Meme Kanseri ve Fitokimyasallar

Breast Cancer and Phytochemicals

Aylin Açıkgöz[1], Emine Akal Yıldız[2,3]

[1] Gazi Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
[2] Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Emekli Öğretim Üyesi, Ankara, Türkiye
[3] Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC

ÖZET

Fitokimyasallar bitkilerde ikincil metabolit olarak sentezlenen doğal, tedavi edici bileşiklerdir. Bu doğal bileşikler kanser sürecinde onkogenik veya tümör baskılayıcı etkileri ile patolojik durumlarda önemli düzenleyici etkilere sahiplerdir. Diyetin meme kanseri riski ile ilişkili değiştirilebilir bir etmen olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur ve anti-karsinojenik etkileri ile fitokimyasallar da bu etkiyi oluşturan etmenler arasında yer almaktadır. Fitokimyasal indeks ise fitokimyasal alımının değerlendirilmesinde kullanılan basit bir yöntem olup, diyet kalitesinin kronik hastalıklarla olan ilişkisinin belirlenmesinde önemli bir zemin oluşturabilir. Bu derleme yazıda diyetsel fitokimyasallar ve fitokimyasal indeksin, meme kanseri riski ile arasındaki ilişki tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Fitokimyasallar, fitokimyasal indeks, meme kanseri, beslenme*

ABSTRACT

Phytochemicals are natural, therapeutic compounds that are synthesized as secondary metabolites in plants. These natural compounds have important regulatory effects in pathological conditions with oncogenic or tumor suppressive effects in the cancer process. There are a number of studies showing that diet is a changeable factor associated with breast cancer risk and phytochemicals with anti-carcinogenic effects are among these factors. Phytochemical index is a simple method used in the evaluation of phytochemical uptake and may be an important basis for determining the relationship between diet quality and chronic diseases. In our review, main debate is about the association between dietary phytochemicals or phytochemical index and the risk of breast cancer.

Keywords: *Phytochemicals, phytochemical index, breast cancer, nutrition*

GİRİŞ

Meme kanseri dünya genelinde tek başına kadınlarda, tüm kanserlerin %30'unu, tüm kanserlerden ölümlerin ise %14'ünü oluşturmakla birlikte, en sık görülen kanser türü olarak bildirilmiştir (1). Doll ve Peto (2) çalışmalarında, uygun yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri ile ABD'deki tüm kanserlerden ölümlerin %30 oranında azaltılabileceğini belirtmişlerdir. Kronik hastalık insidansını azaltmak için bahsedilen yaşam tarzı ve davranış değişiklikleri, sebze, meyve tüketiminin ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi pratik stratejileri içermektedir (3). Fitokimyasallar, beslenme ile ilişkili sağlık üzerine olumlu etkilerinin olması dışında, kronik hastalıkların riskinin azaltılmasında da görev alan, besin ögesi olmayan biyoaktif bileşenlerdir. Phytochemical" teriminin sonuna eklenen "chemical" kimyasal anlamına gelirken, Yunan kökenli "phyto" kısmı ise bitki anlamına gelmektedir (4). Günümüzde fitokimyasallar tedavi edici stratejilerin geliştirilmesinde tek başına veya geleneksel kanser tedavileri ile birlikte kullanılabilmektedir (6). Bu derleme yazının amacı, fitokimyasallar ile fitokimyasal indeksin meme kanser riski ile arasındaki ilişkinin tartışılmasıdır.

Fitokimyasalların Sınıflandırılması

Meyve, sebze ve tahıllardan izole edilmiş ve tanımlanmış 5000'den fazla fitokimyasal bulunmaktadır. Bu biyoaktif bileşikler yapı ve işlevlerindeki farklılıklara göre sınıflara ayrılmıştır. Bu sınıflama Tablo 1'de verilmiştir (7). Sadece meyve ve sebze tüketiminin artırılması ile kanser vakalarının

İletişim/Correspondence:
Öğr. Gör. Aylin Açıkgöz
Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, Samanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: *aylinn@hacettepe.edu.tr*
Geliş tarihi/Received: *30.11.2015*
Kabul tarihi/Accepted: *02.04.2017*

Tablo 1. Fitokimyasalların sınıflandırılması (7)

