Farghadani R, Naidu R. The anticancer mechanism of action of selected polyphenols in triple-negative breast cancer (TNBC). *Biomedicine & Pharmacotherapy*.

- 2023;165:115170. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.115170](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115170)
- xvi. Andreani C, Bartolacci C, Wijnant K, Crinelli R, Bianchi M, *et al.* Resveratrol fuels HER2 and ERα-positive breast cancer behaving as proteasome inhibitor. *Aging*. 2017;9(2):508-523. DOI: [10.18632/aging.101175](https://doi.org/10.18632/aging.101175)
- xvii. Rather RA, Bhagat M. Quercetin as an innovative therapeutic tool for cancer chemoprevention: Molecular mechanisms and implications in human health. *Cancer Medicine*. 2020;9(24):9181-9192. DOI: [10.1002/cam4.1411](https://doi.org/10.1002/cam4.1411)
- xviii. Wang R, Yang L, Li S, Ye D, Yang L, Liu Q, *et al.* Quercetin Inhibits Breast Cancer Stem Cells via Downregulation of Aldehyde Dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1), Chemokine Receptor Type 4 (CXCR4), Mucin 1 (MUC1), and Epithelial Cell Adhesion Molecule (EpCAM). *Med Sci Monit*. 2018;24:412-420. DOI: [10.12659/MSM.908022](https://doi.org/10.12659/MSM.908022)
- xix. Muruganathan N, Dhanapal AR, Baskar V, Muthuramalingam P, Selvaraj D, Aara H, *et al.* Recent Updates on Source, Biosynthesis, and Therapeutic Potential of Natural Flavonoid Luteolin: A Review. *Metabolites*. 2022;12(11):1145. DOI: [10.3390/metabo12111145](https://doi.org/10.3390/metabo12111145)
- xx. Singh H, Rath P, Chauhan A, Sak K, Aggarwal D, Choudhary R, *et al.* Luteolin, a Potent Anticancer Compound: From Chemistry to Cellular Interactions and Synergetic Perspectives. *Cancers*. 2022;14(21):5373. DOI: [10.3390/cancers14215373](https://doi.org/10.3390/cancers14215373)
- xxi. Almatroodi SA, Almatroudi A, Khan AA, Alhumaydhi FA, Alsahli MA, Rahmani AH. Potential Therapeutic Targets of Epigallocatechin Gallate (EGCG), the Most Abundant Catechin in Green Tea, and Its Role in the Therapy of Various Types of Cancer. *Molecules*. 2020;25(14):3146. DOI: [10.3390/molecules25143146](https://doi.org/10.3390/molecules25143146)
- xxii. Marín V, Burgos V, Pérez R, Maria DA, Pardi P, Paz C. The Potential Role of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Breast Cancer Treatment. *IJMS*. 2023;24(13):10737. DOI: [10.3390/ijms241310737](https://doi.org/10.3390/ijms241310737)
- xxiii. Chen J, Zhong K, Jing Y, Liu S, Qin S, Peng F, *et al.* Procyanidin B2: A promising multi-functional food-derived pigment for human diseases. *Food Chemistry*. 2023;420:136101. DOI: [10.1016/j.foodchem.2023.136101](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136101)
- xxiv. Fajardo L, Figueredo YP, Rosabal UM, Guardia Y, Rodríguez S, Silva JJ, *et al.* Contenido de polifenoles totales en callos de Theobroma cacao L. clon 'UF-650'. *Biotecnología Vegetal*. 2020;20(1):63-72.
- xxv. Pérez-Perez LM, Del Toro Sánchez CL, Sánchez Chavez E, González Vega RI, Reyes Díaz A, Borboa Flores J, *et al.* Bioaccesibilidad de compuestos antioxidantes de diferentes variedades de frijol (*Phaseolus vulgaris* L.) en México, mediante un sistema gastrointestinal in vitro. *BIOTECNIA*. 2019;22(1):117-125. DOI: [10.18633/biotecnia.v22i1.1159](https://doi.org/10.18633/biotecnia.v22i1.1159)
- xxvi. Selvakumar P, Badgeley A, Murphy P, Anwar H, Sharma U, Lawrence K, *et al.* Flavonoids and Other Polyphenols Act as Epigenetic Modifiers in Breast Cancer. *Nutrients*. 2020;12(3):761. DOI: [10.3390/nu12030761](https://doi.org/10.3390/nu12030761)
- xxvii. Messeha SS, Zarmouh NO, Soliman KFA. Polyphenols Modulating Effects of PD-L1/PD-1 °Checkpoint and EMT-Mediated PD-L1 Overexpression in Breast Cancer. *Nutrients*. 2021;13(5):1718. DOI: [10.3390/nu13051718](https://doi.org/10.3390/nu13051718)
- xxviii. Saini RK, Keum Y-S, Daglia M, Rengasamy KR. Dietary carotenoids in cancer chemoprevention and chemotherapy: A review of emerging evidence. *Pharmacological Research*. 2020;157:104830. DOI: [10.1016/j.phrs.2020.104830](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104830)
- xxix. Rowles JL, Erdman JW. Carotenoids and their role in cancer prevention. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2020;1865(11):158613. DOI: [10.1016/j.bbalip.2020.158613](https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158613)
- xxx. Kay C, Martínez-Pérez C, Meehan J, Gray M, Webber V, Dixon JM, *et al.* Current Trends in the Treatment of HR+/HER2+ Breast Cancer. *Future Oncol*. 2021;17(13):1665-1681. DOI: [10.2217/fon-2020-0504](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0504)
