

Relación entre el consumo de soja y el desarrollo de cáncer de mama: revisión no sistemática

Carlos María Morales-Garzón^{1,2}, Kamal Hammu-Mohamed^{1,2}, José Ignacio Moral-Vázquez^{1,2}

¹Facultad de Medicina, Universidad de Granada (UGR)

²Proyecto de Desarrollo Pulmonar, Universidad de Granada (UGR)

Resumen

La creciente relevancia epidemiológica del cáncer de mama ha provocado un gran aumento de estudios que buscan cómo prevenirla. La menor incidencia de la enfermedad en Asia llevó a pensar que el elevado consumo de soja en esta zona podría ser la causa, ya que la soja contiene isoflavonas, que tienen similitud estructural con los estrógenos pudiendo actuar como agonistas o antagonistas. En la presente revisión hemos tratado de reunir la evidencia disponible en cuanto al efecto de la soja como agente protector, tanto en el consumo habitual de soja como alimento durante la vida como en el uso de suplementos de soja en mujeres postmenopáusicas. El conocimiento científico actual parece encontrar que el consumo de soja en mujeres premenopáusicas es un agente protector frente al cáncer de mama. Sin embargo, no todos los estudios apuntan en la misma dirección. Por último, parece que el uso de suplementos en pacientes de riesgo y en posmenopáusicas podría constituir más un factor de riesgo que protector.

Palabras clave: cáncer de mama, soja, isoflavonas.

1. Introducción

En los últimos tiempos el cáncer de mama se ha convertido en una patología muy relevante en los países industrializados. Actualmente, según datos del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la OMS, la tasa de prevalencia mundial se sitúa en 181,8 casos por 100 000 habitantes, mientras que la tasa de incidencia se encuentra en 55,2 casos por 100 000 habitantes (1). Estos datos se ven aumentados si ponemos el foco en España, donde estos datos se sitúan en 549,6 y 138,8, respectivamente (1). Al mismo tiempo, cada vez se le ha ido dando una mayor importancia a los hábitos de vida saludable con el objetivo de prevenir esta y otras enfermedades (2). La globalización ha permitido dar a conocer una gran diversidad de alimentos que han tenido gran aceptación y repercusión mediática. Uno de los alimentos que mayor demanda ha tenido por sus supuestas propiedades y beneficios para la salud ha sido la soja (3). En concreto se ha hablado mucho sobre el efecto protector que puede ofrecer la soja y otros vegetales frente al cáncer de mama (4). Esto se fundamenta en el hecho de que países con baja prevalencia de cáncer de mama existe una dieta abundante en este tipo de alimentos. Así se justifica el auge de investigaciones en este campo, que han intentado verificar este efecto protector, así como averiguar el mecanismo por el que ejercen esta acción. Estos últimos se han centrado en las isoflavonas, un componente de la soja que tiene una gran similitud estructural con los estrógenos y que por tanto podría unirse a los receptores de estrógenos de las células mamarias (5).

Pese a que algunos estudios han concluido que la soja es un factor protector del cáncer de mama (6), otros han concluido lo contrario, tanto en humanos (7) como en animales de experimentación (8). Sin embargo, la OMS no incluye a la soja ni siquiera como posible carcinógeno (9), por lo que sin duda sigue siendo necesario profundizar en esta cuestión. Además, en lo publicado sobre este tema encontramos una gran falta de estudios multiétnicos y de estudios con muestras amplias, por lo que vemos necesario incluir publicaciones recientes que superen estas dificultades. Los estudios precedentes han ido en diferentes direcciones: algunos estudios tratan de demostrar la capacidad de la soja para evitar la reincidencia del cáncer de mama (10), otros tratan de mostrar la posibilidad de evitar el cáncer de mama en pacientes de riesgo mediante la suplementación de soja (11), mientras que otros han realizado estudios prospectivos para evaluar la mayor o menor incidencia de cáncer en función de una dieta rica o pobre en soja (12). Esta disparidad, tanto en resultados como en tipos de estudio, hace necesaria una revisión de las últimas publicaciones en este tema, así como un intento de reunir evidencia que explique los resultados opuestos obtenidos por estudios de gran calidad, a la vez que dé una explicación global y conjunta de los efectos de la soja en esta enfermedad, para así poder facilitar recomendaciones médicas o no con respecto al consumo de este producto.