Fitokimyasalların sınıflaması				Kaynakları
Fenolikler	Fenolik asitler	Hidroksiben-zoik asitler	Gallik, vanillik, siringik	Kestane (haşlanmış veya kavrulmuş), güvercin ağacı, çay yaprakları, meşe kabuğu vb.
		Hidroksisi-namik asitler	p-kumarik, kafeik, ferulik, sinapik	Arpa, okaliptüs, kahve, ebegümeci vb.
	Flavonoidler	Flavonoller	Kuarsetin, kaemferol	Aloe vera, soya, domates, kırmızı soğan vb.
		Flavonlar	Apigenin, luteolin	Kereviz, papatya çayı, maydanoz, yeşil biber, kekik vb.
		Flavanoller (kateşinler)	Kateşin, epikateşin, epigallokateşin gallat	Beyaz çay, yeşil çay, Trabzon hurması, nar, kakao vb.
		Flavanonlar	Eriodisitol, hesperetin	Turunçgiller, kuşburnu vb.
		Antosiyanidinler	Siyanidin, pelargonidin, malvidin	Üzüm, kırmızı meyveler, lahana, kırmızı soğan, barbunya vb.
		İsoflavonoidler	Genistein, glisitein	Bakla, soya, kahve vb.
	Stilbenler			Üzüm vb
	Kumarinler			Vanilya, çim vb
	Taninler			Okaliptüs, sardunya vb
Karotenoidler	α-karoten, β-karoten, lutein, zeaksantin, laykopen			Havuç, brokoli, ıspanak, kabak vb.
Alkaloidler				Haşhaş, domates, patates vb.
Organosülfür bileşikler	İsotiosiyanatlar, indoller, alil sülfür bileşikleri			Lahana, brokoli, ıspanak, sarımsak, soğan vb.

%20'sinin ve yıllık yaklaşık 200.000 kanser nedenli ölümün önlenebileceği de belirtilmiştir (8).

Fitokimyasalların Kanser Önleyici Olası Etkileri Nelerdir?

Kanser türlerinin çoğunluğu tek bir hücrenin, normal büyüme ve replikasyon süreçlerindeki kontrolünü kaybetmesi ile ortaya çıkmaktadır (9). İnsan ya da diğer organizmalardaki hücreler çok sayıda okside edici ajana maruz kalmaktadır. Bu ajanlar hava, su ve besinlerde bulunabileceği gibi hücreler içindeki metabolik aktiviteler yolu ile de üretilebilmektedir. Optimal fizyolojik durumun devamlılığı için en önemli öge, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin sürdürülmesidir. Oksidanların aşırı üretimi kronik bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyonlarda oksidatif strese neden olarak dengesizliğe yol açabilmektedir (10). Serbest radikaller nedeniyle başlatılmış oksidatif stres DNA hasarına, onarılamayan DNA hasarı da mutasyona, tek ve çift sarmal kırılmalarına, DNA'da çapraz bağlanmalara ve kromozal kırılmalara neden olabilmektedir (11). Oksidatif stres ile başlatılmış kanser süreci, meyve ve sebzelerde bulunan diyetsel fitokimyasallar ile azaltılabilir veya önlenebilir. Yapılan çalışmalar sebze ve meyvelerde yaygın şekilde bulunan fitokimyasalların, kanserin önlenmesindeki mekanizmalar üzerinde tamamlayıcı ve destekleyici etkileri olduğunu, hatta klasik kanser tedavileri ile birlikte sinerjik etki gösterebileceklerini bildirmektedir (7, 12-14). Fitokimyasallar, antioksidan ve antiinflamatuvar aktivite göstererek, sinyal yolaklarını düzenleyerek kanserin başlangıcında ve gelişmesinde önemli etkiler gösterebilmektedir (3, 7). Diyetsel fitokimyasalların kanserin önlenmesindeki olası mekanizmaları Tablo 2'de özetlenmiştir (12).

Fitokimyasalların meme dokusundaki karsinomların gelişimini önlenmesi ise, kanser hücrelerinin anormal proliferasyonunun önlenmesi, hücre siklusunun düzenlenmesi, hücre apoptozunun uyarılması, antiproliferatif österodiol metabolitinin yapımı ile hücre göçü ve metastazının engellenmesi mekanizmaları ile etki gösterdiği düşünülmektedir (3).

