

## سویا و ایزوفلاون‌های آن و خطر سرطان پستان

دکتر مسعود کیمیگر<sup>۱\*</sup>، احسان حجازی<sup>۲</sup>

۱. استاد، گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی  
۲. دانشجوی دکتری، گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

### چکیده

در سالهای اخیر توجه زیادی به نقش سویا و ایزوفلاون‌های آن در کاهش خطر سرطانها خصوصاً سرطان پستان شده است. ایزوفلاون‌ها دارای خواص شبه استروژنیک بوده و توانایی اتصال به گیرنده‌های استروژن را دارند. در مطالعات انجام شده تناقضات زیادی در زمینه نقش ایزوفلاون‌ها در سرطان پستان وجود دارد. عمده این تناقضات مربوط به مطالعات *in vitro* و مطالعاتی است که در جوندگان انجام شده است. در برخی از این مطالعات ذکر شده که ایزوفلاون‌های سویا سبب تحریک رشد سلول‌ها در تومور و افزایش تکثیر سلولی در سلول‌های سرطانی می‌شوند. حال آنکه در دیگر مطالعات اثرات ضد توموری و ضد تکثیری ایزوفلاون‌ها گزارش شده است. از سوی دیگر مطالعات اپیدمیولوژیک همانند بسیاری از مطالعات حیوانی اثر حفاظتی سویا را بر سرطان پستان نشان می‌دهند. در مطالعات کلینیکی محدود انجام شده در انسان هم هیچکدام اثرات تحریکی ایزوفلاون‌ها بر رشد تومور یا افزایش تکثیر سلول‌ها را گزارش نکرده‌اند. در مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در افراد بقا یافته از سرطان پستان نیز اثر حفاظتی سویا بر کاهش خطر بازگشت مجدد بیماری و مرگ و میر ناشی از بیماری ذکر شده است. همچنین مشخص شده که استفاده از دوز فارماکولوژیک استروژن در زنان سالم اثر بسیار ناچیزی بر خطر سرطان پستان داشته است. با توجه به استقبال روز افزون مردم از سویا و گنجاندن آن در رژیم غذایی و تسهیل تهیه مکمل ایزوفلاون و با توجه به نگرانی‌هایی که در مورد اثرات سوء احتمالی نسبت داده شده به آن وجود دارد، لزوم انجام مطالعات کلینیکی بیشتر به چشم می‌خورد.

**واژگان کلیدی:** سویا، ایزوفلاون‌های سویا، هورمون درمانی، سرطان پستان

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Kimiagar M, Hejazi E. Soy, soy isoflavones and breast cancer risk. *Pejouhandeh* 2011;16(2):52-8.

### سابقه ایزوفلاون‌ها

افزایش مقاومت بدن در مقابله با شرایط استرس همچون بیماری مفید باشند (۲).  
در کل ۱۲ ایزومر متفاوت از ایزوفلاون‌ها موجود می‌باشد. عمده‌ترین ایزوفلاون‌های سویا جنسستین، دیادزئین و گلیستین می‌باشند که به ترتیب حدود ۵۵-۵۰٪، ۴۵-۴۰٪ و ۱۰-۵٪ ایزوفلاون‌های سویا را تشکیل می‌دهند (۳). محتوای ایزوفلاون در لوبیای سویای خام حدوداً ۱ میلی‌گرم به ازای هر گرم بوده و در محدوده ۲/۴-۰/۴ میلی‌گرم به ازای هر گرم می‌باشد. سطوح پلاسمایی ایزوفلاون‌ها در افراد آسیایی حدوداً ۵۰۰ nmol/L در حالت ناشتا می‌باشد و نیمه عمر آنها حدود ۶-۹ ساعت است. عمده ایزوفلاون‌ها در پلاسما به صورت فرم متصل با گلوکونیک اسید بوده و تنها ۳٪ به صورت آزاد در پلاسما در گردش می‌باشد.

