

THE THREE TREASURES NEWS

Spring 2001

PHYTHO-OESTROGENE

Phytoöstrogene verhalten sich widersprüchlich. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit körpereigenen (physiologischen) Östrogenen wurde unterstellt, dass sie das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen. Jedoch finden wir in Ländern, wo mit der Nahrung die höchsten Mengen an Phytoöstrogenen aufgenommen werden, die niedrigsten Raten an Erkrankungen und Sterbefällen bezogen auf Brustkrebs. Obwohl diese epidemiologischen Beobachtungen nicht beweisen, dass Phytöstrogene anti-kanzerogen wirken, unterstützen doch viele – wenn auch nicht unter klinischen Bedingungen vollzogene – Experimente dieses Konzept. Einige deuten sogar darauf hin, dass eine frühe Aufnahme von Phytoöstrogenen im Leben eine entscheidende Rolle bei der Prävention von Brustkrebs spielt.

Diese Fragestellungen bezüglich Phytoöstrogenen sind auch für uns als Therapeuten der chinesischen Medizin relevant, da einige chinesische Kräuter Phytoöstrogene enthalten. Dieser „Newsletter“ versucht zu erklären, was Phytoöstrogene sind, welche Funktion ihnen im Hinblick auf Brustkrebs zukommt. Außerdem gibt er einen summarischen Überblick über die bisher erfolgten klinischen Studien.

Was sind Phytoöstrogene?

Die Namensgebung ist etwas irreführend, denn sie unterstellt, dass es pflanzliche Quellen für Östrogene gibt. Phytoöstrogene sind KEINE Östrogenen: sie haben eine **ähnliche** aber nicht die gleiche chemische Struktur wie die der Östrogenen und ihre Wirkungsweise im menschlichen Körper ist nicht identisch mit der der Östrogenen. Der Begriff „Phytoöstrogen“ bezeichnet vielmehr Eigenschaften, die manche Nahrungsmitteln, Pflanzen und Kräutern aufweisen. Es gibt bis jetzt aber keine endgültige Liste der Substanzen, die Phytoöstrogene enthalten. Bis jetzt jedoch wurden Phytoöstrogene in den folgenden Substanzklassen gefunden:

- *Lignane
- *Isoflavone
- *Coumestane

.Die Isoflavone bilden dabei die interessanteste Gruppe und sind auch diejenigen, die zum Beispiel in Sojaprodukten vorkommen. Lignane und Coumestane sind zurzeit dagegen noch wenig erforscht.

Glossar

Phytoöstrogen: in Pflanzen und Kräutern vorkommende Verbindungen

Östrogen: Stammbegriff für Östrus hervorrufende Komponenten; die weiblichen Geschlechtshormone

Östradiol: ein Östrogentyp

Progesteron: eine Steroidhormon

Östrogenantagonist: Substanz, deren Wirkung der von Östrogen entgegengesetzt ist

Östrogenagonist: arbeitet mit dem Östrogen zusammen

Tamoxifen: ein Arzneistoff, der zur Bekämpfung von Brustkrebs eingesetzt wird und schwache östrogenartige Effekte aufweist

Goserelin: Östrogeninhibitor eingesetzt bei der Behandlung von Brustkrebs

Lignane, Isoflavone, Coumestane: pflanzliche Substanzklassen, in denen Phytoöstrogene enthalten sind

Hormonrezeptoren: ein bestimmter Teil der Zelle, wo Hormone andocken, um eine Wirkung im Körper auszulösen

Was ist ein hormon-sensitiver Brustkrebs?

Das Wachstum vieler gesunder Gewebe, einschließlich des weiblichen Brustgewebes, steht unter der Kontrolle von Hormonen. Wenn hier Krebs entsteht, fungiert als Auslöser oft der Einfluss von Veränderungen in der hormonellen Umgebung. Daher ist eine Hormontherapie ein essentieller Bestandteil im Management von hormon-sensitivem Krebsgeschehens.

