

## Fitoöstrojenler ve Meme Kanseri İlişkisi: Sistemik Derleme

### Phytoestrogens and Breast Cancer Relationship: Systematic Review

<sup>ID</sup> Dilan AŞKIN ÖZEK<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Songül ÜNÜVAR<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Fırat Üniversitesi Kovancılar Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Elazığ, TÜRKİYE

<sup>b</sup>İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, TÜRKİYE

**ÖZET** Meme kanseri (MK), dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerin 2. nedenidir. Yüksek düzeylerde östrojen ve türevlerine maruz kalmak, MK'nin gelişmesine neden olan ana etkenlerden biridir. MK tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçlarına bağlı gözlenen yan etkiler, ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve hastalığın nüks etmesi gibi faktörler tedavi etkinliğini kısıtlamaktadır. Özellikle Evre 4, metastatik MK ile ilgili aydınlatılmamış pek çok nokta bulunmaktadır. Bu nedenle MK'nin önlenmesi ve tedavisiyle ilgili yeni yaklaşımların araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Fitoöstrojenler, bitkilerden elde edilen ikincil metabolitler olarak kabul edilen polifenolik veya steroid olmayan bileşiklerdir. Bu bileşikler, östrojen ve türevlerine yapısal ve işlevsel olarak benzemektedirler. Fitoöstrojenler, postmenapoz döneminde osteoporoz, sıcak basması ve terleme gibi şikâyetleri hafifletmek amacıyla kullanılmaktadırlar. Ancak fitoöstrojenlerin neden olduğu östrojen benzeri istenmeyen etkilerinden kaçınmak için fitoöstrojenlerin etkilerini ve doğru kullanımını anlamak oldukça önemlidir. Bu derlemede, MK ile en yaygın kullanılan fitoöstrojenler arasındaki ilişkinin kanserli hücre hatları, hayvan deneyleri ve insan çalışmalarlarıyla değerlendirildiği literatürlere yer verilmiştir.

**ABSTRACT** Breast cancer (BC) is the most common type of cancer in women worldwide and is the second cause of cancer-related deaths. Exposure to high levels of estrogen and its derivatives is one of the main factors leading to the development of BC. Factors such as side effects due to chemotherapy drugs used in the treatment of BC, development of resistance to drugs and relapse of the disease limit the effectiveness of the treatment. There are many unexplained points about metastatic BC, especially in the Stage 4. For this reason, there is a need to investigate new approaches regarding the prevention and treatment of BC. Phytoestrogens are polyphenolic or non-steroidal compounds that are considered secondary metabolites derived from plants. These compounds are structurally and functionally similar to estrogen and its derivatives. Phytoestrogens are used to alleviate complaints such as osteoporosis, hot flashes and sweating in the postmenopausal period. However, in order to avoid estrogen-like undesirable effects caused by of phytoestrogens, it is essential to understand the effects and correct use of phytoestrogens. This review includes literature evaluating the relationship between BC and the most commonly used phytoestrogens with cancer cell lines, animal experiments and human studies.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri; fitoöstrojenler; östrojen; genistein; resveratrol

**Keywords:** Breast cancer; phytoestrogens; estrogen; genistein; resveratrol

## MEME KANSERİ

Kanser, neoplastik dönüşümlere veya anormal hücre büyümesine yol açan belirli genlerin uygunsuz aktivasyonuna veya inaktivasyonuna neden olan, çevresel faktörlerin yol açtığı kolektif genetik ve genetik olmayan değişiklikler tarafından tetiklenen bir süreçtir.<sup>1</sup> İlerleyen zamanla beraber kanser hücrelerinde meydana gelen genetik mutasyonlar, hücre büyümesi

üzerindeki tipik kontrolü ortadan kaldırır. Kanser hücreleri, bölünmeye ve çoğalmaya devam ederek tümör oluşumuna neden olurlar.<sup>2</sup> Çoğalan kanser hücreleri çevre dokuları işgal ederek, lenf/kan yoluyla uzak organlara yayılmaktadırlar.<sup>3</sup> Kanser, birincil kanserin nerede büyüdüğüne ve tümör tipine göre sınıflandırılır. Akciğer, meme, kalın bağırsak, mide, karaciğer ve rahim ağzı kanseri dünya çapında teşhis edilen en yaygın kanser türleridir.<sup>3</sup>

**Correspondence:** Dilan AŞKIN ÖZEK

Fırat Üniversitesi Kovancılar Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Elazığ, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** daskin@firat.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 12 Apr 2021

**Received in revised form:** 22 Jun 2021

**Accepted:** 19 Aug 2021

**Available online:** 25 Aug 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Meme kanseri (MK), meme hücrelerinde sürekli bir büyüme ve kontrolsüz hücre çoğalmasıyla meydana gelmektedir. Anormal hücreler kümelenerek, tümör oluşumuna yol açarlar. MK, memenin glandüler dokusundaki kanalların (%85) veya lobüllerinin (%15) epitel hücrelerinde ortaya çıkar. Başlangıçta kanserli hücreler, yayılma (metastaz) için minimum potansiyele sahip olduğundan kanal veya lobül (in situ) ile sınırlıdır. Zamanla bu in situ (Evre 0) kanserler ilerleyebilir ve çevreleyen meme dokusunu istila edebilir (invaziv MK), ardından yakındaki lenf düğümlerine (bölgesel metastaz) veya vücuttaki diğer organlara yayılabilir (uzak metastaz).<sup>4</sup> MK, dünya genelinde kadınlar arasında en fazla (%15) kansere bağlı ölüm nedenidir.<sup>5</sup> Dünya Sağlık Örgütüne göre 2020 yılında 685.000 kadında MK'ye bağlı ölüm gözlemlendiği ve 2,2 milyon yeni MK teşhisi konduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup>

Erken dönemde menstürasyon, kısa süreli emzirme ve az doğum sayısı gibi etkenler endojen-östrojene aşırı maruziyetiyle ilişkilendirilmiş ve MK gelişiminin risk faktörleri olarak belirlenmiştir.<sup>6</sup> Östrojen hormonuna duyarlı tümörler, ülkemizde tüm MK vakalarının %62'sini oluşturmaktadır.<sup>7</sup> Bu nedenle MK'nin gelişmesinde östrojen seviyeleri ve kaynakları önem arz etmektedir.

