



PARANINFO DIGITAL

MONOGRÁFICOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

ISSN: 1988-3439 - AÑO IX – N. 22 – 2015

Disponible en: <http://www.index-f.com/para/n22/180.php>

PARANINFO DIGITAL es una publicación periódica que difunde materiales que han sido presentados con anterioridad en reuniones y congresos con el objeto de contribuir a su rápida difusión entre la comunidad científica, mientras adoptan una forma de publicación permanente.

Este trabajo es reproducido tal y como lo aportaron los autores al tiempo de presentarlo como COMUNICACIÓN DIGITAL en **FORO I+E "Impacto social del conocimiento" - II Reunión Internacional de Investigación y Educación Superior en Enfermería – II Encuentro de Investigación de Estudiantes de Enfermería y Ciencias de la Salud**, reunión celebrada del 12 al 13 de noviembre de 2015 en Granada, España. En su versión definitiva, es posible que este trabajo pueda aparecer publicado en ésta u otra revista científica.

Título **Relación entre las isoflavonas y el Cáncer de mama**

Autores Tania Palencias Hornedal,¹ Inmaculada González Morales,²
Casilda Antonia Martínez Fernández³

Centro/institución (1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. (2) Hospital
Universitario Son Llatzer. (3) Hospital Torrecárdenas

Ciudad/país (1) Santander, España. (2) Palma de Mallorca, España. (3) Almería,
España

Dirección e-mail Lalegion1920@hotmail.com

RESUMEN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en la mujer y aunque presenta una supervivencia relativamente buena, es un problema de salud que conlleva una elevada morbilidad. Las isoflavonas son los flavonoides que más se ha estudiado su empleo para fines terapéuticos. Debido a que el uso de alimentos de soja y suplementos de isoflavonas está aumentando, es importante conocer desde una perspectiva de salud pública el impacto de estos productos sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo y sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama. En consecuencia, en los últimos años, debido a los efectos similares al estrógeno de las isoflavonas hay una preocupación creciente de que los alimentos de soja puedan estar contraindicados para las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama y pacientes con cáncer de mama con tumores sensibles al estrógeno. Los objetivos de este estudio serán ampliar el conocimiento sobre las isoflavonas de soja y su papel en la prevención del cáncer de mama.

TEXTO DE LA COMUNICACIÓN

1. Introducción

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células. Lo que confiere la característica de malignidad a esta proliferación celular es su capacidad para invadir órganos y tejidos y diseminarse a distancia.

Entre los diferentes factores que pueden desencadenar la transformación tumoral de una célula se encuentran los factores genéticos de un individuo y varias categorías de agentes externos, como los carcinógenos físicos (luz UV, radiación ionizante), químicos (tabaco) y biológicos (infecciones causadas por distintos patógenos como virus y bacterias)⁽¹⁾. El envejecimiento es otro factor fundamental en el desarrollo del cáncer⁽¹⁾

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. En 2007, se registraron 7,9 millones de muertes a causa de esta enfermedad, lo que supone un 13% de las defunciones mundiales y para el año 2030 se estima que se alcanzarán los 12 millones de casos. Los principales tipos de cáncer que contribuyen a la mortalidad anual por esta enfermedad son el cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon y mama.

Todos estos datos ponen en escena un panorama preocupante que debe ser estudiado por parte de la comunidad científica, dando importancia a todos aquellos factores de riesgo y de protección relacionados con la enfermedad.

La incidencia global del cáncer en España en el año 2015, excluyéndose los casos de cáncer de piel no melanoma, puede verse en la tabla 1. Los datos han sido calculados a partir del proyecto GLOBOCAN 2002, de la International Agency for Research on Cancer (IARC). Se han calculado los datos de incidencia previstos para 2015, atendiendo al crecimiento de la población en España que según las previsiones del INE se calcula que en el año 2015 la población española será de 48.021.707 personas (23.686.098 hombres y 24.335.609 mujeres).

La incidencia global prevista de cáncer para la población española en el año 2015 es de 222.069 personas (136.961 varones y 85.108 mujeres), siendo el tipo más frecuente el cáncer colorrectal, por delante, en términos globales, del cáncer de pulmón y el cáncer de mama.

