



Ficha técnica sobre conexión con la soya ✓

SOYA + CÁNCER DE MAMA



DATOS CLÍNICOS

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Alimentos de soya en la dieta de mujeres con cáncer de mama.



Introducción

El interés en los efectos protectores de los alimentos de soya contra el cáncer de mama comenzó hace tres décadas¹ y se puede atribuir principalmente a dos observaciones. La primera observación son las tasas históricamente bajas de mortalidad por cáncer de mama en los países asiáticos con consumo de soya.² La segunda observación es el potencial de las isoflavonas de la soya para funcionar como antiestrógenos.³ Los alimentos elaborados a partir de la soya son fuentes excepcionalmente ricas en isoflavonas, que son moléculas difenólicas no esteroides.⁴ Estos componentes de la soya se clasifican como fitoestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE).⁵

Los MSRE pueden funcionar como agonistas del receptor de estrógeno (RE), antagonistas del RE o no tener ningún efecto en los tejidos que poseen RE. Se cree que la preferencia de las isoflavonas por unirse y activar el RE β en comparación con el RE α explica sus propiedades similares a los MSRE.⁵ Cuando se activan, estos dos receptores pueden tener efectos fisiológicos muy diferentes

y, a veces, incluso opuestos. Por ejemplo, en la mama, se cree que la activación del RE β inhibe los efectos proliferativos de la activación del RE α .⁶ A diferencia de las isoflavonas, el estrógeno tiene la misma afinidad por ambos receptores.

La investigación epidemiológica indica que el consumo de soya está asociado con una reducción aproximada de un tercio en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.⁷ Sin embargo, varias líneas de evidencia sugieren que para que la soya reduzca el riesgo de cáncer de mama, el consumo debe ocurrir durante la niñez y/o la adolescencia. Los estudios de casos y controles indican que el consumo de solo una o dos porciones de soya durante este período puede reducir el riesgo de cáncer de mama hasta en un 60 por ciento.⁸⁻¹⁰ Las isoflavonas parecen cambiar las células en la mama en desarrollo, lo que las hace permanentemente menos probables de transformarse en células cancerosas. La noción de que la ingesta temprana de soya reduce el riesgo de cáncer de mama es coherente con el conocimiento actual de que las exposiciones y los eventos durante los primeros

20 años de vida repercuten profundamente en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.¹¹

A pesar de los efectos preventivos del cáncer de mama propuestos, ha existido la preocupación de que los alimentos de soya, debido a que contienen isoflavonas, empeoren el pronóstico de las mujeres con cáncer de mama y aumenten el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres que tienen un alto riesgo de padecer esta enfermedad. La controversia del cáncer de mama relacionado con la soya se basa casi exclusivamente en una serie de estudios en roedores que comenzaron a publicarse a fines de la década de 1990, los cuales mostraron que las isoflavonas estimulan el crecimiento de tumores mamarios sensibles al estrógeno existentes en ratones ovariectomizados atímicos.^{12,13} De las tres isoflavonas presentes en la soya, genisteína, daidzeína y gliciteína, es principalmente la genisteína la que estimula el crecimiento tumoral en este modelo.

Existen limitaciones bien conocidas para los estudios en animales, pero en el caso de la investigación relacionada con la soya, los roedores parecen tener un valor especialmente limitado para proporcionar información sobre los alimentos de soya porque metabolizan las isoflavonas de manera muy diferente a los humanos.¹⁴ Además, en 2011 se demostró que simplemente modificar en forma leve el modelo de roedor ovariectomizado atímico antedicho en lo que podría decirse que es una dirección más fisiológica, provoca una pérdida completa del efecto estimulante de tumores de la genisteína.¹⁵

Más importante aún, como se analiza a continuación, durante la última década más o menos, la investigación en humanos indica no solo que las mujeres con cáncer de mama pueden consumir alimentos de soya de manera segura, sino que pueden beneficiarse al hacerlo. Cabe señalar que no está claro hasta qué punto la terapia con estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama. De hecho, en los ensayos de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative), la terapia con estrógenos condujo a una disminución estadísticamente significativa del riesgo de morir por cáncer de mama, mientras que la terapia con estrógeno más progestina condujo a un aumento significativo.¹⁶ Por lo tanto, mucho más que el estrógeno, lo problemático es el componente de progestina de la terapia hormonal. La soya no ejerce efectos similares a los de la progestina.