En definitiva, el objetivo de esta revisión es analizar el efecto protector del consumo de soja en la población femenina premenopáusica y postmenopáusica frente al cáncer de mama. Para ello se han consultado fundamentalmente estudios de tipo observacional y estudios experimentales publicados.

2. La relación entre el consumo habitual de soja y el cáncer de mama

Los intentos por demostrar una asociación entre el consumo de soja y la prevención del cáncer de mama no son nuevos. La menor incidencia de esta enfermedad en los países asiáticos (1) despertó la curiosidad de científicos sobre los hábitos de vida en esta zona geográfica, con el fin de buscar causas ambientales (no genéticas) que expliquen esta posible relación. Ya en la segunda mitad del pasado siglo se empezó a llamar la atención sobre la soja como una de las posibles explicaciones a este hecho, y pronto surgieron las primeras revisiones que trataron de unificar las crecientes investigaciones (13). El reciente auge de publicaciones sobre este tema hace cada vez más necesarias revisiones continuas de la creciente evidencia.

En este sentido, fue especialmente relevante, un estudio prospectivo publicado en 2014 (12). Este estudio utiliza un gran tamaño de muestra (84 450 mujeres) y hace un amplio seguimiento (13 años). Aunque se desarrolló en Estados Unidos, se trata de una muestra multiétnica. Esto logra evitar uno de los sesgos que se habían venido repitiendo en estudios anteriores: estos tenían una muestra poco variada en cuanto a etnias, y los resultados por tanto podían explicarse por otros motivos. De hecho, los resultados de este estudio parecen indicar posibles diferencias en cuanto a razas, teniendo la soja un mayor efecto protector en personas de origen asiático. Sin embargo, esas diferencias no son suficientes para confirmarlo, y en general, tampoco se vio que un mayor consumo de soja reduzca la incidencia del cáncer de mama.

Algunos estudios han intentado aclarar las razones por las que unas investigaciones concluyen que la soja protege frente al cáncer de mama y otras lo contrario: el motivo parece ser la edad de la muestra: mientras que, en pacientes jóvenes, mujeres premenopáusicas, el consumo de soja estaría asociado a una menor incidencia del cáncer de mama, en pacientes mayores (mujeres postmenopáusicas), no habría tal asociación (14). Ya en 2006, un estudio *in vitro* (15) iba más allá, demostrando que las isoflavonas podrían actuar como agonistas o como antagonistas del receptor de estrógenos en las células de cáncer de mama, y que esta dualidad dependería del estado hormonal de la mujer, actuando, a efectos prácticos, como antagonista en el caso de mujeres premenopáusicas, pero como agonista en mujeres postmenopáusicas. Esto se debería a las diferentes concentraciones de estrógenos en ambas etapas de la vida: en el ambiente premenopáusico hay gran cantidad de estrógenos circulantes, y aquí las isoflavonas, que tienen actividad estrogénica débil, ac-

tuarían de forma competitiva con los estrógenos, y al tener un efecto estrogénico menor, globalmente se produciría una disminución de los efectos estrogénicos sobre las células de la mama. En cambio, en estado postmenopáusico apenas hay estrógenos circulantes, por lo que las isoflavonas actuarían como un agonista estrogénico (15), con todos los efectos negativos que ello conlleva. Esta información viene sintetizada en la Figura 1, y es sin duda un posible motivo por el que algunos estudios no logran demostrar un efecto protector de la soja.

En un estudio observacional realizado en Shanghái (16) que estudió la relación entre el cáncer de mama y los estilos de vida, teniendo en cuenta diferentes factores causales, se ha visto que el consumo semanal de soja está asociado con un cáncer de mama precoz en mujeres jóvenes, aunque en este mismo estudio se afirma que existen pocos estudios en poblaciones jóvenes y que sería adecuado que se realizarán estudios prospectivos, también menciona que en los metaanálisis de Liu et al. (17). y Woo et al. (18), se ha demostrado que la soja puede actuar como factor protector frente al cáncer de mama. Este estudio también estudia, entre otros factores, la relación entre el empleo de grasa animal para cocinar con el cáncer de mama y ha sido capaz de ver que en mujeres que emplean grasa animal presentan más riesgo de cáncer de mama, al contrario que las mujeres que emplean aceite de soja para cocinar, el cual podría tener efecto protector. El mismo estudio afirma que estos resultados podrían ser útiles para ayudar a las mujeres chinas a elegir un aceite para cocinar.