1.2. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en la mujer, le siguen el de colon, pulmón, útero y ovarios. Es el cáncer más temido debido a su elevada frecuencia, la incidencia está creciendo ya que 1 de cada 9 mujeres desarrolla un cáncer de mama a lo largo de su vida, y porque todavía la comunidad científica no sabe cómo prevenirlo y el tratamiento, a menudo, incluye la pérdida de un pecho.

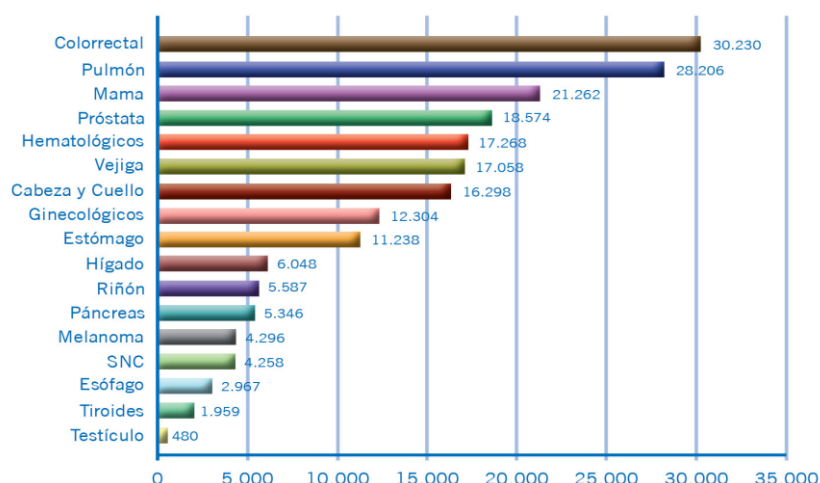
La mamografía es la técnica más precisa para detectar el cáncer de mama en estadio precoz, nos ayuda a definir ciertos trastornos benignos y es la clave para disminuir la mortalidad por cáncer de mama. Es el único método capaz de detectar microcalcificaciones o asimetrías en las mamas que puedan relacionarse con lesiones malignas⁽¹⁾.

La Sociedad Americana del Cáncer, la Asociación Médica Americana y el Colegio Americano de Radiólogos, aconsejan la realización de la primera mamografía a los 35 años de edad; entre los 40 y 50 años, una mamografía cada 1-3 años; después de los 50 años, anualmente.

La incidencia global del cáncer en España en el año 2015, excluyéndose los casos de cáncer de piel no melanoma (*Tabla 1*). Los datos han sido calculados a partir del proyecto GLOBOCAN 2002, de la International Agency for Research on Cancer (IARC). Se han calculado los datos de incidencia previstos para 2015, atendiendo al crecimiento de la población en España que según las previsiones del INE se calcula que en el año 2015 la población española será de 48.021.707 personas (23.686.098 hombres y 24.335.609 mujeres).

La incidencia global prevista de cáncer para la población española en el año 2015 es de 222.069 personas (136.961 varones y 85.108 mujeres), siendo el tipo más frecuente el cáncer colorrectal, por delante, en términos globales, del cáncer de pulmón y el cáncer de mama.

Tabla 1: Incidencia de cáncer en España por tipo de tumor (estimado para el 2015) ⁽²⁾

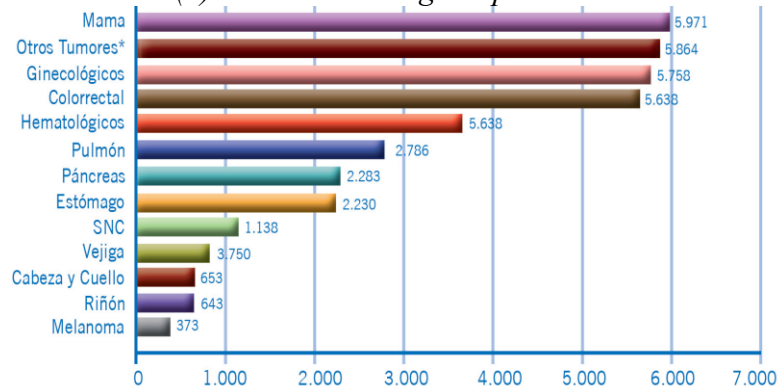


El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre la población femenina. Sus tasas de incidencia, ajustadas por población mundial, aún siendo bajas en comparación a otros países europeos, oscilan entre 36,9 por 100.000 habitantes (registro de Granada) y 69,7 (registro de Pamplona)⁽³⁾. Estas tasas se incrementan a partir de los 40 años y son muy importantes a partir de los 50 años.