Datos clínicos

Ningún estudio de intervención ha examinado la repercusión del consumo de soya en la recurrencia y/o mortalidad por cáncer de mama. Por ello, se debe reconocer que no existen datos que sean capaces de resolver definitivamente la controversia del cáncer de mama relacionado con la soya. Sin embargo, se ha estudiado ampliamente la repercusión de la soya en varios marcadores establecidos de riesgo de cáncer de mama, incluida la densidad mamográfica^{17,18} y la proliferación¹⁹ de células mamarias. Los resultados de esta investigación son extremadamente tranquilizadores, ya que muestran que incluso cuando la exposición a isoflavonas excede en gran medida la ingesta japonesa típica, que es de ~ 40 miligramos al día (mg/d),²⁰ el tejido mamario no se ve afectado negativamente. No es de extrañar que esta sea la conclusión a la que llega la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority) después de evaluar exhaustivamente la literatura durante varios años.²¹

Densidad mamográfica

Las variaciones en el porcentaje de densidad mamográfica reflejan variaciones en las cantidades de colágeno y la cantidad de células epiteliales y no epiteliales en la mama. La densidad mamográfica extensa se asocia con un riesgo notablemente mayor de cáncer de mama invasivo.¹⁷ En 2009, un metaanálisis de Hooper et al.²² concluyó que la ingesta de isoflavonas no altera la densidad del tejido mamario en mujeres posmenopáusicas (el grupo propuesto como de riesgo por exposición a isoflavonas) pero puede causar un pequeño aumento en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, la importancia clínica de este último hallazgo se consideró poco clara y la importancia estadística se perdió en uno de los tres análisis de sensibilidad. Los resultados en mujeres posmenopáusicas están alineados con dos estudios de un año publicados posteriormente. En uno, Wu et al.²³ no encontraron evidencia de que 50 mg/d de isoflavonas afecten la densidad del tejido fibroglandular o la densidad mamográfica indicada por la resonancia magnética de mama en mujeres de alto riesgo y pacientes con cáncer de mama previamente tratadas. Además, un estudio griego de mujeres posmenopáusicas que intervino con un extracto de soya no encontró ningún efecto sobre la densidad mamográfica, aunque esto también fue cierto para la terapia hormonal de dosis baja.²⁴

Proliferación de células mamarias

Un mejor predictor del riesgo de cáncer de mama que la densidad mamográfica es la proliferación de células mamarias *in vivo*.²⁵ La medición de la proliferación más ampliamente practicada implica la detección inmunohistoquímica de la proteína nuclear no histona Ki67, que se cree que está involucrada en la síntesis de ARN ribosómico.^{26, 27} La fracción de células en ciclo activo en el tejido mamario normal parece representar un marcador para la evaluación del riesgo de cáncer de mama.¹⁹ Además, el nivel de Ki-67 se considera un biomarcador valioso en pacientes con cáncer de mama que puede usarse en el tratamiento y seguimiento.²⁸ Se ha demostrado que la terapia con estrógeno más progestina, que según los estudios observacionales se asocia con un marcado aumento del riesgo de cáncer de mama, aumenta la proliferación de cuatro a diez veces en solo 12 semanas.²⁹⁻³¹

En contraste con los efectos proliferativos de la terapia hormonal combinada, ninguno de los seis estudios que evaluaron los efectos de las isoflavonas en la proliferación de células mamarias *in vivo* mostró un aumento en comparación con el grupo de control o placebo.³²⁻³⁷ Estos estudios involucraron a mujeres sanas, mujeres en alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y sobrevivientes de cáncer de mama. La duración de estos estudios osciló entre dos semanas³² y un



año³⁴. La ingesta diaria de isoflavonas, expresada en equivalentes de aglicona, osciló entre 36³⁵ y 235³⁶ mg. A modo de comparación, una porción de un alimento de soya tradicional (p. ej., 100 g de tofu o 250 ml de leche de soya) contiene ~ 25 mg de isoflavonas y la ingesta diaria media entre los adultos mayores en Japón varía de 30 a 50 mg.²⁰ En el estudio de Palomares et al.,³⁴ que involucró a sobrevivientes de cáncer de mama, se usó la mama contralateral para evaluar la proliferación celular y en el estudio de Sartipour et al.,³³ la relación entre el número de células apoptóticas y mitóticas se usó como una evaluación de la proliferación.