## HORMONA DUYARLI MEME KANSERİ

17 $\beta$ -östradiol, yumurtalıklar tarafından salgılanan, graaf foliküllerinde, korpus luteumda ve plasentada kolesterolden sentezlenen önemli bir östrojendir. Östrojen hormonu, MK etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Risk faktörlerinin pek çoğu doğrudan ya da dolaylı olarak östrojenin etkisine bağlıdır.<sup>8</sup> Östrojene bağlı reseptör aracılı süreçler ve genotoksik metabolitleri, hücre çoğalması ve büyümesini uyarır.

Östrojen reseptörlerinin [estrogen receptors (ER)] doku ve hücre tipine bağlı olarak farklı fizyolojik rollere sahip, ER $\alpha$  ve ER $\beta$  olmak üzere 2 alt tipi bulunmaktadır.<sup>9</sup> ER $\alpha$  ve ER $\beta$ , ayrı genler tarafından kodlanır ve meme dokuları üzerinde farklı etkilere sahiptir. ER $\alpha$  kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasına neden olurken, ER $\beta$  çoğalmayı ve farklılaşmayı engeller ve apoptozu uyarır. Çoğu klinik çalışma, ER $\beta$  ekspresyonu, MK'de küçük tümör boyutu, düğüm negatifliği, düşük histolojik derece ve

artan hastalıklı ve genel sağkalımla ilişkilendirmiştir.<sup>5,10</sup>

Postmenopozal semptomlarından sıcak basması, terleme ve özellikle osteoporoz tedavisi için fitoöstrojen kullanımı ve hormon replasman tedavisinin etkili ve önleyici bir yöntem olduğu düşünülmektedir.<sup>11</sup> Bununla birlikte, bu hormonların uzun süre alınması, hormona bağlı MK ve yumurtalık kanseri risklerinin artmasına neden olur.<sup>8</sup> Menopoz sonrası MK hastalarının, göğüs dokusundaki östradiol düzeyi plazmadakinden 20 kat daha fazla bulunmuştur. Bu da tümör içi östrojen sentezinin, tutulmasının ve hücre alımının ER+ MK'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.<sup>9</sup>

Son yıllarda, muhtemelen diyet ve çevredeki değişikliklerden dolayı MK görülme sıklığında artış gözlemlenmiştir. Dünya genelinde MK vakalarının çoğu (~%60-70), östrojen bağımlıdır ve endokrin tedavisine duyarlıdır.<sup>5</sup> Standart bir MK tedavi protokolü, östrojen üretiminin ve etkisinin baskılanmasını içermektedir. Östrojen etkisini engellemeye yönelik genel stratejiler, ER'nin kendi spesifik ligandının bağlanmasını bloke etmek veya aromataz gen ekspresyonunu veya enzim aktivitelerini değiştirerek östrojen üretimini engellemektir.<sup>12</sup>

Üçlü negatif yani ER-, progesteron negatif (PR-) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 [human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)] negatif MK hastaları için standart kemoterapi uygulanırken, HER2 pozitif olan hastalar için yeni nesil, hedefe yönelik moleküller tedaviye girmiştir.

## FİTÖÖSTROJENLER

Fitoöstrojenler, bitkilerden elde edilen ikincil metabolitler olarak kabul edilen polifenolik veya steroid olmayan bileşiklerdir. Diyet östrojenler olarak da adlandırılan fitoöstrojenler endokrin sistem tarafından üretilmez, ancak fitoöstrojenik bitkilerin tüketimiyle alınabilirler. Estradiol ile yapısal benzerliklerinden ötürü östrojenik ve antiöstrojenik etkilere neden olan fitoöstrojenlerin prostat, MK, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi östrojenle ilişkili durumlar üzerinde koruyucu etkileri olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>13</sup>

Asya ülkelerinde MK görülme oranı, Batılı ülkelere göre çok daha düşüktür. Asya nüfusunun di-

yetindeki ortalama günlük fitoöstrojen alımının 20-50 mg iken, Batı ülkelerinde 1 mg'dan daha az olması, bu durumun nedenleri arasında gösterilmektedir.<sup>14</sup> Asya ülkelerinde MK ve prostat kanseri riskinin düşük olması ve menopoz sonrası semptomların azalması, kandaki yüksek soya düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir.<sup>15</sup> Ancak çalışmaların bir kısmı, fitoöstrojenlerin MK riskini azalttığını savunurken bir kısmı da MK gelişimini uyararak, riski artırdığını öne sürmüştür.<sup>16</sup> Bu nedenle fitoöstrojenik bileşiklerin tüketimiyle ilgili endişeler bulunmaktadır.

Ana fitoöstrojen grupları, izoflavonlar, kumestanlar, stilbenler ve lignanlardır (Tablo 1). İzoflavonlar; soya fasulyesinde, soya ürünlerinde, mercimek ve fasulye gibi baklagillerde bulunur. Lignanlar; meyvelerde, sebzelerde, kepekli tahıllarda, keten tohumunda ve sert kabuklu yemişlerde bulunur. Kumestanlar; ıspanak, brokoli, yonca, maş fasulyesi ve Brüksel lahanasında bulunur. Stilbenler ise üzüm kabuğunda, kırmızı şarapta ve fıstıkta bulunur.<sup>17</sup>

## İZOFİAVONLAR

İzoflavonlar, yapısal olarak birincil endojen-östrojen olan 17 $\beta$ -estradiole benzer ve bu nedenle memedeki ER'lere bağlanmak için rekabet edebilir ve hücre çoğalmasını uyarabilirler. Bununla birlikte izoflavonlar, zayıf östrojenik aktivite gösterirler.<sup>18</sup> Östrojen düzeyine bağlı olarak izoflavonlar, 17 $\beta$ -östradiolün östrojenik yanıtını zayıflatarak ER-antagonistleri olarak veya ER'lere bağlanma şansı daha yüksek olduğunda ER-agonistleri olarak hareket edebilirler.<sup>19</sup>