Farklı tür ve çeşitlilikteki sebze, meyve ve tam tahıllar farklı fitokimyasal profillerine sahiptir (15-17). Sebze ve meyvelerdeki fitokimyasalların, antioksidan ve anti-kanser aktivitelerine bağlı olarak sinerjik etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir. Meyve ve sebzelerden zengin bir diyet, fitokimyasalların karmaşık

Tablo 2. Diyetsel fitokimyasalların kanserin önlenmesindeki olası mekanizmaları (12)

Antioksidan aktivite
Serbest radikallerin yakalanması ve oksidatif stresin azaltılması
Hücre proliferasyonunun engellenmesi
Hücre farklılaşmasının uyarılması
Onkogen ekspresyonunun engellenmesi
Tümör baskılayıcı gen ekspresyonunun uyarılması
Hücre siklusu arrestinin uyarılması
Apoptozisin uyarılması
Sinyal iletim yolaklarının uyarılması
Enzim indüksiyonu ve detoksifikasyonunun arttırılması
Evre II enzim
Glutatyonperoksidaz
Katalaz
Süperoksit dismutaz enzim inhibisyonu
Enzim inhibisyonu
Evri I enzim (karsinojenlerin aktivasyonunun durulması)
Siklooksijenaz-2
İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
Ksantin oksit
İmmün işlevlerin iyileştirilmesi ve denetimi
Antianjiogenez
Hücre adezyonu ve invazyonunun inhibisyonu
DNA bağlanmasının önlenmesi
Steroid hormon metabolizmasının düzenlenmesi
Östrojen metabolizmasının düzenlenmesi
Antibakteryel ve antiviral etkiler

bir karışımı olarak bildirilmektedir (15,17). Fitokimyasallar farklı moleküler büyüklük, polarite ve çözünürlüğe sahip olduğu için, her fitokimyasalın biyoyararlılığı ve dağıtımı da farklı makro molekül, hücre içi organel, organ ve dokularda farklılık gösterebilir. Bu nedenle meyve ve sebzelerde bulunan fitokimyasalların bu doğal kombinasyonundaki denge durumu ilaç veya tabletlerle basit bir şekilde taklit edilememektedir (3).

Fitokimyasalların Meme Kanseri ile İlişkisi

Tüm biyoaktif bileşiklerin bazı kanser türlerinin özellikle de meme kanserinin önlenmesinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir. Diyet posası bu koruyucu bileşiklerden biridir. Prospektif ve klinik çalışmalar olumlu etkileri konusunda fikir birliği sağlamıştır. Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırma (EPIC) çalışmasında posa içeriği zengin diyetlerin, özellikle sebzelerin posa içeriğine bağlı olarak meme kanseri riskinde küçük oranda azalma sağlayabileceği bildirilmiştir (HR=0.90, $p<0.01$) (18). Yapılan bir meta-analizi çalışmasında diyet karotenoidlerinin, özellikle β-karoten ile meme kanseri riskinin azaltılmasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir (19).

Meme kanserindeki Östrojen Reseptörü (ER) (+) tümörlerde en sık kullanılan klasik tedavi yöntemi, Seçici Östrojen Reseptör Modülatörü (SERM)'dür (tamoksifen vb). İlaç özellikle kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan östrojen reseptörüne bağlanarak tümör proliferasyonunu sürdüren hormon kaynaklı sinyal yolaklarını engelleyerek etkisini göstermektedir (20). Bu ajan etkin bir tedavi sağlamakla birlikte, östrojen pozitif tümörler için terapötik bir alternatif olabilmektedir. Ancak ER'ler yolu ile etki sağlanamayan tümör alt tiplerinde yarar sağlamamaktadır. Bu anlamda, fitokimyasallardan epigallokateşin gallat veya diğer doğal bileşikler, hormona duyarlı olmayan tümörlerin genetik ekspresyonunun düzenlenmesini ve SERM gibi antihormon tedavilere olan duyarlılıklarını değiştirebilir. Ancak fitokimyasalların malign hücrelerin hormon kaynaklı sinyal yolakları üzerindeki etkilerini ortaya koyan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (7). Benzer şekilde ER (-) kanserlerde, polifenollerin ER fenotipinin geri kazanılmasında etkili olduğu (21), dolayısıyla tümör hücrelerinin tamoksifen ve diğer anti-kanser ilaçların anti-östrojenik etkilerine duyarlılığının sağlanması üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir (7). Yapılan başka bir çalışmada α-karoten, β-karoten ve lutein/zeaksantinin ER (-) meme kanserleri riski ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (22). Miller ve Snyder (23) tarafından, 96 epidemiyolojik çalışma değerlendirilmiştir. Özellikle meme kanserinden

koruyucu etkinin, post-menopozal kadınlarda lignanların yüksek alımı ile sağlanabileceği açıklanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarla yapılmış bir diğer meta-analizinde ise, diyet ile flavonol, flavon ve flavan-3-ol alımının özellikle de post-menopozal kadınlarda meme kanseri riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (24). Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda da soya isoflavonları, isotiosiyanatları ve yeşil çay kateşinlerinin meme kanseri insidansına karşı koruyucu etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (25-26).