Cabe señalar que en los estudios de Shike et al.³⁷ y Khan et al.,³⁶ las mujeres fueron expuestas a aproximadamente 62 mg/d y 150 mg/d de genisteína, respectivamente, cantidades proporcionadas por aproximadamente cinco y 12 porciones de alimentos tradicionales de soya respectivamente. Por lo tanto, no se observaron efectos adversos en las mamas, ni siquiera en respuesta a ingestas de isoflavonas que superan las que pueden consumirse razonablemente a través de los alimentos de soya. También cabe mencionar que tres de los seis estudios encontraron que la expresión génica se modificó de una manera que sugiere un efecto proliferativo y un mayor riesgo de cáncer de mama, lo que podría esperarse de la exposición al estrógeno, y sin embargo, la proliferación no se vio afectada.^{32,36,37}



Datos epidemiológicos prospectivos

Durante los últimos 10 años, cinco estudios epidemiológicos prospectivos, tres de China³⁸⁻⁴⁰ y dos de los EE. UU.^{41,42} han evaluado la repercusión de la ingesta de soya después del diagnóstico en el pronóstico de las sobrevivientes de cáncer de mama. Los resultados de estos estudios no solo respaldan la seguridad del consumo de alimentos de soya, sino que sugieren que reduce significativamente la recurrencia del cáncer de mama y la mortalidad específica por cáncer de mama. En 2012, según los datos epidemiológicos, el Instituto Estadounidense para la Investigación del Cáncer (American Institute for Cancer Research, AICR)⁴³ y la Sociedad Estadounidense del Cáncer (American Cancer Society)⁴⁴ concluyeron que las pacientes con cáncer de mama pueden consumir alimentos de soya de manera segura.



El Instituto Estadounidense para la Investigación del Cáncer (AICR)⁴³ y la Sociedad Estadounidense del Cáncer⁴⁴ concluyeron que las pacientes con cáncer de mama pueden consumir alimentos de soya de manera segura.

En 2018, un informe del AICR y el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (World Cancer Research Fund) concluyó que la ingesta de soya después del diagnóstico puede mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.⁴⁵

La investigación epidemiológica clave que aborda la repercusión de la ingesta de soya en el pronóstico de las sobrevivientes de cáncer de mama se publicó en 2013. Chi et al.⁴⁶ metaanalizaron los resultados de cinco estudios prospectivos, tres de China y dos de los EE. UU. Estos estudios involucraron a más de 11,000 mujeres a las cuales se les hizo seguimiento durante aproximadamente cuatro a siete años. Al comparar la alta ingesta de soya (~ 2 porciones al día) con la baja ingesta de soya (<1/2 porción al día) después de un diagnóstico de cáncer de mama, la alta ingesta de soya se asoció con una reducción del 16% en la mortalidad y una reducción del 26% en la recurrencia. Ambos hallazgos fueron estadísticamente significativos. Además, el efecto beneficioso de la ingesta de soya después del diagnóstico fue evidente en las mujeres chinas en la misma medida que en las estadounidenses. Del mismo modo, la soya benefició tanto a las pacientes con cáncer de mama con RE+ como RE-.

No existe una explicación mecanicista obvia para los efectos beneficiosos de la ingesta de soya después del diagnóstico, dado que los datos clínicos relevantes encontraron que la ingesta de soya/isoflavonas no afectó a los marcadores de riesgo de cáncer de mama. Puede ser que la exposición a la soya/isoflavonas ejerza efectos no detectados por los cambios en la densidad mamográfica o la proliferación celular. Por ejemplo, hay investigaciones que sugieren que los alimentos de soya podrían inhibir la angiogénesis (el crecimiento de los vasos sanguíneos)^{48,49} y la metástasis.^{50,51,52}



Resumen y conclusiones

La investigación en humanos indica de manera abrumadora que las pacientes con cáncer de mama pueden consumir alimentos de soya de manera segura. A esta conclusión han llegado cuatro organizaciones sanitarias independientes.