- xxxi. Mercogliano MF, Bruni S, Mauro FL, Schillaci R. Emerging Targeted Therapies for HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers*. 2023;15(7):1987. DOI: [10.3390/cancers15071987](https://doi.org/10.3390/cancers15071987)
- xxxii. Garcia-Martinez L, Zhang Y, Nakata Y, Chan HL, Morey L. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. *Nat Commun*. 2021;12(1):1786. DOI: [10.1038/s41467-021-22024-3](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22024-3)
- xxxiii. Jakobušić C, Karković A, Kugić A, Torić J, Barbarić M. Combination Chemotherapy with Selected Polyphenols in Preclinical and Clinical Studies—An Update Overview. *Molecules*. 2023;28(9):3746. DOI: [10.3390/molecules28093746](https://doi.org/10.3390/molecules28093746)
- xxxiv. Torić J, Marković AK, Brala CJ, Barbarić M. Anticancer effects of olive oil polyphenols and their combinations with anticancer drugs. *Acta Pharmaceutica*. 2019;69(4):461-482. DOI: [10.2478/acph-2019-0052](https://doi.org/10.2478/acph-2019-0052)
- xxxv. Wen C, Fu L, Huang J, Dai Y, Wang B, Xu G, *et al.* Curcumin reverses doxorubicin resistance via inhibition the efflux function of ABCB4 in doxorubicin-resistant breast cancer cells. *Mol Med Report*. 2019. DOI: [10.3892/mmr.2019.10180](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10180)
- xxxvi. Biswas S, Mahapatra E, Ghosh A, Das S, Roy M, Mukherjee S. Curcumin Rescues Doxorubicin Responsiveness via Regulating Aurora a Signaling Network in Breast Cancer Cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(3):957-970. DOI: [10.31557/APJCP.2021.22.3.957](https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.3.957)

- xxxvii. Ozdemir F, Sever A, Ögünç Keçeci Y, Incesu Z. Resveratrol increases the sensitivity of breast cancer MDA-MB-231 cell line to cisplatin by regulating intrinsic apoptosis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2020;(Online First). DOI: [10.22038/ijbms.2020.50485.11501](https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.50485.11501)
- xxxviii. Leon-Galicia I, Díaz-Chavez J, Albino-Sanchez M, Garcia-Villa E, Bermudez-Cruz R, Garcia-Mena J, *et al.* Resveratrol decreases Rad51 expression and sensitizes cisplatin-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Oncol Rep*. 2018. DOI: [10.3892/or.2018.6336](https://doi.org/10.3892/or.2018.6336)
- xxxix. Jin X, Wei Y, Liu Y, Lu X, Ding F, Wang J, *et al.* Resveratrol promotes sensitization to Doxorubicin by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and modulating SIRT1/ β -catenin signaling pathway in breast cancer. *Cancer Medicine*. 2019;8(3):1246-1257. DOI: [10.1002/cam4.1993](https://doi.org/10.1002/cam4.1993)
- xl. Safi A, Heidarian E, Ahmadi R. Quercetin Synergistically Enhances the Anticancer Efficacy of Docetaxel through Induction of Apoptosis and Modulation of PI3K/AKT, MAPK/ERK, and JAK/STAT3 Signaling Pathways in MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Line. *Int J Mol Cell Med*. 2021;10(1). DOI: [10.22088/IJMCM.BUMS.10.1.11](https://doi.org/10.22088/IJMCM.BUMS.10.1.11)
- xli. Roshanazadeh M, Babaahmadi R, Rashidi M. 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*. 2021;24(7). DOI: [10.22038/ijbms.2021.56559.12629](https://doi.org/10.22038/ijbms.2021.56559.12629)
- xl. Fasoulakis Z, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Garmpis N, Diakosavvas M, *et al.* Breast Cancer Apoptosis and the Therapeutic Role of Luteolin. *chr*. 2021;116(2):170. DOI: [10.21614/chirurgia.116.2.170](https://doi.org/10.21614/chirurgia.116.2.170)
- xl. Wang S-H, Wu C-H, Tsai C-C, Chen T-Y, Tsai K-J, Hung C-M, *et al.* Effects of Luteolin on Human Breast Cancer Using Gene Expression Array: Inferring Novel Genes. *CIMB*. 2022;44(5):2107-2121. DOI: [10.3390/cimb44050142](https://doi.org/10.3390/cimb44050142)
- xl. Wang L, Li P, Feng K. EGCG adjuvant chemotherapy: Current status and future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;250:115197. DOI: [10.1016/j.ejmech.2023.115197](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115197)
- xl. Núñez MJ, Novio S, García C, Pérez ME, Martínez M, Santiago J, *et al.* Co-Adjuvant Therapy Efficacy of Catechin and Procyanidin B2 with Docetaxel on Hormone-Related Cancers In Vitro. *IJMS*. 2021;22(13):7178. DOI: [10.3390/ijms22137178](https://doi.org/10.3390/ijms22137178)
- xl. Kucukkaraduman B, Cicek EG, Akbar MW, Demirkol Canli S, Vural B, Gure AO. Epithelial-to-Mesenchymal Transition Is Not a Major Modulating Factor in the Cytotoxic Response to Natural Products in Cancer Cell Lines. *Molecules*. 2021;26(19):5858. DOI: [10.3390/molecules26195858](https://doi.org/10.3390/molecules26195858)