En cuanto al consumo de leche de soja, se ha visto que la sustitución de leche de vaca por leche de soja reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres americanas (19), aunque en estos estudios no se ha encontrado evidencia de que la soja actuase como factor protector del cáncer de mama, pero sí de que el consumo de leche de vaca fuese un factor de riesgo para el cáncer de mama. Este estudio también habla de los efectos quimiopreventivos que se atribuyen a la soja, dado que estos al tener una estructura similar a los estrógenos, pudiendo actuar como bloqueantes o debilitantes de los estrógenos endógenos, también se le atribuyen efectos antiproliferativos, antiinflamatorios y la capacidad de reparar el ADN. Aunque este estudio no haya encontrado evidencia de que el consumo de soja fuese un factor protector frente al cáncer de mama, debemos tener en cuenta que se ha realizado sobre una población occidental, la cual tiene un menor consumo de soja y de la que se requieren más estudios.

Otros trabajos (20) destacan la importancia de educar a las mujeres en la existencia de distintos factores de

riesgo modificables de cáncer de mama, como la actividad física y el consumo de soja, además se afirma que se deberían identificar estrategias para aumentar el consumo de soja en la población.

La voluntad por parte de la ciencia de buscar una demostración cada vez más empírica y precisa del efecto de la soja sobre la enfermedad ha llevado recientemente a la realización de estudios interesantes (21) que han demostrado de forma precisa la relación entre el consumo de soja y la expresión de ciertos genes y miRNA, de cara a descubrir nuevas vías que justificaran el efecto anticancerígeno del alimento. Para ello, se escogió una muestra con pacientes con cáncer de mama triple negativo, y se estudió la expresión de ciertos miRNA y genes, y relacionándola con el consumo de soja durante el año anterior por parte de la paciente. Se vio que importantes diferencias en la expresión de 14 miRNA y 24 genes entre los pacientes con mayor y menor consumo previo. Este artículo, por tanto, ofrece motivos de peso para confiar en la soja como protectora frente al cáncer de mama, a la vez que ofrece las vías moleculares concretas por las que podría ejercerse este efecto.

Uno de los principales fallos existentes en gran parte de los estudios publicados en esta línea de investigación es el pequeño tamaño de muestra que presentan. Esto puede poner en duda algunos de los resultados obtenidos, a la vez que favorece la aparición de resultados contradictorios, que han impedido hasta ahora una correcta y precisa revisión de la evidencia. Por ello resultan llamativos e importantes los estudios con gran tamaño de muestra, como el publicado recientemente a partir de la cohorte «China Kadoorie Biobank» (6), que contaba con 300 000 sujetos. Este estudio no encontró variación en el riesgo de cáncer de mama entre aquellos que consumían más y los que consumían menor cantidad. En contra de lo que hemos reflejado en el resto de la revisión, tampoco encontraron diferencias entre pre- y posmenopáusicas. Por contra, sí que encuentra asociación entre un mayor consumo de soja y una menor incidencia de cáncer de mama en aquellas mujeres con un índice de masa corporal bajo.

Otros estudios se han centrado en estudiar la relación entre el consumo de soja y la longevidad. En concreto, un reciente metaanálisis (22) concluyó que un mayor consumo de soja está asociado con una mayor longevidad, y en concreto con una menor mortalidad en las pacientes con cáncer de mama.