Um zu bestimmen, ob ein bestimmter Krebs hormonabhängig ist oder nicht, wird die Brustkrebspatientin einem speziellen Hormonrezeptortest unterzogen. Hierbei wird das Vorhandensein von Östrogen-, und Progesteronrezeptoren in den Tumorzellen gemessen. Nur wenn solche Rezeptoren vorkommen, wird der Tumor als östrogen-, bzw progesteronrezeptor-positiv bezeichnet. Im anderen Falle, bei nicht hormonabhängigen Tumoren, spielen Östrogene wie auch Phytoöstrogene keine Rolle.

Jede Zelle besitzt Hormonrezeptoren. Nur wenn Hormone, wie zum Beispiel die Östrogene, an diese Rezeptoren andocken, entfalten sie ihre Wirkung. Können die Hormone nicht an ihre spezifischen Rezeptoren andocken, bleiben sie wirkungslos. Deshalb ist Östrogen auch nur dann (in Bezug auf Brustkrebs gesehen) „gefährlich“ wenn es an seine spezifischen Hormonrezeptoren andocken kann, da es die Proliferation von Brustkrebszellen fördert. Phytoöstrogene greifen genau da ein: sie besetzen diese Rezeptoren und hindern die Östrogene am Andocken.: So stellt man sich den Schutzmechanismus der Phytoöstrogene vor Brustkrebs vor.

Obwohl Phytoöstrogene oft mit Östrogenen verglichen werden, konnte man bisher ihre Wirkung auf die Östrogenspiegel im Körper nicht klar definieren. Die überwiegende Mehrheit der Studien deutet aber darauf hin, dass Phytoöstrogene nicht die gleichen Wirkungen wie die Östrogene entfalten und dass sie im Gegenteil sogar der Proliferation von Krebszellen im Körper vorbeugen.

Die richtige Menge an Östrogen im Körper hat einen absolut gesundheitsfördernden Effekt für die Frau. Es ist vielmehr ein Übermaß an Östrogen, das mit der Entstehung von Brustkrebs in Verbindung gebracht wird. Tatsächlich ließ sich nachweisen, dass Frauen, die eine HRT erhalten, einem erhöhten Risiko der Entstehung von Brustkrebs ausgesetzt sind.¹⁾ Eine schwedische Studie an 23000 Hormonempfängerinnen zeigte, dass die Häufigkeit von Brustkrebs in einem Zeitraum von 6 Jahren gegenüber einer Kontrollgruppe, welche keine Hormone einnahm, anstieg.²⁾ Bei einer der frühesten britischen Untersuchungen an 5000 Frauen, die HRT erhielten, ergab sich folgendes Resultat: die Mortalitätsrate aufgrund von Brustkrebs nahm zu um den Wert von 0,55 pro 1000 im Zeitraum bis 1984, zwischen 1984 und 1988 sogar auf den Wert von 1.³⁾

Bei jeder Menstruation wird Östrogen durch die Ovarien produziert. Daraus folgt, dass, über die Lebensjahre hinweg, von der Häufigkeit der Perioden auch das Ausmaß abhängt, mit dem

die Produktion von Östrogen stimuliert wird. So ließ sich nachweisen, dass eine direkte umgekehrte Korrelation besteht zwischen dem (relativ späten) Eintreten der Menarche und der Anzahl der Kinder, die die Frau hat, einerseits und dem wahrscheinlichen Auftreten von Brustkrebs andererseits. Das heißt, je früher es also zu Blutungen kommt und je weniger Kinder die Frau gebärt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken

Nahrungsmittel, die Phytoöstrogene enthalten

Ölhaltige Samen, besonders Leinsamen

Getreide (z.B. Roggen, Weizen, Hafer)

Gemüse (z.B. Knoblauch, Kürbis, Spargel, Kohl, Spinat)