Soya tüketiminin MK hastaları üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. ER+ tümörü olan premenapozal kadınlara yaygın olarak reçete edilen ve bir antiöstrojen olan tamoksifen, nüksü önlemek için uzun vadeli bir koruyucu tedavi olarak kullanılmaktadır.<sup>20</sup> Soyanın tamoksifenle birlikte alındığında tümör büyümesini nasıl etkilediğine dair net bir kanıt olmasa da yüksek soya alımının, hastalığın nüks riskini artırabileceği veya mevcut ER+ tümörlerinin büyümesini uyarabileceği öne sürülmüştür.<sup>21</sup> Bu nedenle bazı ülkelerdeki hekimler, tamoksifen tedavisi almış kadınları soya ürünleri ve takviyeleri konusunda uyarmaktadırlar.<sup>20</sup>

## Genistein

Genistein, soyada bulunan 2 ana izoflavondan biridir. Asya'da, soya tüketimi günde 30-50 g'a kadar çıktığı için Asyalı kadınlarda genisteinin kan plazma düzeyleri 0,1-10 mM arasında hesaplanmıştır.<sup>22</sup> Genistein, epidermal büyüme faktör reseptörü tirozin kinaz ve topoizomeraz II enzim aktivitesinin engellenmesi dâhil olmak üzere MK riskini potansiyel olarak azaltabilecek birçok biyolojik etkiye sahiptir. Aynı zamanda; G2-M geçişinde hücre döngüsü ilerlemesini durdurur, apoptozu uyarır, eikozanoid metabolizmasını değiştirir, anjiyogenezi engeller ve antioksidan özelliklere sahiptir.<sup>23</sup> Genisteinin bu etkilerinin her biri, meme üzerinde antikanser etkilere sahip olabilece de bu etki gıdalarla alınan düşük düzeylerde değil, farmakolojik düzeylerde (30-185  $\mu$ M) meydana gelir.<sup>24</sup> Diyetle soya alımı sonucu (kanda <4  $\mu$ M), genistein östrojenik aktivite gösterir ve bu da teorik olarak MK riskini artırabilir.<sup>25</sup>

**TABLO 1:** Ana fitoöstrojen grupları.

İzoflavonlar	Stilbenler	Lignanlar	Kumestanlar
Genistein	Resveratrol	Enterolignanlar	Kumestrol
Daidzein	Pterostilben	Enterolakton	4-Metoksi kumestrol
Biokanin A		Enterodiol	
Formononetin		Arctigenin	
Kalikosin		Manassantin A	
Glisit		Pharbilignan C	
O-Desmetil angolensis		Taiwanin A	
Glisitein		Matairesinol	
Genistin		Secoisolaresinol	

### **Hücre Kültürü Çalışmaları**

Genisteinin, östrojen gibi Henrietta Lacks hücre hattında doza bağımlı olarak kanseri teşvik edebileceği bildirilmiştir. Genistein, östrojene bağımlı PI3K/Akt-NF-kB yolağında ER-a, Akt ve NF-kB, p65 proteinlerinin ekspresyonunu artırarak, bu mekanizmayla hücre proliferasyonunu uyardır.<sup>26</sup> Hsieh ve ark.nın yaptıkları in vitro çalışmada genisteinin, 10 nM kadar düşük düzeylerde MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı ve genisteinin 100 nM konsantrasyonun, östradiolün 1 nM konsantrasyonu kadar aktif olduğu bulunmuştur.<sup>27</sup>

### **Deney Hayvanı Çalışmaları**

Genisteinin, premenopozal fare modelinde MK hücrelerinin aşılınmasıyla oluşan tümörlerin büyümesini azalttığı bildirilmiştir.<sup>28</sup> Ayrıca prepubertal veya pubertal dönemde enjeksiyon veya yem yoluyla alınan genisteinin, daha sonra kanserojen kaynaklı veya östrojene bağımlı meme tümörlerinin görülme sıklığını azalttığı bulunmuştur.<sup>29,30</sup>

Bu çalışmaların aksine, bazı çalışmalarda yumurtalıkları alınmış sıçan veya menopoz sonrası fare modellerinde diyetle alınan genisteinin hem meme tümör oluşumunu hem de ER+ insan MK ksenograftlarının büyümesine neden olduğunu bildirilmiştir.<sup>31,32</sup> Başka bir çalışmada ise genisteinin, yumurtalıkları alınmış farelere implante edilen MCF-7Ca (aromataz bulunan MK ksenograft modeli) tümörlerinin büyümesini artırdığı ve letrozolün MCF-7Ca tümör büyümesi üzerindeki inhibitör etkilerini ortadan kaldırmaya çalışıldığı bildirilmiştir.<sup>33</sup> Ayrıca genistein ve bir antiöstrojen olan tamoksifenin, yumurtalıkları alınmış farelere implante edilen MCF-7 hücre hattında, genisteinin tamoksifenin antiproliferatif etkileri engellediği bildirilmiştir.<sup>34</sup>

### **Klinik Çalışmalar**

Bazı çalışmalar soya izoflavonlarının, MK hastalarında prognozu iyileştirdiği öne sürülmüştür.<sup>35-37</sup> On bir binden fazla hastayla yapılan geniş kapsamlı bir kohort çalışması soya tüketiminin, ER ve menopoz durumlarından bağımsız olarak daha düşük mortalite ve nüks ile ilişkili olduğunu önermiştir. Bununla birlikte, soya tüketiminin özellikle ER-, ER+/ PR+ ve menopoz sonrası hastalarda daha düşük nüks ile

ilişkilendirilmiştir.<sup>35</sup> Başka bir kohort çalışması, yüksek miktarda daidzein tüketiminin menopoz sonrası kadınlarda MK nüksünün azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>36</sup> Shu ve ark., MK teşhisi konulduktan sonra soya tüketiminin devam etmesinin, hastalığın tekrarlama sıklığını azalttığı bildirmiştir.<sup>37</sup> Hollanda'da yapılan bir çalışmada, MK olan ve olmayan kadınlarda plazma izoflavon seviyeleri karşılaştırılmış ve yüksek plazma genistein seviyelerinin, MK riskinde %32'lik bir azalmaya neden olduğu görülmüştür.<sup>38</sup> Bir metaanaliz çalışma, günde 10 mg soya tüketiminin Asyalı kadınlarda MK riskini %12 oranında azalttığı göstermiştir.<sup>39</sup>