3. El uso de suplementos de soja y su relación con el cáncer

Aunque se viene alertando sobre los posibles riesgos del consumo de suplementos en población con riesgo de cáncer de mama (23), sus efectos no están

muy claros, y muchos estudios tratan de demostrar la idoneidad o no de su consumo. Aunque se hacen necesarias futuras investigaciones, existen ya estudios que podrían guiarnos en este tema. Un buen ejemplo es el realizado en la cohorte Étude Épidémiologique auprès de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale sobre mujeres mayores de 50 años (24). En él, los resultados dependen del tipo de cáncer al que hagamos referencia: mientras concluye que el consumo habitual de suplementos de soja provoca un menor riesgo de padecer cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos (ER+), ocurre lo contrario con el cáncer de mama con receptores de estrógenos negativos (ER-), sobre todo en pacientes de riesgo.

3.1. Consumo de soja y etnicidad

El hecho de que las mujeres asiáticas consuman más soja hace que nos preguntemos si su menor incidencia de cáncer de mama (1) se debe a motivos genéticos (etnicidad) que causan una mejor acción de la soja. En un estudio (25) se midieron diferentes parámetros (NAF o líquido aspirado del pezón, estrógenos, IGF-1, IGFbp3, marcadores de inflamación como PCR o Proteína C Reactiva e il-6, y densidad mamográfica) en una muestra con 2 grupos de mujeres, a los que se administró 2 raciones diarias de soja. De todos los biomarcadores analizados solamente la IGF-1 e IGFbp-3 variaron significativamente entre población asiática y no asiática con dieta rica en soja. También hubo ligeras variaciones en CRP, NAFr. Sin embargo, estas diferencias no son suficientes para atribuir al genotipo la menor incidencia de la enfermedad en población asiática (etnicidad). Esto parece indicar que más que una diferencia genética, lo que marca la diferencia es un consumo desde la juventud (13).

3.2. El efecto de la reducción de grasas y la suplementación de soja en la circulación de adipocitocinas en mujeres postmenopáusicas

El menor riesgo de padecer cáncer de mama, por efecto de la soja, se ha venido asociando a la disminución de adipocitocinas, entre las que cabe destacar los marcadores de la inflamación TNF- α e IL-6 (26). Para comprobar esta hipótesis se realizó un estudio de 2 meses de duración en mujeres postmenopáusicas sanas y sin estar bajo tratamiento hormonal (10). Se excluyeron aquellas mujeres con dietas especiales, historial de cáncer, diabetes o enfermedad crónica. Se procedió a dividir la muestra en tres grupos y a dar tres tipos de dieta: dieta baja en grasa, dieta rica en soja y una dieta control. Tras ello se analizaron los parámetros TNF- α , IL-6, adiponectina y leptina, pero no se vieron variaciones relevantes en estos parámetros entre los grupos. Sí que se produjo una bajada de peso general. Si bien

hace falta profundizar en este tema, ambos estudios presentan ciertas limitaciones, entre las que encontramos las siguientes: el pequeño tamaño de muestra, la sola medición de parámetros al inicio y al final, poca rigurosidad en la preparación de dietas, o la posibilidad de participantes con ligera inflamación crónica. La conclusión que se saca de este estudio es que la dieta muy baja en grasas y la dieta de suplementos de soja no varían significativamente las adipocitocinas en circulación, chocando con las conclusiones de otras investigaciones (26).

3.3. Intervención con soja en cáncer de mama con MRI y densidad mamográfica

En general se observa una falta de estudios con cáncer de mama que hagan uso de densidad mamográfica o imagen por resonancia magnética (RM). Por ello cobra especial relevancia un estudio (27) de 12 meses de duración, con doble ciego y aleatorizado, con un grupo de pacientes (de 30 a 75 años) con cáncer de mama (previamente tratadas) y otro con pacientes de alto riesgo, a las que se ha dado suplemento de soja o placebo, tomando al inicio y al final mamografía y RM. El objetivo de estas técnicas es obtener el área total de pecho (MA) y el área de densidad mamográfica (MD) en mamografía, y el volumen total de pecho (TBV) y volumen de tejido fibroglandular (FGV) en la RM. Se observaron ligeros descensos en MD% y FGV%, sin embargo, estos no eran suficientes para afirmar que el consumo de suplementos provoque cambios observables en estas técnicas.