El cáncer de mama es la primera causa de muerte entre las mujeres (*Tabla 2*). En el año 1996, la tasa bruta de mortalidad fue de 29,85 por 100.000 mujeres (6.026 defunciones), lo que representa alrededor de un 20% del total de muertes por cáncer. Comparando con otros países, la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama ocupan una posición baja⁽⁴⁾.

El cáncer de mama, aunque presenta una supervivencia relativamente buena, es un problema de salud que conlleva una elevada morbilidad y la radioterapia y la quimioterapia ocasionan generalmente numerosos trastornos físicos y/o psicológicos adicionales⁽⁵⁾.

Tabla (2) : Mortalidad según tipo de tumor ⁽⁶⁾



Desde un punto de vista de prevención primaria, el cáncer de mama se ha relacionado con factores de riesgo poco modificables: sexo y edad, edad de la menarquia, edad al nacer el primer hijo y de la menopausia e historia familiar. Un 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios y los genes identificados, el *BCRA1* (en el cromosoma 17q21) y el *BCRA2* (en el cromosoma 13q12), están presentes en un 0,3% de la población.

Diversos estudios científicos demuestran que el cribado poblacional del cáncer de mama es actualmente la mejor estrategia para su control. La evidencia del beneficio del cribado del cáncer de mama está avalada con más de 30 años de investigación. En los últimos años muchos países han dirigido las diversas recomendaciones de sus sociedades científicas, planes de salud y programas, al cáncer de mama y se comienza disponer de algunos resultados. En el Reino Unido y Estados Unidos las tasas de mortalidad por cáncer de mama empiezan a disminuir⁽⁷⁾. Según Blanks *et al* (2000),⁽⁸⁾, esta reducción no sólo se explica por el cribado del cáncer de mama, sino también por las mejoras en el tratamiento, sobre todo debido al papel del tamoxifeno, y la organización de servicios sanitarios que diagnostican y tratan a las mujeres con cáncer de mama.

En España, la mayoría de comunidades autónomas están desarrollando programas de cribado de cáncer de mama. Aunque muchos de estos programas sólo se han implantado en determinados distritos de atención primaria o áreas de salud.

1.3. Isoflavonas

Las isoflavonas son los flavonoides que más se ha estudiado su empleo para fines terapéuticos. Las isoflavonas han sido objeto de estudio desde principios del siglo XX. El consumo de isoflavonas de soja en mujeres con cáncer de mama ha sido estudiado por la comunidad científica y los resultados hasta la fecha son bastante contradictorios. Muchos de los estudios han sido realizados en países asiáticos debido al alto consumo de soja que hay en estos países.

Debido a que el uso de alimentos de soja y suplementos de isoflavonas está aumentando⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾, es importante conocer desde una perspectiva de salud pública el impacto de estos productos sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo y sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama. El papel de las isoflavonas en el cáncer de mama se ha convertido en polémica porque, en contraposición a los posibles efectos beneficiosos, algunos datos de estudios *in vitro* y en animales sugieren que las isoflavonas, especialmente la genisteína, pueden estimular el crecimiento de los tumores sensibles a estrógenos.

En consecuencia, en los últimos años, debido a los efectos similares al estrógeno de las isoflavonas hay una preocupación creciente de que los alimentos de soja puedan

estar contraindicados para las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama y pacientes con cáncer de mama con tumores sensibles al estrógeno⁽¹¹⁾. Aproximadamente dos tercios de las mujeres con cáncer de mama después de la menopausia se encuentran en esta categoría.

2. Objetivos

- Ampliar el conocimiento sobre las isoflavonas de soja y su papel en la prevención del cáncer de mama.
- Ampliar conocimientos sobre el cáncer de mama; su importancia y situación en España.
- Evaluar los resultados que se han obtenido en estudios a cerca de la posible utilización de las isoflavonas de soja en la prevención del cáncer de mama y en su posterior recurrencia.