Soya izoflavonları doza bağlı etkiler göstermektedir. Günde 40 mg'dan fazla soya alımı antiproliferatif etkilere neden olurken, düşük dozda alımı MK'nin tekrarlamasına ve mortalitede artışa neden olur. Bu sonuçlar, ER+ ve ER- MK olan kadınların her 2 grubunda da kanıtlanmıştır.<sup>37</sup>

MK tedavisinde kullanılan tamoksifen ve diğer seçici östrojen reseptör modülatörleri [selective estrogen receptor modulators (SERM)], doza ve doku türüne bağlı olarak farklı etkiler gösterebilir. Soya fitoöstrojenlerinin SERM'ye benzer aktivite göstermeleri, özellikle beslenme kılavuzlarında güvenle yer almasını zorlaştırmaktadır. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan birinde, 1-2 yıl süreyle 50-100 mg/gün izoflavon tüketiminin, artmış MK riskinin göstergesi olan mamografik yoğunluğu azaltmadığı bulunmuştur.<sup>40</sup> Aynı zamanda, kızıl yoncadan elde edilen izoflavonların besin desteği olarak kullanılması da 1 yıldan sonra mamografik meme yoğunluğunu değiştirmeyi başaramamıştır.<sup>41</sup>

Son zamanlarda yapılan bir araştırma, soya diyetinin hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası meme üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu gösterdiğinden, MK riski yüksek kadınlarda herhangi bir izoflavon denemesinin başlatılmasından önce daha fazla kanıt gereklidir.<sup>42</sup>

Kullanılan tahlile, var olan endojen-östrojen düzeyine, yaşam evresine ve tümör tipine bağlı olarak genistein, hem proliferatif hem de antiproliferatif bir ajan gibi davranabilir.<sup>43</sup> Bazı araştırmacılar genisteinin düşük düzeylerinin, östrojenik özelliklerine bağlı olarak, ER+ tümörleri stimüle edebilecekken, daha



yüksek düzeylerde antikanser aktivitelerinin baskın olabileceğini öne sürmektedirler.<sup>44</sup>

MK'den korunmada ve tedavide izoflavonların rolüne dair veriler tartışmalıdır. Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları oldukça değişkendir ve deneysel veriler, soya bileşenlerinin östrojenik ve potansiyel olarak riskli olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle MK riski yüksek olan veya hastalığı tedavi edilmiş hastalar için uygun öneriler yapılmadan önce, mevcut verilerin ve kişiye özgü değişkenlerin titiz bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir.

### STİLBENLER

Doğal stilbenler, 1,2-difeniletillen çekirdeğine sahip önemli bir polifenolik nonflavonoid fitokimyasallar grubudur. Dört yüzden fazla doğal stilben mevcuttur. Gnetaceae, Pinaceae, Cyperaceae, Fabaceae, Dipteroocarpaceae ve Vitaceae gibi birçok familya yüksek stilben içeriğine sahiptir.<sup>45</sup> Stilbenler, östrojene oldukça benzer bir moleküler yapıya sahiptir ve bu sayede ER'lere bağlanabilir ve aktiviteyi düzenleyebilirler.

### Resveratrol

Üzümde elde edilen resveratrol, fitoöstrojenik stilbenlerin ana diyet kaynağıdır. Resveratrolün *cis* ve *trans* olmak üzere 2 izomeri olmasına rağmen, sadece *trans* formun östrojenik aktivitesinin olduğu bildirilmiştir.<sup>46</sup> Bir stilben olan resveratrol, insan diyetinde bulunan olası bir kemopreventif ajan olarak tanımlanır ve MK'de güçlü östrojenik ve hatta süperöstrojenik özelliklere sahiptir.<sup>47</sup> Resveratrol, estradiol ile karşılaştırıldığında ER'ler için daha düşük bir bağlanma afinitesine sahiptir, ancak ER- $\alpha$  ve ER- $\beta$ 'ya bağlanarak, tam bir agonist etki göstermek için bunları aktive eder. Resveratrol, bir SERM olarak işlev görür ve resveratrolün etkileri, hücre ve hedef organın yanı sıra endojen-östrojen varlığına bağlıdır.<sup>48</sup> Bu bilgilere rağmen resveratrolün bir aromataz inhibitörü olarak MK tedavisindeki rolü netlik kazanmamıştır.

### Hücre Kültürü Çalışmaları

Östrojen pozitif ve 3'lü negatif MK hücre hatlarında denenilen resveratrol ve çeşitli analogları, östrojen negatif hücre hatlarında ER'lerden bağımsız

olarak DNA hasar onarımı ve apoptoz ile ilişkili yollardan antikanser aktivite göstermiştir.<sup>49</sup> Resveratrol, hücre döngüsü regülasyonu, anjiyojenez, metastaz ve apoptoz ile ilişkili spesifik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu modüle ederek memedeki farklı hücrelerin (MCF-7 ve MBA-MB-231) gelişimini önleyen bir fitoöstrojen örneğidir.<sup>50</sup>

### Deney Hayvanı Çalışmaları

Dişi sıçanlarda Dimetilbenz[a]antrasen (DMBA) ile indüklenen MK modelinde resveratrol tedavisinin proliferasyonu azalttığı, apoptozu artırdığı ve sonuç olarak meme dokusundaki karsinogenezi azalttığı bulunmuştur.<sup>51</sup> Farelere MDA-MB-231 hücre hattı enjekte edilerek oluşturulan MK modelinde resveratrol, tümör dokusu ve büyümesini azaltmış, apoptozu uyarmıştır.<sup>52</sup> Provinciali ve ark., tarafından yapılan çalışmada HER2/neu transgenik farelerde kendiliğinden ortaya çıkan meme tümörlerinin oluşumu üzerindeki oral yolla verilen resveratrolün; tümör gelişimini geciktirdiği, tümörlerin ortalama sayısını ve boyutunu azalttığı ve akciğer metastazlarının sayısını azalttığı bulunmuştur.<sup>53</sup> Resveratrolün yararlı etkisinin meme tümörlerinde apoptoz indüksiyonunun ve HER2/neu gen ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Bobrowska-Korczak ve ark., sıçanlarda DMBA ile indüklenen MK'de resveratrol ve çinkonun birlikte uygulanmasının karsinogenezi ve tümör sayısını önemli oranda artırdığını göstermişlerdir.<sup>54</sup> Resveratrolün düşük ve yüksek düzeylerde, farelere enjekte edilen düşük metastatik MDA-MB-231 ve yüksek oranda metastatik MDA-MB-435 kanser hücre hatlarıyla oluşturulan meme tümörlerini büyüttüğü ve metastazı uyardığı bulunmuştur.<sup>55</sup>