4. Relación entre el consumo de soja y los diferentes tipos de cáncer de mama

En la actualidad, los cánceres de mama se clasifican según la expresión de diferentes receptores en la membrana de la célula, los principales receptores que se estudian son el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (EP) y la el receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2, de forma que los cánceres que no expresan ninguno de estos tres receptores se conocen como triples negativos. Esta clasificación tiene importancia para determinar el tratamiento del cáncer e importancia pronóstica (28).

Como ya mencionamos anteriormente, un estudio (24) realizado en mujeres mayores de 50 años estudió el uso de suplementos de soja y su relación con el cáncer de mama, demostrando que estos disminuían el riesgo de cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos (ER+), pero aumentaban la incidencia de cáncer de mama negativo para receptores de estrógenos (ER-), aunque en este último caso, se encontró un aumento de la prevalencia de cáncer de mama ER- en mujeres que ya presentaban una historia familiar de cáncer de mama en

parientes de primer grado.

Otros estudios, en cambio, destacan el efecto protector de la soja frente al cáncer de mama por mecanismos distintos a los anteriores, como es el estudio de Guo et al. (21) ya mencionado anteriormente, en el que se detalla el efecto protector de la soja sobre el cáncer de mama triple negativo, el cual carece de expresión de receptores hormonales y el efecto protector se llevaría a cabo por el mecanismo de microRNA ya descrito anteriormente.

Por último, un estudio observacional realizado en Shangái (29) encuentra una disminución global del riesgo de cáncer de mama, encontrándose una mayor evidencia del efecto protector de la soja en mujeres premenopáusicas. En dicho estudio se clasificó a los cánceres según su expresión de receptores hormonales ER y EP y por la expresión de HER2, encontrándose que el consumo de soja puede actuar como factor protector frente a cánceres de mama positivos para receptores hormonales EP y ER, pero no para cánceres de mama positivos para HER2.

5. Conclusiones

Al margen de una evidente necesidad de futuros estudios, parece que un consumo de soja en la etapa premenopáusica, de forma habitual y continua, puede ser un factor protector frente al cáncer de mama, debido a su efecto antiestrogénico neto, además de por mecanismos relacionados con la expresión de miRNA, de forma, que podría tener efecto protector frente a cánceres de mama positivos para receptores de estrógenos y progesterona y para cánceres de mama triples negativos. Por otro lado, el consumo de suplementos de soja en mujeres postmenopáusicas o en pacientes de riesgo podría tener efectos nulos o incluso perjudiciales, debido a su efecto proestrogénico neto, estando en entredicho la seguridad de su uso. Está por ver la dependencia de la etnia en el efecto antiestrogénico de la soja, así como profundizar en otros posibles efectos beneficiosos como la reducción de adipocitocinas.

Declaraciones

Agradecimientos

Este trabajo forma parte del Proyecto de Innovación Docente coordinado entre la Facultad de Medicina y la Facultad de Traducción e Interpretación de la Universidad de Granada (UGR), bajo el marco del Plan FIDO 2018-2020 de la UGR (código 563).

Consideraciones éticas

Este estudio no requirió la aprobación de ningún comité ético.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no presentar ningún tipo de conflicto de interés.

Financiación

No se ha recibido ningún tipo de financiación para la producción de este artículo.