3. Metodología

Primeramente, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de numerosos artículos científicos. La mayoría de los artículos seleccionados provienen de la base de datos Pubmed , aunque algunos también han sido obtenidos de CuidenPlus, Dialnet o Scopus. De esta forma, se pudo comprobar que es un tema de actualidad, del que se han hecho bastantes estudios, lo que demuestra que cada vez se tiene más en cuenta la alimentación y su empleo como terapia. También, se han consultado algunas páginas web españolas y extranjeras de referencia frente al cáncer como es la de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) o la Asociación Americana del Cáncer.

Usando como palabras clave: Isoflavonas, Cáncer de mama, soja, prevención.

Se incluyeron los artículos que estaban directamente relacionados con las isoflavonas y su relación con las neoplasias. Se excluyeron el resto de artículos que no hacían referencia a las isoflavonas.

4. Resultados

En el año 2002, Xinmei Kang *et al* ⁽¹²⁾ realizaron un estudio para examinar la asociación entre el consumo de isoflavonas de soja de la dieta (15-42 mg/día), el cáncer de mama y muerte en pacientes que se sometieron a intervención quirúrgica por dicha enfermedad. El estudio se realizó con mujeres con cáncer de mama temprano o local avanzado que estaban recibiendo tratamiento endocrino coadyuvante después de la intervención quirúrgica. Las conclusiones del estudio determinaron que, en mujeres premenopausicas, no existía ningún tipo de relación entre el consumo de isoflavonas de soja y la recurrencia o muerte y que dicha asociación tampoco cambió al variar la edad de diagnóstico, estado del receptor hormonal o tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, entre mujeres postmenopausicas, se observó una asociación inversa entre el consumo de isoflavonas de soja y la recurrencia de cáncer de mama.

En otra investigación llevada a cabo por Helferich *et al* (2001)⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾, se demostró que la genisteína dietética⁽¹⁵⁾ y genistina⁽¹⁶⁾ estimulan el crecimiento de tumores mamarios estrógeno-sensibles en roedores, lo que planteó por primera vez la preocupación de que las isoflavonas podrían estar contraindicadas para los pacientes con cáncer de mama. Además, se observó, que la genisteína dietética podría influir negativamente en la capacidad del tamoxifeno para inhibir el crecimiento del tumor⁽¹⁷⁾.

Estos datos indican que la genisteína puede actuar como un agonista de ER y estimular el crecimiento tumoral estrógeno dependiente in vivo.

Lilian Thompsom *et al* (2006) ⁽¹⁸⁾, en un modelo similar al utilizado por el grupo de Helferich *et al.*, concluyó que, inicialmente el aumento o disminución del tumor no se veía afectado por el tipo de dieta (rica o no en proteína de soja), pero que después de 10-12 semanas aquellas dietas ricas en proteína de soja estimulaban un nuevo crecimiento del tumor. En contraste, la linaza, una rica fuente de lignanos, que al igual que las isoflavonas también son compuestos difenólicos clasificados como fitoestrógenos, no alteraba el crecimiento del tumor en comparación con la dieta control. Por otra parte, la adición de linaza a la dieta que contiene proteína de soja rica en isoflavonas de soja causó la regresión del tumor que era similar a la regresión que se produjo en respuesta a la dieta control. La adición de linaza causó una disminución en la proliferación de células tumorales y un aumento en la apoptosis de células tumorales.

El problema de muchos de estos estudios radica en que son realizados en ratones y estos, a diferencia de las mujeres, no producen suficiente estrógeno endógeno para promover o incluso mantener los tumores. Además las altas dosis orales de isoflavonas que se les dan a estos animales podrían diferir de la realidad respecto al consumo en humanos. Los estudios en ratones que utilizan dosis múltiples de tratamiento sugieren que la adición de 200 a 500 ppm de isoflavonas en la dieta producen unas concentraciones séricas en los roedores que se encuentran dentro del rango observado en los seres humanos que consumen alimentos de soja o utilizan suplementos de isoflavonas, mientras que las dosis de aproximadamente 1000 ppm resultaban concentraciones excesivas de isoflavonas⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ las concentraciones séricas de isoflavonoides difieren entre los roedores y seres humanos debido a que las bacterias intestinales de roedores convierten de manera efectiva la daidzeína al equol metabolito, mientras que sólo el 30% -50% de los seres humanos tienen bacterias con esta capacidad metabólica⁽²²⁾⁽²³⁾ ello muchos de estos resultados podrían estar sesgados.