Fitokimyasal İndeks (FI)

Fitokimyasalların sağlık üzerine olumlu etkilerine dayanarak McCarty ve Mark (27) 2004 yılında Fitokimyasal İndeksi (FI) fitokimyasallardan zengin içerikli besinlerden gelen enerjinin yüzdesi şeklinde tanımlamış ve FI'in diyetin toplam fitokimyasal içeriğini gösterir bir indeks olarak kullanılabileceğini bildirmiştir. Bu indeks fitokimyasal alımının değerlendirilmesi için basit bir yöntemdir. Kısıtlılıklarına rağmen, diyet kalitesinin kronik hastalıklarla olan ilişkisinin gösterilmesinde önemli bir alt yapı oluşturabileceği belirtilmektedir (28-29).

Diyetsel fitokimyasal indeks (FI)= fitokimyasal içeriği zengin besinlerden gelen enerji (kkal/gün)/ toplam enerji alımı (kkal/gün) × 100 şeklinde hesaplanmaktadır. Fitokimyasal içeriği zengin besinler, sebze (patates hariç ancak diğer yumru sebzeler dahil edilebilir) ve meyveler, kurubaklagiller, sert kabuklu yemişler, yağlı tohumlar, tam tahıllar ve bu içeriklere sahip besinler olarak belirtilmiştir. Sebze ve meyvelerden sıkılarak hazırlanan içecekler her ne kadar posa ve fitokimyasal içerikli sebze ve meyve kabuklarından yoksun olsa da indeks hesaplamasında katılması gerektiği belirtilmektedir (27). Benzer şekilde şarap, elma şarabı ve bira da bu şekilde değerlendirilmektedir. Ancak sert içkiler bu sınıfta değerlendirilmez. Soya proteini isoflavonların iyi kaynağı olup indeks hesaplamasına dahil edilmelidir. Sızma zeytinyağının, antioksidanlardan zengin içeriğe sahip olduğu ve bu nedenle indeks hesaplamasında kısmen değerlendirmeye alınabileceği bildirilmektedir. Bunun dışında pişirme sürecinde kullanılan diğer yağlar bazı yağda eriyen fitokimyasalları içerse de, enerji birimi (kkal) başına düşen fitokimyasal içeriği düşüktür ve bu nedenle indeks hesabına dahil edilmemelidir (27).

Fitokimyasal indeksin pratik yararı iki şekilde olabilir. Diyetin toplam fitokimyasal içeriğini görmek ve sağlık sonuçları ile korelasyonunu belirlemektir. Ayrıca klinik diyetisyenler tarafından, bireylerin diyetlerinin kalitesini analiz etmek, bireyleri daha çok fitokimyasal yönden zengin besinler almaya teşvik etmek ve bireylerin bu konudaki gelişimini ölçmede bir araç olarak kullanılabilir (27).

Fitokimyasal indeks az sayıda çalışmada kullanılmıştır. Vincent ve arkadaşları (29) FI'in sağlıklı genç yetişkinlerde adipozite ve oksidatif stres ile ters ilişkili olduğunu, Mirmiran ve arkadaşları (28), üç yıllık uzunlamasına çalışmalarının sonucunda, yüksek diyetsel FI'nın (enerjinin >%37'sinin fitokimyasal içeriği zengin besinlerden gelmesi halinde) yetişkinlerde ağırlık kazanımının önleyebileceği ve vücut adipozitesinin azaltabileceği, Bahadoran ve arkadaşları (30) ise fitokimyasallardan zengin içerikteki besinlerin yüksek alımının temel kardiyometabolik risk etmenleri olan abdominal obezite ve hipertrigliserideminin riskinde azalma sağlayacağını bildirmişlerdir.