ایزوفلاون‌ها (Isoflavones) زیرمجموعه‌ای از استروژن‌ها می‌باشند. فیتواستروژن‌ها ترکیبات طبیعی بوده که در گیاهان یافت می‌شوند. ایزوفلاون‌ها، کومستان‌ها و لیگنان‌ها سه زیرمجموعه مهم فیتواستروژن‌ها می‌باشند (۱). ایزوفلاون‌ها که بیش از دیگر فیتواستروژن‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، دارای خواصی شبیه استروژن پستانداران می‌باشند و به مقادیر زیاد در سویا و فرآورده‌های آن یافت می‌شوند (۱). Messina و همکاران در سال ۲۰۰۴ پیشنهاد کردند که ایزوفلاون‌های سویا ترکیبات نهایی برای حفاظت طبیعی گیاه سویا در مقابل شرایط استرس مانند خشکی و حرارت در طی رشد گیاه می‌باشند (۲). به همین علت ایزوفلاون‌ها ممکن است برای

\* نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر مسعود کیمیگر؛ تهران، شهرک غرب، بلوار فرحزادی، خیابان ارغوان غرب، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، صندوق پستی: ۱۹۳۹۵-۴۷۴۱، تلفن: ۱۰۰۳۳۲۳-۹۱۲-۰۹۸؛ پست الکترونیک:

smkimiagar@yahoo.com

برای گروه با بالاترین دریافت جنسیتین نسبت به پایینترین دریافت مشاهده شد اما این اثرات معنی دار نبود. با توجه به تناقضاتی که در نتایج مطالعات مورد شاهدهی وجود دارد، نتایج حاصل از مطالعات متآنالیز می‌تواند در برطرف کردن تناقضات موثر باشد. دو متآنالیز عمده در سالهای اخیر چاپ شده است. در مطالعه اول که توسط Trock و همکاران در سال ۲۰۰۶ به چاپ رسید (۱۷) و شامل ۱۸ مطالعه (۱۲ مطالعه مورد شاهدهی و ۶ آینده نگر) بود، نتایج آنالیز کلی نشان داد که در میان تمامی زنان، دریافت بالای سویا به طور معتدل و نسبتاً کم با کاهش خطر سرطان پستان مرتبط بود. گرچه این رابطه در میان زنان آسیایی معنی‌دار نبود. همچنین اثرات حفاظتی در زنان قبل از یائسگی بیشتر از زنان یائسه مشخص بود. اما نتایج مطالعه‌ای که توسط Wu و همکاران در سال ۲۰۰۸ به چاپ رسید (۱۸) با نتایج Trock متفاوت بود. از ویژگیهای مثبت مطالعه Wu سختگیری و دقت در انتخاب مطالعات بود. اولاً در این مطالعه سعی شده بود تنها مطالعاتی که ارزیابی نسبتاً کامل از دریافت و مواجهه با سویا در رژیم غذایی گروه هدف داشتند و علاوه بر آن، ارزیابی دقیق برای کنترل گروه هدف را انجام داده بودند را وارد مطالعه کنند. در نهایت تنها ۸ مطالعه (۷ مورد شاهدهی و ۱ آینده‌نگر) شرایط ورود به متآنالیز را داشتند. نتایج این مطالعه حاکی از روند کاهش یابنده معنی‌دار خطر سرطان پستان با افزایش دریافت سویا هم در زنان یائسه و هم زنان غیر یائسه بود. البته تفاوت در نتایج این ۲ مطالعه می‌تواند ناشی از این باشد که تنها سه مطالعه در هر دو مطالعه مشترک بودند.

## اثرات ایزوفلاون‌های سویا بر تکثیر سلولی

### پستان

#### مطالعات حیوانی

نتایج حاصل از مطالعات حیوانی بسیار متناقض و بحث برانگیز می‌باشد. مطالعات انجام شده عمدتاً اثر تکثیری ایزوفلاون‌ها را بر سلول‌های سرطانی انسانی MCF-7 در *in vitro* و جوندگان نشان می‌دهند. چندین مطالعه اثرات تحریکی ایزوفلاون‌ها بر سلول‌های سرطان پستان ER+ در موشهای *Overictomized* شده (۲۳-۱۹) و تومورهای وابسته به استروژن در موش صحرایی (۲۴) را گزارش کردند و برخی از مطالعات اثرات تحریکی تومور جنسیتین در نشخوار کنندگان (۲۵) را ذکر کردند. در دیگر مطالعات نیز به اثرات کاهنده تاموکسفن (داروی مسدود کننده گیرنده استروژن