Hülsenfrüchte (z.B. Kichererbsen, Kidneybohnen, Linsen)

Früchte (z.B. Birnen, Pflaumen)

Sojaprotein

Algen

Bohnenkeimlinge

Hopfen

Sojabohnen besitzen den höchsten Anteil an Isoflavonen und andere Sojaprodukte wie Tofu, Tempeh oder Sojamilch enthalten ebenfalls einen beträchtlichen Anteil dieser Stoffe. Die Lignane, jedoch, eine andere Untergruppe, in der Phytoöstrogene vorkommen, werden mehr über eine Ernährung, die reich an Faserstoffen ist, eingenommen.

Zurzeit existieren drei verschiedene Ansätze, mittels derer versucht wird, die Rolle der Phytoöstrogene bei der Prävention und Behandlung von Brustkrebs zu verstehen:

1. Antiöstrogener Effekt

Die am weitesten verbreitete Sichtweise ist, dass Phytoöstrogene die Ausbreitung von Krebszellen in der Brust zu verhindern, d.h. dass sie sich antagonistisch zu den Östrogenen verhalten. Dieser Effekt ähnelt dem des häufig verschriebenen Medikaments Tamoxifen. In beiden Fällen scheint es hauptsächlich die Bindung an den Östrogenrezeptor zu sein, wodurch die Aktivität des zirkulierenden Östradiol (ein Östrogentyp) verhindert wird. Der offensichtlich große Vorteil von Phytoöstrogenen gegenüber Tamoxifen ist aber das Fehlen von Nebenwirkungen bei ihrer Einnahme und auch das unbegrenzte Anhalten ihrer Wirkung im Körper. Dagegen wird in einigen Quellen darüber berichtet, dass Tamoxifen nach einer etwa einjährigen Applikation keine Wirkung mehr zeigt ⁴⁾

Es ist schon lange bekannt, dass Brustkrebs ebenso wie andere Karzinomarten, wie des Dickdarms, der Prostata, des Endometriums und der Ovarien, in Asien wie auch in Osteuropa seltener vorkommen als in westlichen Ländern.⁵⁾ Japan gilt übereinstimmend als das Land mit dem geringsten Risiko, an hormonabhängigem Krebs zu erkranken.⁶⁾ Darüber hinaus weisen unter asiatischen Migranten in westlichen Ländern, diejenigen, die ihre traditionelle Ernährungsweise beibehalten ⁷⁾, kein erhöhtes Risiko auf, wohingegen ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankungen mit einer Umstellung zu westlicher Ernährung einhergeht.⁸⁾ Brustkrebspatienten in Japan haben eine bessere Prognose als in USA oder Großbritannien.⁹⁾ Diese Unterschiede zeigen sich bei menopausalen Frauen und zwar unabhängig vom Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose. Eine vergleichende Studie an Japanerinnen und weißen Frauen auf Hawaii ergab, dass bei ersteren eine höhere Anzahl an Tumoren in situ vorkamen, aber weniger Metastasen in den Lymphknoten. Wo solche Metastasen auftraten, waren aber seltener drei oder mehr Lymphknoten betroffen.¹⁰⁾ In jedem Stadium der Erkrankung übertraf die Überlebenszeit der Frauen japanischer Abstammung nach der operativen Entfernung der Geschwülste diejenige der weißen Frauen.¹¹⁾ Diese Fakten deuten darauf hin, dass eine Ernährung mit einem hohen Anteil an Phytoöstrogenen, also z.B. mit viel Sojaprodukten, ein geringeres Risiko impliziert, an Brustkrebs zu erkranken, als die westliche Ernährungsweise.

2. Östrogen-agonistische Wirkungsweise

Die gegenteilige und viel seltener beschriebene Anschauung behauptet, dass Phytoöstrogene (speziell Genistein, Daidzein und Equol) in Wirklichkeit eine agonistische Wirkung an der östrogenabhängigen Genexpression in Brustkrebszellen entfalten.