Fitokimyasalların alımının nicel olarak ölçümünü sağlayan FI'in bazı belirgin zayıflıkları da bulunmaktadır. Yeşil ya da siyah çay tüketimi enerji içerikleri olmaması nedeniyle ölçümde dikkate alınamamaktadır. Buna ek olarak, bazı fitokimyasalların sağlığı geliştirici etkileri diğerlerine göre daha fazla olabilir. Ancak FI bu durumu değerlendirmeye olanak sağlamamaktadır. Bu nedenle FI hesaplaması sonucu aynı değere sahip iki diyetin içerikleri fitokimyasal miktarı ve kalitesi farklılık gösterebileceğinden sağlık sonuçları da farklılık gösterebilmektedir (27). Örneğin iki bireyin diyeti aynı FI değerine sahip olabilir. Ancak karşılaştırıldığında bir bireyin diyetinde daha fazla yağlı tohum, meyve ve sebze tükettiği, diğer bireyin ise daha fazla domates sosu, havuç ve soya tükettiği belirlenebilir (29). Belirtilen sınırlıklara rağmen FI, fitokimyasal

içeriği zengin bitkisel besinleri içeren diyetlerin sağlık üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde yararlı bir araç olarak düşünülebilir ve bu tip diyetlerin tüketimi desteklenebilir (22, 27-29).

Bahadoran ve arkadaşları ise (31) çalışmalarında FI'i geliştirerek fitokimyasal içeriği zengin besinlerden gelen enerjinin toplam enerji alımına oranı yerine fitokimyasal içeriği zengin besinlerin günlük gram olarak toplam miktarının toplam besin alımına (g/gün) oranı şekilde düzenlemişlerdir. Diyetsel fitokimyasal indeks geliştirilen şekli ile FI= fitokimyasal içeriği zengin besinler (g/gün)/toplam besin alımı (g/gün)×100 hesaplanmaktadır. Fitokimyasallardan zengin besinler sebze ve meyveler, kurubaklagiller, yağlı tohumlar, soyalı ürünler, zeytin ve zeytinyağı ve ek olarak çay, kahve ile baharatlardır. Taze sebze ve meyve suları ile domates içerikli soslar da sebze ve meyve grubuna dahil edilebilir. Ancak patates nişasta içeriği daha yüksek olduğu için sebze gibi düşünülmemelidir (31). Bu şekli ile FI'nın önceki kullanımında bulunan zayıflıklar ortadan kaldırılmış ve çay, kahve, baharatlar gibi enerji içeriği olmayan, ancak fitokimyasal içeriği yüksek besinlerin de dahil edilmesi sağlanmıştır. Bu haliyle FI diyetsel fitokimyasal alımın hastalıklarla olan ilişkisinin belirlenmesinde daha kapsamlı bir yaklaşım getirebilir (28-29).

Teorik olarak rafine tahılların, patates içerikli ürünlerin, sert içkilerin, ilave şeker ve yağın dışlandığı vegan diyetinin FI değeri 100 kabul edilmektedir. Ancak Amerikan diyetinin FI değerinin en fazla 20 olduğu belirtilmiştir (27). Meme kanserli bireylerle yapılmış vaka-kontrol çalışmasında, fitokimyasal içeriği yüksek besinlerden gelen enerji miktarının artırılması (her 1000 kkal/%30'dan fazla olması) meme kanseri riskinin azaltılması ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (31). Ayrıca yapılan çalışmalarda diyetin yüksek fitokimyasal indeksi toplam posa, toplam karotenoid (α-karoten, β-karoten, β-kriptoksantin, lutein ve ksantin), E vitamini, C vitamini ve diğer antioksidanlar ve fitokimyasal içeriğini de etkileyeceği belirtilmiştir (28,29).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen kanser çeşidi olan meme kanseri riskinin azaltılmasında fitokimyasalların olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Farklı sebze ve meyvelerin fitokimyasal içeriği, kanserin önlenmesindeki mekanizmalar üzerinde tamamlayıcı ve destekleyici etkiler gösterebilmekte, hatta klasik kanser tedavileri ile birlikte sinerjik etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. Klinik çalışmalarda tüketilen besinlerde veya insan doku örneklerinde fitokimyasal miktarının belirlenmesi zahmetli, pahalı ve geniş hasta profilinde uygulanması pratik olmayabilir. Bu nedenle basit, pratik bir yöntem olan FI, diyet kalitesinin, hastalıklarla olan ilişkisinin belirlenmesinde ve bireylere yapılacak beslenme önerilerinde bir araç olarak kullanılabilir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: *Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller MPH, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
2. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981;66(6):1192-1308.
3. Liu RH. Dietary bioactive compounds and their health implications. J Food Sci 2013;78(1):A18-A25.
4. Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. Am J Clin Nutr 2003;78(3):517-520.
5. Liu, RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. J Nutr 2004;134(12):3479-3485.
6. Budisan L, Gulei D, Zanoaga OM, Irime AI, Chira S, Braicu C, Gherman CD, Berindan-Neagoe I. Dietary intervention by phytochemicals and their role in modulating coding and non-coding genes in cancer. Int J Mol Sci 2017;18:1178, 1-25.
7. Petric RC, Braicu C, Raduly L, Zanoaga O, Dragos N, Monroig P et al. Phytochemicals modulate carcinogenic signaling pathways in breast and hormone-related cancers. Onco Targets Ther 2015;8:2053.
8. WCRF/AICR Expert Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. WCRF/AICR (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research), 2007.
9. Roberts S. Clinical Nutrition for Oncology Patients. Sudbury: Jones & Bartlett Publishers; 2010. p. 187-230.
10. Liu RH, Hotchkiss JH. Potential genotoxicity of chronically elevated nitric oxide: a review. Mutat Res Rev Genet Toxicol 1995;339(2):73-89.
11. Ames BN, Gold LS. Endogenous mutagens and the causes of aging and cancer. Mutat Res 1991;250(1):3-16.