ایزوفلاون‌ها درون لوبیای سویا از لحاظ بیولوژیکی غیر فعال می‌باشند، اما هنگام هضم و جذب در بدن انسان و حیوانات به فرم فعال در می‌آیند. این تبدیل توسط باکتری‌های موجود در روده کوچک انجام می‌شود. سپس فرم فعال شده ایزوفلاون‌ها از روده کوچک جذب می‌شود و عمده آن پس از ورود به بدن توسط کبد برداشته می‌شود و مقدار کمی از آن توسط کلیه از طریق ادرار دفع می‌شود (۴-۶).

## اپیدمیولوژی سویا و خطر سرطان پستان

میزان شیوع پایین سرطان پستان در کشورهای شرق آسیا از جمله ژاپن سبب ایجاد علاقه برای تحقیق در مورد نقش احتمالی سویا در کاهش شیوع سرطان پستان شد. زیرا سویا از جمله ویژگیهای خاص و متمایز رژیم غذایی در این کشورها بود. مصرف سرانه سویا در کشورهای غربی کمتر از ۳ میلی‌گرم در روز می‌باشد (۷ و ۸) در حالیکه در کشورهای شرق آسیا ۵۰-۲۵ میلی‌گرم در روز می‌باشد (۹). اولین مطالعه اپیدمیولوژیک انجام شده رابطه بین سویا و خطر سرطان پستان در سال ۱۹۸۵ در ژاپن انجام شد (۱۰)، اما تحقیقات گسترده اپیدمیولوژی از دهه ۹۰ شروع شد. در سال ۱۹۹۱ مطالعه‌ای در سنگاپور نشان داد که مصرف سویا باعث کاهش خطر سرطان پستان در زنان قبل از یائسگی می‌شود، اما این رابطه برای زنان یائسه دیده نشد (۱۱). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۵ انجام شد نیز نتایج مشابه بدست آمد (۱۲). اما مطالعات مورد شاهدهی بعدی اثر محافظتی سویا بر سرطان پستان را در زنان یائسه و غیر یائسه مشاهده نکردند (۱۵-۱۳). تمامی مطالعات مورد شاهدهی ذکر شده از پرسشنامه برای تکرر مصرف مواد غذایی برای تعیین میزان سویای مصرفی استفاده کردند در حالیکه تعیین مقادیر کل سویای دریافتی بسیار مشکل می‌باشد و این مطالعات دارای مشکلات خاصی مثل سوگرایی در به یاد آوردن می‌باشد.

از آنجا که سطوح پلاسمایی یا سرمی ایزوفلاون‌ها شاخص حساستری برای پیشگویی اثرات احتمالی حفاظتی محصولات سویا می‌باشد، برخی مطالعات از سطوح پلاسمایی ایزوفلاون‌ها استفاده کردند. Isawaki و همکاران (۲۰۰۸) رابطه بین سطوح پلاسمایی ایزوفلاون‌ها و خطر سرطان پستان را مورد ارزیابی قرار دادند (۱۶)، نتایج این مطالعه نشان داد که خطر نسبی تعدیل شده برای بالاترین سطوح پلاسمایی نسبت به پایینترین سطوح برابر ۰/۳۴ بود که از لحاظ آماری معنی‌دار بود. در همین مطالعه میزان جنسیتین دریافتی رژیم غذایی از طریق پرسشنامه محاسبه شده بود. هر چند که اثرات حفاظتی

سالم (۳۸) و یک مورد هم در زنانی که برای تشخیص سرطان پستان مورد بیوپسی قرار گرفته بودند یا پس از تشخیص قطعی مورد جراحی قرار گرفته بودند (۳۹) انجام شده بود.