### Klinik Çalışmalar

Resveratrolün antikanser etkileri konusunda in vitro ve deney hayvanlarında çok sayıda veri bulunmasına rağmen, insanlarda çok az klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Hücre tipine, ER izoformuna ve endojen-östrojenlerin varlığına bağlı olarak bir östrojen agonisti veya antagonisti olarak etki gösterebilir.<sup>56</sup>

On iki hafta boyunca günde 1 g resveratrol uygulanan yüksek beden kitle indeksine sahip postmenopozal kadınlarda serum östrojen ve testosteron

düzelelerini değiştirmediği, ancak MK riskiyle ters ilişkili olan seks hormonu bağlayıcı globülin düzeyini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.<sup>57</sup> Artmış MK riski olan 39 yetişkin kadına, 12 hafta boyunca günde 2 kez plasebo, 5 veya 50 mg trans-resveratrol verilen bir çift-kör çalışmada trans-resveratrolün, tümör baskılayıcı gen olan RASSF-1 $\alpha$ 'nın metilasyonunda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.<sup>58</sup>

## LİGNANLAR

Lignanlar; kepekli tahıllar, tohumlar, kahve, çay, sebzeler ve baklagiller dâhil olmak üzere pek çok bitkide bulunmakla birlikte, keten tohumundaki lignan içeriği diğer gıdalardan 100 kat daha fazladır. Genellikle östrojenik potansiyele sahiptirler.<sup>59</sup> Kanser tedavisinde kullanılan podofilotoksin gibi birkaç sitotoksik lignanın terapötik değeri bulunmaktadır.

### Hücre Kültürü Çalışmaları

Kendi başlarına östrojenik olmayan, ancak östrojenik etkilere sahip olabilen lignanlar, enterodiol ve enterolaktona dönüşebilirler. Enterolakton, estradiol tarafından indüklenen MCF-7'nin büyümesini engelleyerek antiöstrojenik etki göstermiş, ancak östradiolün yokluğunda bu hücrelerin çoğalmasını uyarmıştır.<sup>60</sup> "Focal adhesion kinase (FAK)", MK hücrelerinde aşırı miktarda bulunmaktadır. Enterolaktonun yeni ve yerleşik tümörlerin büyümesini azalttığı, hücre proliferasyonu ve hücre döngüsüyle ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlediği, FAK/paxillin sinyal yolunu bloke ederek antitümör etki oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>61</sup>

### Klinik Çalışmalar

Premenopozal kadınların katıldığı 792 vaka ve 813 kontrol ile yapılan bir çalışmada, serum izoflavonların ve lignanların daha yüksek seviyeleri, azalmış MK olasılığı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>62</sup> MK olan 1.122 kadında daha yüksek lignan alımının, MK olan menopoza sonrası kadınlar arasında daha uzun hayatta kalma ile ilişkili olabileceği önerilmiştir.<sup>63</sup> Ontario kanser kayıt veri tabanını kullanan başka bir vaka-kontrol çalışması, ergenlik döneminde fitoöstrojen alımının yetişkinlikte MK'ye karşı koruyuculuğunu belirlemek amacıyla bir gıda anketi gerçekleştirmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, ergenlik döneminde daha yüksek fitoöstrojen alımının (izoflavonlar ve lignan-

lar) azalmış MK riski ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur.<sup>64</sup>

Keten tohumu alımı ile MK riski arasındaki ilişkiyi araştırmak için Kanada'da Ontario Kadın Diyet ve Sağlık Çalışmasına katılan kadınlara bir gıda anketi uygulanarak bir vaka-kontrol çalışması yapılmıştır. Hem aylık hem de haftalık/günlük keten tohumu (yaklaşık 32,5 g) ve keten ekmeği (2,5-5 g keten tohumu) tüketimi, tüm kadınlarda MK riskinde %18'den %24'e kadar önemli bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca keten tohumunun menopoza sonrası kadınlarda MK riskini azalttığı, keten ekmeğinin ise hem menopoza sonrası hem de menopoza öncesi kadınlarda MK riskini azalttığı da gösterilmiştir.<sup>65</sup> 58.049 menopoza sonrası Fransız kadının katıldığı prospektif bir kohort çalışmada, en yüksek lignan alımına (>1,395  $\mu$ g/gün) sahip olanlarda MK riskinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Bu çalışmada lignanların faydalı etkileri ER+ ve PR+ MK hastalarıyla sınırlandırılmıştır.<sup>66</sup> 334.850 kadının dâhil edildiği bir başka kohort çalışmada, kadınların lignan tüketimi ile MK riski arasında, menopoza durumu ve hormon reseptörleri dikkate alındığında, hiçbir ilişki bulunmamıştır.<sup>67</sup> 2653 postmenopozal MK hastasının takip çalışmasında enterolignanlar, enterolakton ve enterodiol seviyeleri daha yüksek olan menopoza sonrası hastaların, tümörün ER durumundan bağımsız olarak önemli ölçüde artmış sağkalıma sahip olabileceği önerilmiştir.<sup>68</sup>

## KUMESTANLAR

Kumestrolün ana diyet kaynağı baklagillerdir, ancak Brüksel lahanası ve ıspanakta düşük seviyelerde bulunduğu bildirilmiştir. En yüksek yonca ve soya filizlerinde olduğu bilinmektedir. Otuz yedi ppm veya daha fazla kumestrol ile beslenen sığırlarda meme gelişimi ve vajina, serviks ve rektum sarkması gibi negatif östrojenik etkiler görülmüştür.<sup>69</sup>