En los estudios epidemiológicos prospectivos analizados anteriormente, la exposición a las isoflavonas se produjo mediante el consumo de alimentos de soya. Por el contrario, los estudios clínicos intervinieron principalmente con suplementos de proteína de soya o isoflavonas. Teniendo en cuenta todos los datos, la evidencia indica que las recomendaciones de ingesta de alimentos de soya para las sobrevivientes de cáncer de mama no difieren de las recomendaciones para las mujeres sanas. En el Estudio de Supervivencia al Cáncer de Mama de Shanghái (SBCSS por sus siglas en inglés), la ingesta de proteína de soya después del diagnóstico se asoció con un beneficio incluso cuando la ingesta excedía los 20 g/d. Además, en el cuarto cuartil, el límite de ingesta de isoflavonas en el SBCSS fue >62.68 mg/d. Las mujeres de este grupo consumían aproximadamente tres porciones de alimentos de soya al día. Sin embargo, en Japón y en las regiones de China con alto consumo de soya, como Shanghái, la ingesta media de alimentos de soya se acerca más a 1½ a 2 porciones al día.

Estudios clínicos que evalúan los efectos de la exposición a las isoflavonas de soya y la proliferación y apoptosis de las células mamarias

AUTOR/AÑO/ (REFERENCIA)	ESTADO MENOPAUSAL	ESTADO DEL CÁNCER DE MAMA	PORCENTAJE DE PACIENTES CON RE+	(N) ¹	DURACIÓN DEL ESTUDIO, MEDIA (RANGO)	PRODUCTO DE INTERVENCIÓN	EXPOSICIÓN TOTAL A ISOFLAVONAS (MG/D) ²	PROLIFERACIÓN	APOPTOSIS
Hargreaves/ 1999/(17)	Premenopáusico	Mezclado ³	Not indicated	28 soya 53 control	~14 días (8-14)	Proteína vegetal texturizada	45	Sin cambios	Sin cambios
Sartippour/ 2004/(18)	Premenopáusico	Sí	84	17 soya 26 control	23 días (13-45)	Comprimidos	120	Sin cambios	Sin cambios
Palomares/ 2004/(19)	Premenopáusico	Sí	74	9 soya 9 control	11.7 meses	Comprimidos	100	Sin cambios ⁴	No evaluada
Cheng/ 2007/(20)	Premenopáusico	No	Not applicable	26 soya 25 control	12 semanas	Comprimidos	36	Sin cambios	No evaluada
Khan/ 2012/(21)	Pre y posmenopáusico ⁵	Alto riesgo ⁶	Not applicable	49 soya 49 control	6 meses	Comprimidos	235 (150 genisteína)	Sin cambios	Sin cambios
Shike/ 2014/(11)	Posmenopáusico	Sí	85	54 soya 50 control	14 días (7-30)	Proteína de soya aislada	103 (62 genisteína)	Sin cambios	Sin cambios

¹ Basado en el número evaluado para la proliferación. ² Expresado como peso equivalente de aglicona. ³ Fibroadenoma (38), cáncer de mama ductal invasivo (13), masas fiboquisticas (9), ductectasia (6), adenosis esclerosante (3), carcinoma ductal in situ (3), lipoma (1), extirpación de mama evaluadora (1). ⁴ Las muestras eran tejido normal de la mama contralateral. ⁵ n = 45 posmenopáusicas, 53 posmenopáusicas. ⁶ Mujeres con antecedentes de cáncer de mama de riesgo unilateral o con riesgo de Gail o Claus estimado de 5 años ≥1.66% para mujeres mayores de 40 años, ≥1,0% para las de 30 a 39 años y ≥0.1% para las mujeres de 20 a 29 años.

Conclusiones clave para la atención al paciente

1

Los alimentos de soya son fuentes excepcionalmente ricas en isoflavonas.

2

Las isoflavonas se clasifican como fitoestrógenos, pero son diferentes de la hormona estrógeno tanto a nivel molecular como clínico.

3

La actividad similar al estrógeno de las isoflavonas ha suscitado la preocupación de que los alimentos de soya puedan afectar negativamente el pronóstico de las mujeres con cáncer de mama.

4

Los datos clínicos limitados muestran que la exposición a altas dosis de isoflavonas puede afectar la expresión de genes en el tejido mamario implicados en el control de la proliferación celular.