در هیچکدام از این مطالعات مکمل یاری با ایزوفلاون‌ها منجر به افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیال (به عنوان نشانگر بالقوه توسعه تومور) نشد. در این مطالعات روزانه بین ۳۶ تا ۱۰۰ میلی‌گرم مکمل ایزوفلاون داده شد و مدت مداخله از ۲ هفته تا یکسال متغیر بود. همچنین در مطالعات دیگر که به منظور بررسی اثر سویا و ایزوفلاون‌های آن بر چگالی بافت پستان انجام شد (۴۴-۴۰)، هیچکدام اثر افزایشی بر چگالی بافت پستان را گزارش نکردند. لازم به ذکر است که بیشتر بودن چگالی بافت پستان با افزایش خطر سرطان پستان و افزایش تکثیر سلولی مرتبط است.

### دریافت سویا و خطر بازگشت بیماری و مرگ و میر در

#### افراد بقا یافته در سرطان پستان

تاکنون مطالعات اپیدمیولوژی محدودی انجام شده و بنابر جستجوی ما هیچ مداخله بالینی تاکنون انجام نشده است. نتایج حاصل از مطالعات اپیدمیولوژی مهم و قابل توجه می‌باشد. shu در مطالعه کوهورت بزرگی که در سال ۲۰۰۹ منتشر شد (۴۵) به ارزیابی رابطه بین دریافت سویا از رژیم غذایی بعد از تشخیص سرطان پستان با میزان مرگ و میر کلی و بازگشت مجدد بیماری در ۵۰۴۲ زن که بعد از سرطان فوت نکرده بودند، پرداخت. نتایج این مطالعه نشان داد که در طول ۳/۹ سال پیگیری، ۴۴۴ مورد مرگ و ۵۳۴ مورد بازگشت مجدد بیماری رخ داد و دریافت غذاهای حاوی سویا به طور معکوس با میزان مرگ و میر و بازگشت مجدد بیماری مرتبط بود. این رابطه معکوس در زنان با گیرنده استروژن مثبت یا منفی و همچنین با یا بدون مصرف تاموکسیفن وجود داشت.

در بررسی کوهورتی که توسط Guha و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام شد (۴۶)، مشخص شد که در زنان یائسه و زنان مصرف کننده تاموکسیفن، افزایش دریافت ایزوفلاون‌های دیادزئین و گلاستین نسبت به گروهی که این ایزوفلاون‌ها را دریافت نمی‌کردند باعث شد خطر بازگشت مجدد بیماری روندی کاهشی داشته باشد. در میان زنان درمان شده با تاموکسیفن، کاهش ۶۰٪ در بازگشت مجدد بیماری در بیماران بالاترین دریافت دیادزئین نسبت به زنان با پایینترین دریافت دیادزئین مشاهده شد. همچنین محققان گزارش کردند که دریافت ایزوفلاون‌ها در میان بیماران دارای اندکس مثبت گیرنده استروژن و پروژسترون، سبب کاهش خطر

که برای درمان و پیشگیری سرطان پستان استفاده می‌شود) اشاره کردند (۲۶). البته توجه به این نکته بسیار ضروری است که مطالعات در مدل موشهای Overictomized دارای نقص و محدودیتهای متعددی می‌باشد (۲۷) از جمله: ۱) کمبود سیستم ایمنی در این مدل موشها ممکن است سبب حذف مسیر بالقوه‌ای شود که طی آن ایزوفلاون‌ها بتوانند اثرات ضد سرطانی خود را اعمال کنند. ۲) برخلاف زنان یائسه در موش‌های Overictomized استروژن کافی برای رشد و گسترش تومورهای وابسته به استروژن تولید نمی‌شود، بنابراین اثرات اعمال شده ایزوفلاون‌ها در محیط فاقد ایزوفلاون دقیقاً مشابه اثرات آنها در شرایط قبل و بعد از یائسگی نمی‌باشد. ۳) میزان دوز مورد استفاده از ایزوفلاون‌ها در مطالعات موشی بسیار بالا می‌باشد. جنسستن مورد استفاده در موشها غلظتی معادل با ۷۵۰ ppm ایجاد می‌کند در حالیکه در افراد آسیای شرقی که بالاترین میزان مصرف سویا را دارند غلظت جنسستین برابر با ۴۰-۳۰ ppm می‌باشد. ۴) هنوز مشخص نیست چه مقدار از سلول‌های سرطانی انسانی MCF-7 کاشته شده در موشها بیانگر تومور در انسان باشد. این تومورها کاملاً تغییر شکل یافته و به شدت به اثرات تحریکی استروژن حساس می‌باشند. از سوی دیگر مطالعات انجام شده بر روی موشها نشان داده‌اند که ایزوفلاون‌ها و پروتئین ایزوله شده سویا سبب سرکوب رشد تومور در موشهایی که در آنها سلول‌های سرطانی انسان MCF-7 کاشته شده است می‌شود (۲۵، ۳۲-۲۸) و همچنین سبب افزایش کارایی تاموکسیفن می‌شوند (۳۳ و ۳۴).