### Hücre Kültürü Çalışmaları

Kumestrol ve 40-metoksi-kumestrol, fitoöstrojenik aktiviteye sahip kumestanların 2 ana örneğidir. Kumestrol, *Glycine max*'ın yapraklarından izole edilir, kazein kinaz 2'nin [casein kinase 2 (CK2)] fosforansferaz aktivitesini  $\beta$ -kazeine doğru engelleyerek antikanser etki gösterebilir. İnhibisyon konsantras-

yonu değeri yaklaşık 50 mM olan kumestrol, MCF-7 insan MK hücrelerinde büyümeyi %50 oranında engellemiştir.<sup>70</sup> CK2'nin aşırı ekspresyonu, birçok insan kanseriyle bağlantılıdır. Kumestrolün, CK2'ye özgü Akt fosforilasyonunu azaltarak kanser hücrelerinin gelişimini kısmen engellediği bildirilmiştir.<sup>71</sup> Kumestrolün MCF-7 hücre hattında proliferasyonu engellediği ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir.<sup>72</sup>

### Klinik Çalışmalar

Hedelin ve ark.nın 45.448 kadında yaptığı klinik çalışmaya göre lignan, izoflavonoid veya kumestrol alımı ile MK riski arasında ilişki bulunmamıştır. Lignanların veya izoflavonoidlerin etkileri reseptör durumundan bağımsızdır. Bununla birlikte kumestrol alımı, reseptör negatif tümör (ER-, PR-) riskinde azalmaya ilişkiliyken, hormona duyarlı tümörlerle ilişkili değildir. Hormonlara duyarsız tümör riski orta düzey kumestrol alımı olan kadınlarda, hiç tüketmeyenlere göre %50 daha düşük bulunmuştur.<sup>73</sup> Kumestanlarla ilgili insan verileri oldukça kısıtlıdır.

## TARTIŞMA

MK, dünyadaki en yaygın kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde 2. sırada yer almaktadır. ER'ye duyarlı tümörler tüm MK vakalarının %62'sini oluşturmaktadır.<sup>7</sup> 17β-estradiol ve estradiole benzeyen genistein, daidzein, kumestrol, enterolakton ve resveratrol gibi fitoöstrojenler ER'lere bağlanarak agonist veya antagonist etki gösterebilirler.<sup>17</sup>

Fitoöstrojenler, zayıf estrogen gibi hareket eder ve düşük östrojenik çevrede östrojenik aktivite gösterirken, yüksek östrojenik çevrede antiöstrojenik aktivite gösterirler. Bu nedenle fitoöstrojenler, menapoz öncesi yani yüksek östrojen varlığında MK'ye karşı koruyucu etki gösterirken, menapoz sonrası düşük östrojen çevrede tam tersi MK'yi stimüle edebilirler.<sup>74</sup> Fitoöstrojenlerin MK üzerindeki etkisiyle ilgili veriler çelişkilidir. Bu nedenle MK'den korunmak veya tedavi etmek için fitoöstrojen alımı ile ilgili önerilerde bulunmak risk teşkil edebilir.

Fitoöstrojenlerin MK'de bazı olumlu etkileri olduğu öne sürülmüştür. Genistein, daidzein, kumestrol, enterolakton ve resveratrol gibi fitoöstrojenler her 2 ER alt tipinin varlığında östrojenik sinyali ha-

fifletiyor gibi görünse de ERβ içermeyen ileri evre kanser hücrelerinde, bu fitokimyasallar tümörü destekleyen bir transkripsiyona katkıda bulunabilir. Östrojene duyarlı dokularda kanser gelişimi sırasında fitoöstrojenlerin 2 fazlı bir aktivitesi bulunmaktadır ve fitoöstrojenlerin faydalı etkileri fitoöstrojenlerin alım zamanıyla ilişkilidir. Başlangıçta fitoöstrojenler, ERβ'yı aktive ederek hücre büyümesini yavaşlatabilir, böylece antiproliferatif bir etki oluşturabilir. Bununla birlikte, malign hücrelerin genetik kararsızlığı nedeniyle ERβ ekspresyonu, gen delesyonu veya promoter metilasyonu ile iptal edilebilir. Bu tür geç evre kanser hücrelerinde, diğer östrojenik kimyasallarla birlikte fitoöstrojenler, yüksek miktarlarda ERα, ancak çok az ERβ sergileyen bu klonların çoğalmasını destekleyen bir transkripsiyonel profili indükler. Bu bilgiler ışığında, fitoöstrojenlerin potansiyel olarak yararlı etkisi, özellikle steroid hormonuna bağlı dokulardan kaynaklanan ERα-pozitif tümörlerin gelişimine duyarlı olan risk gruplarıyla ilişkili olarak yeniden değerlendirilmelidir.<sup>75</sup>

Fitoöstrojenler doza, dokuya ve kullanılan fitoöstrojen türüne göre farklı etkiler gösterebilirler. Düşük düzeyde alımlarının meme tümörlerinin klinik veya subklinik büyümesini artırdığı ve olası östrojenik mekanizmayı kullanarak tamoksifenin antitümöral etkisini antagonize ettiği, yüksek düzeyde alımlarının ise meme tümörlerinin büyümesini baskılayabildiği bilinmektedir.<sup>16</sup> Bununla birlikte, fitoöstrojenlerin koruyuculuğu konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır.<sup>43</sup>

Sonuç olarak, fitoöstrojenler zayıf estrogen gibi hareket ederler. Fitoöstrojenler düşük östrojenik çevrede östrojenik aktivite gösterirken, yüksek östrojenik çevrede antiöstrojenik aktivite gösterebilirler. Ayrıca fitoöstrojenler türe, doza ve bulunduğu hormonal çevreye göre farklı etkiler göstermektedirler. Düşük dozda fitoöstrojen alımının meme tümörlerinde hücre profilasyonunu artırabildiği, yüksek dozlarda ise meme tümörlerinin büyümesini baskıladığı ve koruyucu rol oynadığı görülmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi*

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Dilan Aşkın Özek; **Tasarım:** Songül Ünüvar; **Denetleme/Danışmanlık:** Songül Ünüvar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Dilan Aşkın Özek; **Analiz ve/veya Yorum:** Dilan Aşkın Özek, Songül Ünüvar; **Kaynak Taraması:** Dilan Aşkın Özek; **Malzemenin Yazımı:** Dilan Aşkın Özek; **Eleştirel İnceleme:** Songül Ünüvar; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Dilan Aşkın Özek; **Malzemeler:** Dilan Aşkın Özek, Songül Ünüvar.