Varios investigadores han examinado el impacto de cualquiera de los alimentos de soja o las isoflavonas en la densidad del tejido mamario⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾ mediante estudios epidemiológicos⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾. Entre ellos Gertraud Maskarinec *et al* (2003-2004)⁽³⁰⁾⁽³¹⁾, realizó tres estudios de intervención:

- Un estudio de 1 año en el que examinó el impacto de los suplementos de isoflavonas derivados del trébol rojo en la densidad mamográfica en las mujeres posmenopáusicas⁽³²⁾.
- Un estudio de 1 año en que las mujeres premenopáusicas se les dio 100 mg / día de isoflavonas de soja en forma de suplemento⁽²⁶⁾ ⁽³¹⁾.
- Un estudio de 2 años en el que las mujeres premenopáusicas consumieron dos porciones de alimentos de soja por día, que proporcionan aproximadamente 50 mg de isoflavonas⁽²⁵⁾ ⁽³³⁾.

Maskarinec llegó a la conclusión de que no hay un efecto en la densidad de la mama en mujeres premenopausicas por el consumo de isoflavonas durante un período de 1-2 años. No hay estudios publicados que hayan examinado el impacto de las isoflavonas de la soja en la densidad del tejido mamario, lo cual se considera un marcador de riesgo de cáncer de mama.

En mujeres posmenopáusicas, sin embargo, las isoflavonas de trébol rojo, que conducen a la concentración de isoflavonas en sangre similares a los logrados con la ingestión de alimentos de soja, no tuvieron ningún resultado⁽³²⁾ ⁽³⁴⁾. Como podemos observar, los estudios hasta la fecha sobre el daño o beneficio del consumo de las isoflavonas y la prevención del cáncer son bastante contradictorios⁽³⁵⁾.

De todos estos estudios podemos concluir que ni los datos existentes en animales ni en humanos permiten obtener conclusiones definitivas sobre el efecto de los alimentos de soja o las isoflavonas sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo. En definitiva tampoco se puede afirmar con seguridad que los alimentos de soja afecten negativamente a los pacientes con cáncer de mama. Para afirmarlo se necesitaría la realización de un ensayo de intervención a largo plazo en el que la recurrencia del tumor o la supervivencia sean los puntos finales. Sin embargo, la realización de estudios de este tipo son costosos y plantean cuestiones éticas.

La evaluación del impacto potencial de los alimentos de soja en el riesgo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo es posible mediante el examen de los marcadores de riesgo de cáncer (por ejemplo, la proliferación celular, la apoptosis, etc.), utilizando muestras de tejido mamario obtenidas a través de RPFNA o biopsias guiadas por ecografía. Este tipo de investigación es una necesidad urgente y debe ser diseñado para determinar su seguridad y eficacia.

5. Conclusiones

- ✓ El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte femenina.
- ✓ Existen una serie de factores dietéticos que se han relacionado con el cáncer de mama entre los que se encuentran: el consumo de soja.
- ✓ Según los estudios consultados, respecto al consumo de soja ni los datos existentes en animales ni en humanos permiten sacar conclusiones definitivas sobre el efecto de los alimentos de soja o las isoflavonas sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo.

En general, para prevenir el cáncer desde una perspectiva individual debemos evitar en la medida de lo posible los factores de riesgo: tabaco, alcohol, radiaciones, agentes infecciosos. Desde una perspectiva global se están tomando intervenciones preventivas por parte de las autoridades.