### مطالعات بالینی

بافت پستان به طور عمده توسط هورمون‌های جنسی استروژن و پروژسترون تنظیم می‌شود و تکثیر سلول‌های اپیتلیال پستان به طور گسترده به عنوان نشانگر مواجهه با هورمون یا اثرات آن مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین از تکثیر سلول‌های اپیتلیال پستان به عنوان نشانگر مهم پیشگویی کننده سرطان پستان در انسان استفاده می‌شود (۳۵). روش معمول برای ارزیابی تکثیر روش Immuohistochemical marker KI67 می‌باشد که MIB1 هم نامیده می‌شود و شامل بیان هسته‌ای پروتئین‌های سلول در فازهای فعال چرخه سلولی می‌باشد (۳۶).

مطالعات بالینی انجام شده بسیار محدود می‌باشد و بنابر جستجوی ما تاکنون ۴ مطالعه انجام شده است که ۲ مداخله در بیماران مبتلا به سرطان پستان (۳۷)، یک مورد در زنان

## استروژن و خطر سرطان پستان

از آنجا که اثرات شبه استروژنیک ایزوفلاون‌ها مرکز تناقضات مربوط به سویا و سرطان پستان می‌باشد، دانستن رابطه بین استروژن و سرطان پستان می‌تواند سبب ایجاد یک چشم انداز مناسب در این زمینه شود. شواهد بسیار زیادی مبنی بر دخالت استروژن درونزاد در اتیولوژی انواع خاصی از سرطان پستان وجود دارد (۴۹ و ۵۰). استروژن درونزاد سبب افزایش تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال پستان شده و ممکن است سبب تسهیل رشد سلول‌های نئوپلاستیک و پری‌نئوپلاستیک حساس به استروژن شود (۵۱ و ۵۲). بسیاری از عوامل خطر اپیدمیولوژی عمده سرطان پستان به مواجهه با استروژن درونزاد وابسته‌اند. به طور مثال، مواجهه طولانی‌تر با استروژن درونزاد در طول دوره زندگی که در شرایطی مانند یائسگی دیررس یا قانندگی زودرس اتفاق می‌افتد سبب افزایش خطر سرطان پستان می‌شود (۵۵-۵۳). از سوی دیگر برداشت تخمدان قبل از یائسگی سبب کاهش خطر سرطان پستان می‌شود (۵۶). اما خطر سرطان پستان مرتبط با استروژن برونزاد کمتر مشخص است. نتایج مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی (WHI) که به منظور ارزیابی اثر استروژن درمانی به فرم باند شده conjugated equine estrogen (CEE) یا در ترکیب با پروژسترون به فرم Medroxy Progesterone Acetate (MPA) با خطر سرطان پستان بود، حاکی از این بود که استفاده از CEE+MPA سبب افزایش ۲۶٪ خطر سرطان پستان نسبت به گروه کنترل می‌شود. حال آنکه استفاده از CEE به تنهایی سبب کاهش ۱۸٪ خطر سرطان پستان نسبت به گروه کنترل می‌شود (۵۷). اثرات مستقیم استروژن درمانی Estrogen Therapy (ET) خصوصاً به فرم CEE بر تکثیر چگالی پستان به مراتب کمتر از استفاده توأم استروژن و پروژسترون درمانی Estrogen Progesterone Therapy (EPT) می‌باشد. در یکی از اندک مطالعات بالینی انجام شده به منظور ارزیابی تکثیر سلول‌های پستان بعد از ET و EPT مشخص شد که زنان یائسه دریافت کننده EPT دارای KI67 بالاتر معنی‌دار در نواحی توبول‌های حفره‌ای انتهایی می‌باشند اما این اثر برای ET مشاهده نشد (۵۸). در کل در حالیکه توافق کلی برای نقش استروژن درونی در افزایش خطر سرطان پستان وجود دارد، اما شواهد موجود نشان می‌دهد که استفاده از استروژن درمانی خصوصاً فرم CEE توسط زنان یائسه سالم در دوره‌های درمانی کمتر از ۱۰ سال اثر ناچیز بر خطر سرطان پستان دارد (۶۱-۵۹). همچنین نتایج مطالعات استفاده کننده از استروژن