## KAYNAKLAR

- Rice-Evans C. Flavonoids and isoflavones: absorption, metabolism, and bioactivity. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(7):827-8. [Crossref] [PubMed]
- De Flora S, Ferguson LR. Overview of mechanisms of cancer chemopreventive agents. *Mutat Res.* 2005;591(1-2):8-15. Epub 2005 Aug 16. [Crossref] [PubMed]
- De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F, Balansky RM, Noonan D, Albin A. Multiple points of intervention in the prevention of cancer and other mutation-related diseases. *Mutat Res.* 2001;480-1:9-22. [Crossref] [PubMed]
- World Health Organization [Internet]. © 2021 WHO. [Erişim tarihi: 26.03.2021]. Breast cancer. Erişim linki: [Link]
- Jiang H, Fan J, Cheng L, Hu P, Liu R. The anticancer activity of genistein is increased in estrogen receptor beta 1-positive breast cancer cells. *Onco Targets Ther.* 2018;11:8153-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Caferoğlu Z, Çiçek B. Fitoöstrojenler: yararlı mı, zararlı mı? [Phytoestrogens: Useful or Harmful?]. *Bes Diy Derg.* 2014;42(3):234-41. [Link]
- Özmen V. Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (analysis of 13,240 Patients). *J Breast Health.* 2014;10(2):98-105. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Levine JP. Treating menopausal symptoms with a tissue-selective estrogen complex. *Gend Med.* 2011;8(2):57-68. [Crossref] [PubMed]
- Sinha D, Sarkar N, Biswas J, Bishayee A. Resveratrol for breast cancer prevention and therapy: preclinical evidence and molecular mechanisms. *Semin Cancer Biol.* 2016;40-1:209-32. [Crossref] [PubMed]
- Jonsson P, Katchy A, Williams C. Support of a bi-faceted role of estrogen receptor  $\beta$  (ER $\beta$ ) in ER $\alpha$ -positive breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):143-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chen LR, Chen KH. Utilization of isoflavones in soybeans for women with menopausal syndrome: an overview. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3212. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jiao J, Xiang H, Liao Q. Recent advancement in nonsteroidal aromatase inhibitors for treatment of estrogen-dependent breast cancer. *Curr Med Chem.* 2010;17(30):3476-87. [Crossref] [PubMed]
- Cos P, De Bruyne T, Apers S, Vanden Berghe D, Pieters L, Vlietinck AJ. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med.* 2003;69(7):589-99. [PubMed]
- Verheus M, van Gils CH, Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Peeters PH, Grobbee DE, et al. Soy protein containing isoflavones and mammographic density in a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(10):2632-8. [Crossref] [PubMed]
- Matthews J, Celius T, Halgren R, Zacharewski T. Differential estrogen receptor binding of estrogenic substances: a species comparison. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000;74(4):223-34. [Crossref] [PubMed]
- Büyüktuncer Z, Başaran AA. Fitoöstrojenler ve sağlıklı yaşamdaki önemleri [Phytoestrogens and their importance in healthy life]. *Hacettepe University Faculty of Pharmacy Journal.* 2005;(2):79-94. [Link]
- Basu P, Maier C. Phytoestrogens and breast cancer: In vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:1648-66. [Crossref] [PubMed]
- Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis.* 1996;17(2):271-5. [Crossref] [PubMed]
- Hwang CS, Kwak HS, Lim HJ, Lee SH, Kang YS, Choe TB, et al. 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. [Crossref] [PubMed]
- Constantinou AI, White BE, Tonetti D, Yang Y, Liang W, Li W, et al. The soy isoflavone daidzein improves the capacity of tamoxifen to prevent mammary tumours. *Eur J Cancer.* 2005;41(4):647-54. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Höckerstedt K, Hämäläinen E, Wähälä K, et al. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992;41(3-8):331-7. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- 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. [PubMed]
- Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr.* 2001;131(11 Suppl):3095S-108S. [Crossref] [PubMed]
- Chen HH, Chen SP, Zheng QL, Nie SP, Li WJ, Hu XJ, et al. Genistein promotes proliferation of human cervical cancer cells through estrogen receptor-mediated PI3K/Akt-NF- $\kappa$ B Pathway. *J Cancer.* 2018;9(2):288-95. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- 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. Erratum in: *Cancer Res.* 1999;59(6):1388. [PubMed]
- Hewitt AL, Singletary KW. Soy extract inhibits mammary adenocarcinoma growth in a syngeneic mouse model. *Cancer Lett.* 2003;192(2):133-43. [Crossref] [PubMed]