Man stimmt darin überein, dass obwohl die östrogene Wirkung der Phytoöstrogene beim Menschen unwesentlich ist, es durch potenzielle und kombinierte Wirkungen dieser Stoffe zu kollektiven, kumulativen Effekten durch eine Vielzahl verschiedener Phytoöstrogene kommt, die zu einem Gesamtanstieg östrogenener Wirkung mit klinischer Signifikanz führt.¹²⁾

3. Ausgleichende Wirkung

Eine andere Sichtweise, die aber noch nicht durch klinische Untersuchungen gestützt wird, geht von einem ausgleichenden Effekt auf die Östrogenkonzentration im Körper aus. Deshalb können die Phytoöstrogene bei einem niedrigen Östrogenspiegel die Östrogenaktivität anregen und bei exzessiver Östrogenbildung hingegen dessen Aktivität antagonistisch blockieren, indem sie die Rezeptorstellen besetzen.

Zusammenfassung

Die überwiegende Anzahl der Erfahrungen zeigt, dass Phytoöstrogene nicht das Wachstum von Krebszellen in der Brust stimulieren. Der wahrscheinlichste Mechanismus zur Entfaltung ihrer östrogen-antagonistischen Wirkung ist das durch einen kompetitiven Verdrängungseffekt Besetzen der Rezeptoren der Tumorzellen ohne dass ein Wachstum ausgelöst wird. Das körpereigene Östrogen kann so nicht mehr an diese Rezeptoren andocken und als Auslöser für eine pathologische Zellproliferation dienen.

Vor diesem Hintergrund wollen wir sechs mögliche Szenarien bezüglich Frauen betrachten, die phytoöstrogenhaltige chinesische Kräuter erhalten, um die Sicherheit und Unbedenklichkeit bei der Verordnung zu illustrieren.

a) eine gesunde Frau ohne Brustkrebs:

Phytoöstrogene wirken präventiv gegenüber der Verbreitung hormonsensitiver Brustkrebszellen und fördern die Gesundheit auch sonst auf verschiedene Weise (siehe unten).

b) eine Frau mit asymptomatischem hormonsensitivem Brustkrebs:

Hier konkurrieren die Phytoöstrogene mit den Östrogenen um den Zugang zu den spezifischen Rezeptoren an der Tumoroberfläche, ihre Einnahme ist daher nützlich.

c) eine Frau mit einer nicht hormonsensitiven Form von Brustkrebs:

Die Krebszellen werden in keiner Weise durch die Phytoöstrogene beeinflusst.

d) eine Frau mit hormonsensitivem Brustkrebs, die Tamoxifen einnimmt:

Da Tamoxifen die Östrogenrezeptoren blockiert, ist eine Gabe von Phytoöstrogenen wirkungslos.

e) eine Frau mit hormonsensitivem Brustkrebs, die Goserelin (Zoladex) erhält:

Durch dieses Medikament werden nicht die Rezeptoren blockiert, sondern es wird die Menge des Östrogen im Körper vermindert. Wie unter a) docken die Phytoöstrogene an den Rezeptoren an und wirken der Proliferation der Krebszellen entgegen.

f) eine Frau mit hormonsensitivem Brustkrebs, die weder Tamoxifen noch Goserelin einnimmt:

sehr unwahrscheinlich, aber entspricht dem Fall e): die Phytoöstrogene blockieren die Zellrezeptoren.

Phytoöstrogene sind, richtet man sich nach dem gegenwärtigen Stand der Erfahrung, nicht nur als sicher anzusehen, sondern ihre Einnahme ist auch als vorteilhaft zu bewerten. Dies gilt für jede Form von Brustkrebs, sei diese nun hormonsensitiv oder nicht. Wir sollten uns auch daran erinnern, dass es in gewisser Weise geradezu unmöglich wäre, den Konsum von Phytoöstrogenen zu vermeiden, kommen sie doch von Natur aus in vielen üblichen Nahrungsmitteln vor.