بازگشت مجدد بیماری می‌شود در حالی که این اثر در بیماران با اندکس منفی گیرنده استروژن و پروژسترون دیده نشد. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که مصرف ایزوفلاون‌های سویا در آن دسته از مبتلایان به سرطان پستان که تاموکسیفن مصرف می‌کنند سبب کاهش عود بیماری می‌شود و با تاموکسیفن نیز تداخل ندارد. همچنین در آخرین مطالعه چاپ شده، Xinmei kang و همکاران در مطالعه کوهورتی که در سال ۲۰۱۰ منتشر شد (۴۷) مشاهده کردند که در میان ۲۴۸ زن یائسه شرکت کننده در مطالعه رابطه‌ای بین دریافت ایزوفلاون‌های سویا و مرگ و میر کلی وجود ندارد. در میان زنان یائسه در کمترین چهارک دریافت کننده ایزوفلاون‌های سویا (کمتر از ۱۵/۲ میلی‌گرم) خطر بازگشت بیماری بالاتر از زنان یائسه با بالاترین چهارک (میانگین دریافت ۴۹/۶ میلی‌گرم) دریافت بود. همچنین در بیماران دریافت کننده آناستروژول و بیماران دارای گیرنده استروژن و پروژسترون، رابطه معکوس بین دریافت بالای ایزوفلاون‌های سویا و بازگشت مجدد بیماری دیده شد. نتایج این مطالعه حمایت کننده مصرف سویا و ایزوفلاون‌های آن همراه با درمان هورمونی می‌باشد. همچنین پیشنهاد می‌کند که اثرات مثبت ایزوفلاون‌ها ممکن است از طریق گیرنده‌های استروژن و پروژسترون اعمال شود.

در مطالعه‌ای که اخیراً به چاپ رسیده است (۴۸)، Dong و همکاران در متاآنالیز مطالعات آینده‌نگر، به بررسی اثر مصرف ایزوفلاون‌های سویا بر خطر شیوع و بازگشت مجدد بیماری پرداختند. آنها چهار مطالعه مربوط به بازگشت مجدد بیماری و چهارده مطالعه مربوط به شیوع سرطان پستان که واجد شرایط ورود به مطالعه بود را شناسایی کردند. نتایج این متاآنالیز نشان داد که مصرف ایزوفلاون‌های سویا به طور معکوس با کاهش شیوع سرطان پستان مرتبط می‌باشد. هر چند که آنها این اثر حفاظتی را تنها در مطالعاتی که در کشورهای آسیایی انجام شده بود مشاهده کردند و در مطالعاتی که در جوامع غربی انجام شد این رابطه یافت نشد. این تفاوت می‌تواند به علت تفاوت میزان مصرف در بین دو جامعه باشد، زیرا در جوامع غربی گروهی که بالاترین سطوح دریافت مصرف سویا را داشتند میزان دریافتشان به طور قابل توجهی از پایینترین سطوح دریافت کننده سویا در جوامع آسیایی پایینتر بود؛ همچنین آنها مشاهده کردند که بین مصرف سویا و بازگشت مجدد بیماری نیز رابطه معکوس وجود دارد.