Bibliografía

1. Lemaitre George, Finnegan Jannet A. "Enfermería quirúrgica" Cuarta edición. México D.F. 1984.
2. GLOBOCAN 2002, de la Agencia Internacional del Cáncer (IARC) <http://www.dep-iarc.fr>. Datos extrapolados para la población estimada para 2015 en España por el INE (a). 2002.
3. Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugazal et al. Cancer incidence and mortality in Spain. Patterns and trends. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000. IARC Technical Report 36.
4. EUKAN 1996. Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>. 1996.
5. Bonfill X, Marzo MM, Medina C, Roura P, Rué M. L'efectivitat del càncer de mama en el nostre entorn. Gac Sanit 1992; 1992; 30: 128-144.
6. Datos del Centro de Epidemiología del Instituto Carlos III, que provienen de los certificados de defunción. <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia>
7. Globocan 2000. <http://www-dep.iarc.fr/resour/software/globo2000sof.htm>. 2000.
8. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-1998: comparison of observed with predicted mortality. BMJ 2000; 321: 665-669.

9. Atmaca A, Kleerekoper M, Bayraktar M, et al. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2008;15:748-757.
10. Cassidy A, Hooper L. Phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Br Menopause Soc* 2006; 12:49-56.
11. Setchell KD. Soy isoflavones —benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators (SERMs). *J Am Coll Nutr* 2001; 20(Suppl):354S-362S.
12. Xinmei Kang, Qingyuan Zhang, Shuhuai Wang, Xu Huang, Shi Jin. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ* 2010; 182(17):1857-1862.
13. 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 : 5045 – 50.
14. 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 : 1649 – 57.
15. 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 : 3833 – 8.
16. Allred CD, Ju YH, Allred KF, Chang J, Helferich WG. Dietary genistein stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein. *Carcinogenesis* 2001 ; 22 : 1667 – 73.
17. 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 : 2474 – 7.
18. Saarinen NM, Power K, Chen J, Thompson LU. Flaxseed attenuates the tumor growth stimulating effect of soy protein in ovariectomized athymic mice with MCF-7 human breast cancer xenografts. *Int J Cancer* 2006 ;119 : 925 – 31.
19. 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 : 856 – 63.
20. Fritz WA, Coward L, Wang J, Lamartiniere CA. Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Carcinogenesis* 1998 ;19 : 2151 – 8.
21. Lamartiniere CA, Wang J, Smith-Johnson M, Eltoum IE. Daidzein: bioavailability, potential for reproductive toxicity, and breast cancer chemoprevention in female rats. *Toxicol Sci* 2002 ; 65 : 228 – 38.
22. Gu L, House SE, Prior RL, Fang N, Ronis MJ, Clarkson TB, et al. Metabolic phenotype of isoflavones differ among female rats, pigs, monkeys, and women. *J Nutr* 2006 ; 136 : 1215 – 21.
23. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol — a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 2002 ; 132 : 3577 – 84.
24. 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. *Breast Cancer Res* 2004 ;6 : R170 – 9.
25. Maskarinec G, Takata Y, Franke AA, Williams AE, Murphy SP. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. *J Nutr* 2004 ; 134 : 3089 – 94.
26. Maskarinec G, Williams AE, Inouye JS, Stanczyk FZ, Franke AA. A randomized

- isoflavone intervention among premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 ; 11 : 195 – 201
27. Maskarinec G, Robbins C, Riola B, Kane-Sample L, Franke AA, Murphy S. Three measures show high compliance in a soy intervention among premenopausal women. *J Am Diet Assoc* 2003 ; 103 : 861 – 6.
28. Maskarinec G, Meng L. An investigation of soy intake and mammographic characteristics in Hawaii. *Breast Cancer Res* 2001 ; 3 : 134 – 41.
29. Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Wilkens LR, Kolonel LN. Mammographic density and breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2005 ; 162 : 743 – 52.
30. 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;13:1736 – 44.
31. Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a oneyear isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003 ; 12 : 165 – 9.
32. 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. *Breast Cancer Res* 2004;6:R170– 9.
33. Maskarinec G, Robbins C, Riola B, Kane-Sample L, Franke AA, Murphy S. Three measures show high compliance in a soy intervention among premenopausal women. *J Am Diet Assoc* 2003 ; 103 : 861 – 6.
34. Beck V, Rohr U, Jungbauer A. Phytoestrogens derived from red clover: an alternative to estrogen replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005 ; 94 : 499 – 518.
35. Warren R. Hormones and mammographic breast density. *Maturitas* 2004 ; 49 : 67 – 78.