Bibliografía

- Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (WHO); 2018 [citado: 3 marzo 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- Gandini S.; Merzenich H.; Robertson C.; Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: The role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur. J. Cancer* 2000, 36, 636-646.
- Pabich M, Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients*. 2019 ;11(7).
- Magee PJ, McGlynn H, Rowland IR. Differential effects of isoflavones and lignans on invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells in vitro. *Cancer Lett.* 2004;208(1):35-41.
- Zaheer K, Humayoun Akhtar M. An updated review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 ;57(6):1280-1293.
- Wei Y, Lv J, Guo Y, Bian Z, Gao M, Du H, Yang L, Chen Y, Zhang X, Wang T, Chen, J, Chen Z, Yu C, Huo D, Li L; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Soy intake and breast cancer risk: a prospective study of 300,000 Chinese women and a dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2019. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31754945.
- Shike M, Doane AS, Russo L, Cabal R, Reis-Filho JS, Gerald W, Cody H, Khanin R, Bromberg J, Norton L. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9).
- Möller FJ, Pemp D, Soukup ST, Wende K, Zhang X, Zierau O, Muders MH, Bosland MC, Kulling SE, Lehmann L, Vollmer G. Soy isoflavone exposure through all life stages accelerates 17 β -estradiol-induced mammary tumor onset and growth, yet reduces tumor burden, in ACI rats. *Arch Toxicol.* 2016;90(8):1907-16.
- IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (World Health Organization); c2020. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans; 2019 [citado: 25 marzo 2020] disponible en: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf
- Braakhuis AJ, Campion P, Bishop KS. Reducing Breast Cancer Recurrence: The Role of Dietary Polyphenolics. *Nutrients.* 2016;8(9).
- Malini Nadadur, Frank Z. Stanczyk, Chiu-Chen Tseng, Lila Kim & Anna H. Wu (2016) The Effect of Reduced Dietary Fat and Soy Supplementation on Circulating Adipocytokines in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled 2-Month Trial, *Nutrition and Cancer*, 68:4, 554-559.
- Morimoto Y, Maskarinec G, Park SY, Ettienne R, Matsuno RK, Long C, Steffen AD, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L, Wilkens LR. Dietary isoflavone intake is not statistically significantly associated with breast cancer risk in the Multiethnic Cohort. *Br J Nutr.* 2014;112(6):976-83.
- Messina MJ, Persky V, Setchell 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.
- Hidaka BH, Carlson SE, Kimler BF, Fabian CJ. Dietary Associations with a Breast Cancer Risk Biomarker Depend on Menopause Status. *Nutr Cancer.* 2016;68(7):1115-22.
- Hwang CS, Kwak HS, Lim HJ, Lee SH, Kang YS, Choe TB, Hur HG, Han KO. Isoflavone metabolites and their in vitro dual functions: they can act as an estrogenic agonist or antagonist depending on the estrogen concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;101(4-5):246-53.
- Li Ping RN, Huang Jialing RN, Wu Huina RN, Fu Cuixia RN, Li Yun RN, Qiu Jiajia MSN. Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer. *Medicine*: 2016; 9(50)-5529
- Liu D, Chen L, Zhang YN, et al. System evaluation on intake of soybean products and the risk of breast cancer. *J Mod Oncol* 2012;20:290-2
- Woo HD, Park S, Oh K, Kim HJ, Shin HR, Moon HK et al. Diet and cancer risk in the Korean population: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:8509-19
- Gary E Fraser, Karen Jaceldo-Siegl, Michael Orlich, Andrew Mashchak, Rawiwan Sirirat, Synnove Knutsen. *International Journal of Epidemiology.* 2020.
- Tan M-M, Ho W-K, Yoon S-Y, Mariapun S, Hasan SN, Lee DS-C, et al. (2018) A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. *PLoS ONE* 13(9): e0203469
- Guo X, Cai Q, Bao P, Wu J, Wen W, Ye F, Zheng W, Zheng Y, Shu XO. Long-term soy consumption and tumor tissue MicroRNA and gene expression in triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2016; 122(16):2544-51.
- Nachvak SM, Moradi S, Anjom-Shoae J, Rahmani J, Nasiri M, Maleki V, Sadeghi O. Soy, Soy Isoflavones, and Protein Intake in Relation to Mortality from All Causes, Cancers, and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Acad Nutr Diet.* 2019;119(9):1483-1500.e17.
- Enderlin CA, Coleman EA, Stewart CB, Hakkak R. Dietary soy intake and breast cancer risk. *Oncol Nurs Forum.* 2009; 36(5):531-9.
- Touillaud M, Gelot A, Mesrine S, Bennetau-Pelissero C, Clavel-Chapelon F, Arveux P, Bonnet F, Gunter M, Boutron-Ruault MC, Fournier A. Use of dietary supplements containing soy isoflavones and breast cancer risk among women aged >50 y: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(3):597-605.
- Gertraud Maskarinec, Dan Ju, Yukiko Morimoto, Adrian A. Franke, and Frank Z. Stanczyk. Soy Food Intake and Biomarkers of Breast Cancer Risk: Possible Difference in Asian Women? *Nutr Cancer.* 2017; 69(1): 146-153.
- Wu SH, Shu XO, Chow WH, Xiang YB, Zhang X, et al.: Soy food intake and circulating levels of inflammatory markers in Chinese women. *J Acad Nutr Diet* 112, 996- 1004, 1004 e1-4, 2012.
- Anna H. Wu, Darcy Spicer, Agustin Garcia, Chiu-Chen Tseng, Linda Hovanessian-Larsen, Pulin Sheth, Sue Ellen Martin, Debra Hawes, Christy Russell, Heather McDonald, Debu Tripathy, Min-Ying Su, Giske Ursin, and Malcolm C. Pike. 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): 942-951.
- American Cancer Society: Estado del receptor hormonal del cáncer de seno. Atlanta [citado: 24 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/>
- Michelle L. Baglia, Wei Zheng, Honglan Li, Gong Yang, Jing Gao, Yu Tang Gao et al. The association of soy food consumption with the risk of subtype of breast cancers defined by hormone receptor and HER2 status. *Int. J. Cancer.* 2016; 139 (4): 742-748.