### نتیجه‌گیری

در حال حاضر هیچگونه یافته و مطالعه‌ای وجود ندارد که نشان دهنده اثرات سویا و فرآورده‌های حاوی مکمل ایزوفلاون در بهبود علائم سرطان پستان باشد. از سوی دیگر اطلاعات موجود در مورد ارتباط با استروژن درمانی و بازگشت مجدد بیماری و مرگ و میر در بیماران مبتلا به سرطان پستان سبب ایجاد اطمینان برای مصرف سویا و فرآورده‌های حاوی آن و ایزوفلاون‌های سویا در این بیماران می‌شود بدون آنکه اثری در بازگشت مجدد بیماری و خطر مرگ و میر در این بیماران داشته باشند. هرچند که به مطالعات بیشتری جهت روشن شدن اثرات سودمند پیشنهاد شده برای سویا نیاز می‌باشد.

درمانی در زنان مبتلا به سرطان پستان در دوره‌های ۱۰-۵ سال نشان دهنده اثر ناچیز یا بی اثر بودن استروژن درمانی با مرگ و میر حاصل از آن می‌باشد (۶۷-۶۲). نتایج حاصل از این مطالعات سبب می‌شود که به اثرات سوء و منفی نسبت داده شده به سویا و ایزوفلاون‌های آن در رابطه با سرطان پستان کمی معقولتر و مثبتتر ببیندیشیم و با انجام کارآزمایی‌های بالینی متعدد در آینده به روشنتر شدن این ابهامات بیشتر کمک کنیم. زیرا حتی با فرض اینکه مقادیر فارماکولوژیک استروژن سبب افزایش ناچیز خطر سرطان پستان شود، می‌توان نتیجه گرفت سویا و ایزوفلاون‌های آن که اثرات ضعیف استروژنیک داشته و فاقد اثرات پروژسترونیک هستند نمی‌توانند افزایش خطر سرطان پستان در افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان پستان را باعث شوند.

### REFERENCES

1. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77(2):171-83.
2. Messina MJ, Persky V, Satchell KD, Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 1994;21(2):113-31.
3. Murphy PA, Song T, Buseman G, Barua K, Beecher GR, Trainer D, et al. Isoflavones in retail and institutional soy foods. *J Agric Food Chem* 1999;47(7):2697-704.
4. Cerrato PL. Can plant estrogens help fight cancer? *RN* 1998;61(10):59-60.
5. Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 7):103-12.
6. Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann Med* 1997;29(2):95-120.
7. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(15):1158-64.
8. Cutler GJ, Nettleton JA, Ross JA, Harnack LJ, Jacobs DR Jr, Scrafford CG, et al. Dietary flavonoid intake and risk of cancer in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Int J Cancer* 2008;123(3):664-71.
9. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer*. 2006;55(1):1-12.
10. Hirohata T, Shigematsu T, Nomura AM, Nomura Y, Horie A, Hirohata I. Occurrence of breast cancer in relation to diet and reproductive history: a case-control study in Fukuoka, Japan. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;69:187-190.
11. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Estéve J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991;337(8751):1197-200.
12. Yuan JM, Wang QS, Ross RK, Henderson BE, Yu MC. Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer* 1995;71(6):1353-8.
13. Dai Q, Shu XO, Jin F, Potter JD, Kushi LH, Teas J, et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *Br J Cancer* 2001;85(3):372-8.
14. Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J, Thompson WD, Paganini-Hill A, Haile RW. Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 1997;42(3):243-51.
15. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, Nomura AM, West DW, Kolonel LN, et al. Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(11):901-6.
16. Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, et al. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study from the Japan Public Health Center-based prospective study group. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1677-83.
17. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):459-71.
18. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008;98(1):9-14.

19. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Goepfing TS, Doerge DR, Helferich WG. Soy processing influences growth of estrogen-dependent breast cancer tumors. *Carcinogenesis* 2004;25(9):1649-57.
20. Allred CD, Ju YH, Allred KF, Chang J, Helferich WG. Dietary genistin stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein. *Carcinogenesis* 2001;22(10):1667-73.
21. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998;58(17):3833-8.
22. Ju YH, Allred CD, Allred KF, Karko KL, Doerge DR, Helferich WG. Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice. *J Nutr* 2001;131(11):2957-62.
23. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res* 2001;61(13):5045-50.
24. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Clausen LM, Doerge DR, Schantz SL, et al. Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 2004;25(2):211-8.
25. Ju YH, Fultz J, Allred KF, Doerge DR, Helferich WG. Effects of dietary daidzein and its metabolite, equol, at physiological concentrations on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in ovariectomized athymic mice. *Carcinogenesis* 2006;27(4):856-63.
26. Ju YH, Doerge DR, Allred KF, Allred CD, Helferich WG. Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. *Cancer Res* 2002;62(9):2474-7.
27. Messina MJ, Wood CE. Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: analysis and commentary. *Nutr J* 2008;7:17.
28. Zhou JR, Yu L, Mai Z, Blackburn GL. Combined inhibition of estrogen-dependent human breast carcinoma by soy and tea bioactive components in mice. *Int J Cancer* 2004;108(1):8-14.
29. Hawrylewicz EJ, Zapata JJ, Blair WH. Soy and experimental cancer: animal studies. *J Nutr* 1995;125(3 Suppl):698S-708S.
30. Lamartiniere CA, Cotroneo MS, Fritz WA, Wang J, Mentor-Marcel R, Elgavish A. Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. *J Nutr* 2002;132(3):552S-558S.
31. Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 1995;16(11):2833-40.
32. Banerjee S, Bueso-Ramos C, Aggarwal BB. Suppression of 7,12-dimethylbenz (a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: role of nuclear factor-kappaB, cyclooxygenase 2, and matrix metalloproteinase 9. *Cancer Res* 2002;62(17):4945-54.
33. Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR. Soy phytochemicals synergistically enhance the preventive effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast carcinoma in mice. *Carcinogenesis* 2007;28(6):1217-23.
34. Gotoh T, Yamada K, Ito A, Yin H, Kataoka T, Dohi K. Chemoprevention of N-nitroso-N-methylurea-induced rat mammary cancer by miso and tamoxifen, alone and in combination. *Jpn J Cancer Res* 1998;89(5):487-95.
35. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7212-20.
36. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311-322.
37. Sartippour MR, Rao JY, Apple S, Wu D, Henning S, Wang H, et al. A pilot clinical study of short-term isoflavone supplements in breast cancer patients. *Nutr Cancer* 2004;49(1):59-65.
38. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007;14(3 Pt 1):468-73.
39. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, Roberts SA, et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4017-24.
40. Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003;12(2):165-9.
41. Maskarinec G, Franke AA, Williams AE, Hebshi S, Oshiro C, Murphy S, et al. Effects of a 2-year randomized soy intervention on sex hormone levels in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(11 Pt 1):1736-44.

42. Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, et al. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):R170-179.
43. Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1275-84.
44. Powles TJ, Howell A, Evans DG, McCloskey EV, Ashley S, Greenhalgh R, et al. Red clover isoflavones are safe and well tolerated in women with a family history of breast cancer. *Menopause Int* 2008;14(1):6-12.
45. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 2009;302(22):2437-43.
46. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(2):395-405.
47. Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X, Jin S. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ* 2010;182(17):1857-62.
48. Dong JY, 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):315-23.
49. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(3):270-82.
50. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344(4):276-85.
51. Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990;50(23):7415-21.
52. Yue W, Wang JP, Li Y, Bocchinfuso WP, Korach KS, Devanesan PD, et al. Tamoxifen versus aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2005;11(2 Pt 2):925s-930s.
53. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2(3):133-40.
54. Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102(1-5):89-96.
55. Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS, Aragaki AK, Rohan T, Yasmeen S, et al. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(22):1695-1705.
56. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2921-7.
57. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
58. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4559-65.
59. Warren MP. A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):1141-67.
60. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Estrogen-progestin replacement and risk of breast cancer. *JAMA* 2000;284(6):691-4.
61. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003;289(24):3254-63.
62. Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, et al. Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: clinical outcome of 319 women followed prospectively. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1482-7.
63. Vassilopoulou-Sellin R, Cohen DS, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, et al. Estrogen replacement therapy for menopausal women with a history of breast carcinoma: results of a 5-year, prospective study. *Cancer* 2002;95(9):1817-26.
64. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(10):754-62.
65. Peters GN, Fodera T, Sabol J, Jones S, Euhus D. Estrogen replacement therapy after breast cancer: a 12-year follow-up. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):828-32.
66. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2357-63.
67. Creasman WT. Hormone replacement therapy after cancers. *Curr Opin Oncol* 2005;17(5):493-9.