12. Liu RH, Finley J. Potential cell culture models for antioxidant research. J Agric Food Chem 2005;53(10):4311-4314.
13. Dandawate PR, Subramaniam D, Jensen RA, Anant S. Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: Novel approach for breast cancer therapy. Semin Cancer Biol. 2016;40-41:192-208.
14. Singh AK, Sharma N, Ghosh M, Park YH, Jeong DK. Emerging importance of dietary phytochemicals in fight against cancer: Role in targeting cancer stem cells. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017 Nov 2;57(16):3449-3463.
15. Chu Y-F, Sun JIE, Xianzhong W, Liu RH et al. Antioxidant and antiproliferative activities of common vegetables. J Agric Food Chem 2002;50(23):6910-6916.
16. Adom KK, Liu RH. Antioxidant activity of grains. J Agric Food Chem 2002;50(21):6182-6187.
17. Sun J, Chu Y-F, Xianzhong Wu, Liu RH. Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. J Agric Food Chem 2002;50(25):7449-7454.
18. Ferrari P, RinaldiS, Jenab M, Lukanova A, Olsen A, TijØnneland A et al. Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor–defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. Am J Clin Nutr 2013;97(2):344-353.
19. Aune D, Chan DSM, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DAN, Vieira R et al. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol 2012;23(6):1394-1402.
20. Murphy LC, Seekallu SV, Watson PH. Clinical significance of estrogen receptor phosphorylation. Endocr Relat Cancer 2011;18(1):R1-R14.
21. Li Y, Yuan Y-Y, Meeran SM, Tollefsbol T, Trygve O. Synergistic epigenetic reactivation of estrogen receptor-α (ERα) by combined green tea polyphenol and histone deacetylase inhibitor in ERα-negative breast cancer cells. Mol Cancer 2010;9(1):274.
22. Zhang X, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, Brandt VD et al. Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies. Am J Clin Nutr 2012;95(3):713-725.
23. Miller PE, Snyder DC. Phytochemicals and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. Nutr Clin Pract 2012:1-14.
24. Hui C, Qi X, Qianyoung Z, Xiaoli P, Jundong Z, Mantian M. Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. PLoS One 2013;8(1):e54318.
25. Dong J--Y, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Res Treat 2011;125(2):315-323.
26. Sartippour MR, Heber D, Ma J, Lu Q, Liang GV, Nguyen M. Green tea and its catechins inhibit breast cancer xenografts. Nutr Cancer 2001;40(2):149-156.
27. McCarty MF, Mark F. Proposal for a dietary "phytochemical index". Med Hypotheses 2004;63(5):813-817.
28. Mirmiran P, Bahadoran Z, Golzarand M, Shiva N, Azizi F. Association between dietary phytochemical index and 3-year changes in weight, waist circumference and body adiposity index in adults: Tehran Lipid and Glucose study. Nutr Metab (Lond) 2012;9:108.
29. Vincent HK, Bourguignon CM, Taylor AG. Relationship of the dietary phytochemical index to weight gain, oxidative stress and inflammation in overweight young adults. J Hum Nutr Diet 2010;23(1):20-29.
30. Bahadoran Z, Golzarand M, Mirmiran P, Saadati N, Azizi F. The association of dietary phytochemical index and cardiometabolic risk factors in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. J Hum Nutr Diet 2013;26(s1):145-153.
31. Bahadoran Z, Karimi Z, Houshiar-rad A, Mirzayi HR, Rashidkhani B. Dietary phytochemical index and the risk of breast cancer: a case control study in a population of Iranian women. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14(5):2747-2751.