29. Hilakivi-Clarke L, Onojafe I, Raygada M, Cho E, Skaar T, Russo I, et al. Prepubertal exposure to zearalenone or genistein reduces mammary tumorigenesis. *Br J Cancer*. 1999; 80(11):1682-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Pei RJ, Sato M, Yuri T, Danbara N, Nikaido Y, Tsubura A. Effect of prenatal and prepubertal genistein exposure on N-methyl-N-nitroso urea-induced mammary tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats. *In Vivo*. 2003; 17(4):349-57. [[PubMed](#)]
31. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Ju YH, Doerge DR, Woodling KA, Hartman JA, Kwak J, Helferich WG. Dietary genistein negates the inhibitory effect of letrozole on the growth of aromatase-expressing estrogen-dependent human breast cancer cells (MCF-7Ca) in vivo. *Carcinogenesis*. 2008;29(11):2162-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. 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. [[PubMed](#)]
35. Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y, Xu ZG. Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(4):2407-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Verheus M, van Gils CH, Keinan-Boker L, Grace PB, Bingham SA, Peeters PH. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clin Oncol*. 2007;25(6):648-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2008;98(1):9-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. 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(11):3089-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. 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):R170-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, et al. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(10):785-94. [[PubMed](#)]
43. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(4):400-19. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Šošić-Jurjević B, Filipović B, Sekulić M. Soybean phytoestrogens - friends or foes? Recent Trends for Enhancing the Diversity and Quality of Soybean Products. 2011;10:131-75. [[Crossref](#)]
45. Sirerol JA, Rodríguez ML, Mena S, Asensi MA, Estrela JM, Ortega AL. Role of natural stilbenes in the prevention of cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3128951. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Stivala LA, Savio M, Carafoli F, Perucca P, Bianchi L, Maga G, et al. Specific structural determinants are responsible for the antioxidant activity and the cell cycle effects of resveratrol. *J Biol Chem*. 2001;276(25):22586-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(25):14138-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Rimando AM, Suh N. Biological/chemopreventive activity of stilbenes and their effect on colon cancer. *Planta Med*. 2008;74(13):1635-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Horgan XJ, Tatum H, Brannan E, Paull DH, Rhodes LV. Resveratrol analogues surprisingly effective against triple negative breast cancer, independent of ER $\alpha$ . *Oncol Rep*. 2019;41(6):3517-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Pozo-Guisado E, Alvarez-Barrientos A, Mulero-Navarro S, Santiago-Josefat B, Fernandez-Salguero PM. The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells: cell-specific alteration of the cell cycle. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(9):1375-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. 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 metalloprotease 9. *Cancer Res*. 2002;62(17):4945-54. [[PubMed](#)]
52. Garvin S, Ollinger K, Dabrosin C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo. *Cancer Lett*. 2006;231(1):113-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Provinciali M, Re F, Donnini A, Orlando F, Barozzi B, Di Stasio G, et al. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Int J Cancer*. 2005;115(1):36-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Bobrowska-Korczak B, Skrajnowska D, Tokarz A. The effect of dietary zinc- and polyphenols intake on DMBA-induced mammary tumorigenesis in rats. *J Biomed Sci*. 2012;19(1):43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Castillo-Pichardo L, Cubano LA, Dharmawardhane S. Dietary grape polyphenol resveratrol increases mammary tumor growth and metastasis in immunocompromised mice. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Bhat KP, Lantvit D, Christov K, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Res*. 2001; 61(20):7456-63. [[PubMed](#)]
57. Chow HH, Garland LL, Heckman-Stoddard BM, Hsu CH, Butler VD, Cordova CA, et al. A pilot clinical study of resveratrol in postmenopausal women with high body mass index: effects on systemic sex steroid hormones. *J Transl Med*. 2014;12:223. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Zhu W, Qin W, Zhang K, Rottinghaus GE, Chen YC, Kliethermes B, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer*. 2012;64(3):393-400. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Aehle E, Müller U, Eklund PC, Willför SM, Sippl W, Dräger B. Lignans as food constituents with estrogen and antiestrogen activity. *Phytochemistry*. 2011;72(18):2396-405. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Saleem M, Kim HJ, Ali MS, Lee YS. An update on bioactive plant lignans. *Nat Prod Rep*. 2005;22(6):696-716. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Xiong XY, Hu XJ, Li Y, Liu CM. Inhibitory effects of enterolactone on growth and metastasis in human breast cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67(8):1324-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Feng XL, Ho SC, Zhan XX, Zuo LS, Mo XF, Zhang X, et al. Serum isoflavones and lignans and odds of breast cancer in pre- and postmenopausal Chinese women. *Menopause*. 2021;28(4):413-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

63. McCann SE, Thompson LU, Nie J, Dorn J, Trevisan M, Shields PG, et al. Dietary lignan intakes in relation to survival among women with breast cancer: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):229-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Thanos J, Cotterchio M, Boucher BA, Kreiger N, Thompson LU. Adolescent dietary phytoestrogen intake and breast cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control.* 2006;17(10):1253-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Lowcock EC, Cotterchio M, Boucher BA. Consumption of flaxseed, a rich source of lignans, is associated with reduced breast cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2013;24(4):813-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Touillaud MS, Thiébaud AC, Fournier A, Niravong M, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(6):475-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Zamora-Ros R, Ferrari P, González CA, Tjønneland A, Olsen A, Bredsdorff L, et al. Dietary flavonoid and lignan intake and breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(1):163-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Buck K, Zaineddin AK, Vrieling A, Heinz J, Linseisen J, Flesch-Janys D, et al. Estimated enterolignans, lignan-rich foods, and fibre in relation to survival after postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer.* 2011;105(8):1151-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Adams NR. Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle. *J Anim Sci.* 1995;73(5):1509-15. [[PubMed](#)]
70. Lee YH, Yuk HJ, Park KH, Bae YS. Coumestrol induces senescence through protein kinase CKII inhibition-mediated reactive oxygen species production in human breast cancer and colon cancer cells. *Food Chem.* 2013;141(1):381-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Liu S, Hsieh D, Yang YL, Xu Z, Peto C, Jablons DM, et al. Coumestrol from the national cancer Institute's natural product library is a novel inhibitor of protein kinase CK2. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
72. Zafar A, Singh S, Naseem I. Cytotoxic activity of soy phytoestrogen coumestrol against human breast cancer MCF-7 cells: insights into the molecular mechanism. *Food Chem Toxicol.* 2017;99:149-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Hedelin M, Löf M, Olsson M, Adlercreutz H, Sandin S, Weiderpass E. Dietary phytoestrogens are not associated with risk of overall breast cancer but diets rich in coumestrol are inversely associated with risk of estrogen receptor and progesterone receptor negative breast tumors in Swedish women. *J Nutr.* 2008;138(5):938-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Klinge CM, Risinger KE, Watts MB, Beck V, Eder R, Jungbauer A. Estrogenic activity in white and red wine extracts. *J Agric Food Chem.* 2003;51(7):1850-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Dip R, Lenz S, Antignac JP, Le Bizec B, Gmuender H, Naegeli H. Global gene expression profiles induced by phytoestrogens in human breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(1):161-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]