Anexo I: Figuras

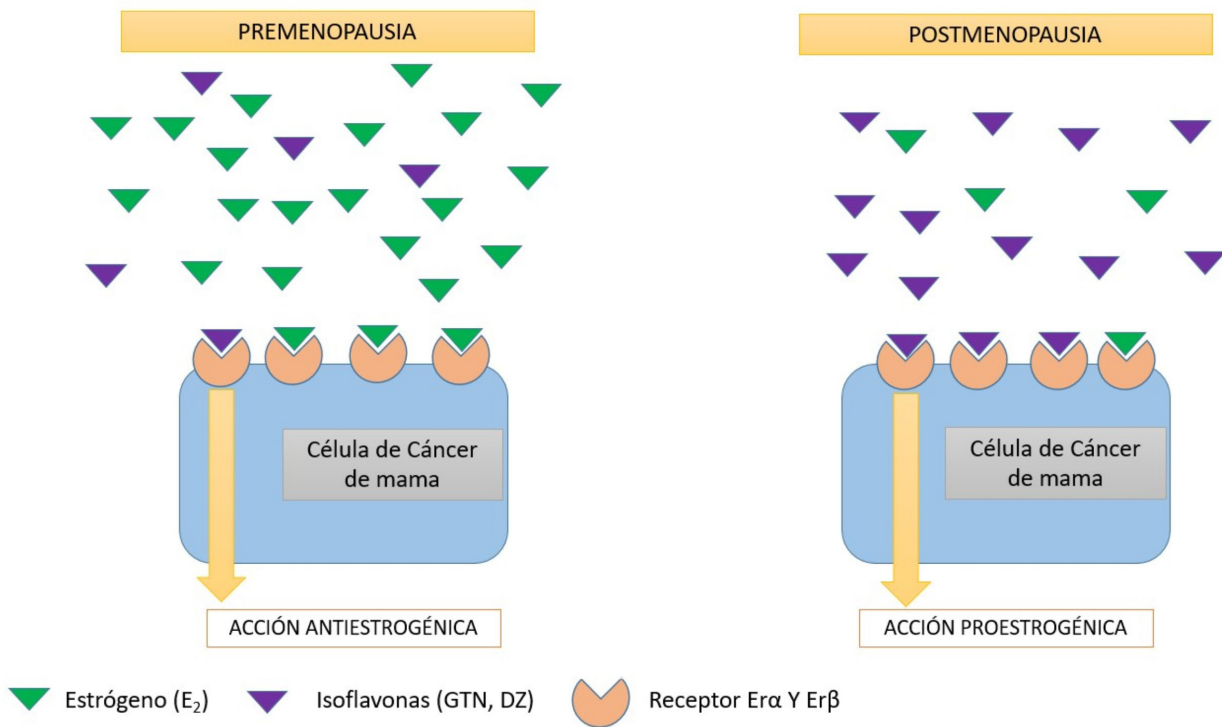


Figura 1. Dualidad de la actividad estrogénica de las isoflavonas en función del estado estrogénico de la paciente. Elaboración propia a partir de la información recogida en (15).