5

Amplios datos clínicos muestran que la exposición a dosis altas de isoflavonas no afecta la velocidad a la que las células mamarias se replican en mujeres sanas y en las que se les ha diagnosticado cáncer de mama.

6

Amplios datos epidemiológicos prospectivos de China y Estados Unidos muestran que el consumo de alimentos de soya después de un diagnóstico de cáncer de mama reduce la mortalidad específica por cáncer de mama y la recurrencia tumoral.

7

Los datos clínicos y epidemiológicos concuerdan con las posiciones de la Sociedad Estadounidense del Cáncer y el Instituto Estadounidense para la Investigación del Cáncer, según las cuales las mujeres con cáncer de mama pueden consumir alimentos de soya de manera segura.



Referencias

- Messina M, Barnes S. The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(8):541-6.
- Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999;83(1):18-29.
- Folman Y, Pope GS. The interaction in the immature mouse of potent oestrogens with coumestrol, genistein and other utero-vaginitrophic compounds of low potency. *J Endocrinol.* 1966;34(2):215-25.
- Franke AA, Custer LJ, Wang W, et al. HPLC analysis of isoflavonoids and other phenolic agents from foods and from human fluids. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217(3):263-73.
- Oseni T, Patel R, Pyle J, et al. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med.* 2008;74(13):1656-65.
- Paruthiyil S, Parmar H, Kerekatte V, et al. Estrogen receptor beta inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest. *Cancer Res.* 2004;64(1):423-8.
- Xie Q, Chen ML, Qin Y, et al. Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Revista de nutrición clínica de Asia-Pacífico.* 2013;22(1):118-27.
- Messina M, Hilakivi-Clarke L. Early intake appears to be the key to the proposed protective effects of soy intake against breast cancer. *Nutr Cancer.* 2009;61(6):792-8.
- Messina M, Wu AH. Perspectives on the soy-breast cancer relation. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1673S-9S.
- Baglia ML, Gu K, Zhang X, et al. Soy isoflavone intake and bone mineral density in breast cancer survivors. *Cancer Causes Control.* 2015;26(4):571-80.
- Potischman N, Linet MS. Invited commentary: are dietary intakes and other exposures in childhood and adolescence important for adult cancers? *Am J Epidemiol.* 2013;178(2):184-9.
- Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, et al. 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.
- Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology.* 2008;16(5):219-26.
- Setchell KD, Brown NM, Zhao X, et al. Soy isoflavone phase II metabolism differs between rodents and humans: implications for the effect on breast cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(5):1284-94.
- Onoda A, Ueno T, Uchiyama S, et al. Effects of S-equol and natural S-equol supplement (SE5-OH) on the growth of MCF-7 in vitro and as tumors implanted into ovariectomized athymic mice. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(9):2279-84.
- Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2017;318(10):927-38.
- Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, et al. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast cancer research: BCR.* 2011;13(6):223.
- Rice MS, Bertrand KA, VanderWeele TJ, et al. Mammographic density and breast cancer risk: a mediation analysis. *Breast cancer research: BCR.* 2016;18(1):94.
- Huh SJ, Oh H, Peterson MA, et al. The proliferative activity of mammary epithelial cells in normal tissue predicts breast cancer risk in premenopausal women. *Cancer Res.* 2016;76(7):1926-34.
- Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer.* 2006;55(1):1-12.
- EFSA. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2015. Scientific opinion on the risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J.* 13,4246 (342 pp). 2015.
- Hooper L, Madhavan G, Tice JA, et al. Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):745-60.
- Wu AH, Spicer D, Garcia A, et al. Double-blind randomized 12-month soy intervention had no effects on breast MRI fibroglandular tissue density or mammographic density. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(10):942-51.
- Labos G, Trakakis E, Pliatsika P, et al. Efficacy and safety of DT56a compared to hormone therapy in Greek post-menopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(7):521-6.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
- Rahmanzadeh R, Huttman G, Gerdes J, et al. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell Prolif.* 2007;40(3):422-30.
- Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311-22.
- Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med.* 2016;13(4):496-504.
- Conner P, Soderqvist G, Skoog L, et al. Breast cell proliferation in postmenopausal women during HRT evaluated through fine needle aspiration cytology. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;78(2):159-65.
- Murkes D, Conner P, Leifland K, et al. Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-metroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1188-91.
- Conner P. Breast response to menopausal hormone therapy--aspects on proliferation, apoptosis and mammographic density. *Ann Med.* 2007;39(1):28-41.
- Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):4017-24.
- Sartippour MR, Rao JY, Apple S, et al. A pilot clinical study of short-term isoflavone supplements in breast cancer patients. *Nutr Cancer.* 2004;49(1):59-65.
- Palomares MR, Hopper L, Goldstein L, et al. Effect of soy isoflavones on breast proliferation in postmenopausal breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treatment.* 2004;88 (Suppl 1):4002 (Abstract).
- Cheng G, Wilczek B, Warner M, et al. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause.* 2007;14(3 Pt 1):468-73.
- Khan SA, Chatterton RT, Michel N, et al. Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: A randomized phase II trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5(2):309-19.
- Shike M, Doane AS, Russo L, et al. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9).
- Kang X, Zhang Q, Wang S, et al. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ.* 2010;182(17):1857-62.
- Zhang YF, Kang HB, Li BL, et al. Positive effects of soy isoflavone food on survival of breast cancer patients in China. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 2012;13(2):479-82.
- Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA.* 2009;302(22):2437-43.
- Caan BJ, Natarajan L, Parker B, et al. Soy food consumption and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(5):854-8.
- Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP, Jr., et al. 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.
- American Institute for Cancer Research. Soy is safe for breast cancer survivors. http://www.aicr.org/cancer-research-update/november_21_2012/cru-soy-safehtml (consultado el 5 de febrero de 2013). 2012.
- Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):242-74.
- American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivors. Actualizado en 2018. Continuous update project (<http://www.aicr.org/continuous-update-project/breast-cancer.html>). Consultado el 14 de julio de 2018.
- Chi F, Wu R, Zeng YC, et al. Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: A meta-analysis of cohort studies. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 2013;14(4):2407-12.

47. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(1):123-32.

48. Kang X, Jin S, Zhang Q. Antitumor and antiangiogenic activity of soy phytoestrogen on 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene-induced mammary tumors following ovariectomy in Sprague-Dawley rats. *J Food Sci.* 2009;74(7):H237-42.

49. Varinska L, Gal P, Mojziso G, et al. Soy and breast cancer: Focus on angiogenesis. *Int J Mol Med.* 2015;1611728-49.

50. Lakshman M, Xu L, Ananthanarayanan V, et al. Dietary genistein inhibits metastasis of human prostate cancer in mice. *Cancer Res.* 2008;68(6):2024-32.

51. Xiao X, Liu Z, Wang R, et al. Genistein suppresses FLT4 and inhibits human colorectal cancer metastasis. *Oncotarget.* 2015;6(5):3225-39.

52. Xu L, Ding Y, Catalona WJ, et al. MEK4 function, genistein treatment, and invasion of human prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(16):1141-55.

53. Marini H, Bitto A, Altavilla D, et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4787-96.

54. Dorjgochoo T, Gu K, Zheng Y, et al. Soy intake in association with menopausal symptoms during the first 6 and 36 months after breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):879-89.



Para obtener más información, visite SoyConnection.com o póngase en contacto con info@soyconnection.com

Soy Connection, en nombre del Consejo Unido de la Soya (United Soybean Board, USB), es una colaboración de expertos en salud, nutrición y la industria alimentaria con agricultores de soya estadounidenses para educar sobre los beneficios de la soya cultivada en los EE. UU., incluido el aceite de soya y los alimentos de soya saludables para el corazón. Los 73 agricultores-directores del USB trabajan en nombre de todos los agricultores de soya de los EE. UU. con el objeto de lograr el máximo rendimiento para sus inversiones de investigación y fomento de la soya. Estos voluntarios invierten y aprovechan los fondos de investigación y fomento en programas y asociaciones para impulsar la innovación en la soya más allá de su carácter de materia prima y aumentar la preferencia por la soya estadounidense. Esa preferencia se basa en la calidad del aceite y la harina de soya estadounidenses y en la sostenibilidad de los productores de soya estadounidenses. Según lo estipulado en la Ley federal de Promoción, Investigación e Información al Consumidor de Soya, el Servicio de Comercialización Agrícola del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) tiene responsabilidades de supervisión para el Consejo Unido de la Soya y la investigación y promoción de la soya.



SoyConnection
By the United Soybean Board