Weitere gesundheitsfördernde Effekte der Phytoöstrogene

Die folgenden Wirkungen wurden alle wissenschaftlich nachgewiesen:

- Positive Beeinflussung des Lipoproteinprofils ¹³⁾
- Verbesserung vieler menopausaler Beschwerden ¹⁴⁾
- Reduktion des Risikos einer Herz-Kreislaufkrankung ¹⁵⁾
- Verringerung des Cholesterinspiegels ¹⁶⁾
- Günstiger Effekt bei vorliegender Osteoporose durch Erhöhung der Knochendichte ¹⁷⁾
- Antivirale Wirkung ¹⁸⁾
- Bakterizide ¹⁹⁾ und fungizide Eigenschaften ²⁰⁾
- Antioxidative Eigenschaften ²¹⁾
- Antimutagene Wirkung ²²⁾
- Senkung des Blutdrucks ²³⁾
- Entzündungshemmung ²⁴⁾
- Verhinderung von Zellproliferationen ²⁵⁾

Klinische Studien

1. Überprüfung der klinischen Effekte von Phytoöstrogenen

Versuche an Brustzellstämmen im Reagenzglas bestätigten die antiproliferativen Wirkungen der Phytoöstrogene. Enterolacton, Enterodiol und synthetische Lignanderivate (mammalian lignan derivatives) zeigten eine Wachstumshemmung von 18-20% unter in vitro-Bedingungen. ²⁶⁾

Auch die Effektivität von natürlichen und synthetischen Flavonoiden wurde an den gleichen Zellproben getestet. In allen Fällen erwiesen sich diese als antiproliferativ, wobei es sich nicht allein um eine zytostatische Aktivität handeln konnte, stieg die Zelltodrate doch in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis an. ²⁷⁾

2. Regulation der induzierenden Stickstoffoxydsynthese in menschlichen MCF-7-Brustkrebszellen durch Phytoöstrogene in der Nahrung

Erforscht wurde die Wirksamkeit des Phytoöstrogens Biochanin A auf das Wachstum von menschlichen MCF-7 Brustkrebszellen. Dabei zeigte sich eine von der Dosis und der Dauer der Einnahme abhängige Hemmung bei Konzentrationen über 20 mgr x mL (-1). Bei der folgenden morphologischen Untersuchung der behandelten Zellen fanden sich eine Verdichtung der Chromosomen und eine Dehydration des Zytoplasmas, was den Schluss nahe legt, ein Prozess von programmiertem Zelltod (Apoptosis) habe stattgefunden (und ist somit wohl ein wichtiger Wirkmechanismus des Biochanin A in Bezug auf die Wachstumshemmung.) Die Resultate zeigten auch, dass bei einer Konzentration von 40mgr x mL (-1) Biochanin A die Spiegel von induzierender Stickstoffoxydsynthese reduziert wurden, was zu einer Hemmung der Produktion von Stickstoffoxyd führt. Letzteres ist ein bekannter sekundärer Botenstoff und Auslöser der Apoptose. Gleichzeitig wurde die gesamte Zusammensetzung der Zellproteine beeinflusst. Dagegen konnten keine signifikanten Veränderungen bei den Superoxyddismutase-Eiweiss-Spiegel bei einer Konzentration von 40 oder 100mgr x mL (-1) von Biochanin A festgestellt werden. Die Daten deuten darauf hin, dass der inhibitorische Effekt von Biochanin A auf das Wachstum von Brustkrebszellen mit dem Einfluss auf die induzierenden Stickstoffoxydsynthese und die daran gekoppelte Produktion von Stickstoffoxyd zusammenhängt. ²⁸⁾

3. Mögliche Gewebselektivität der Östrogene und der in der Nahrung befindlichen Phytoöstrogene

Die kürzliche Entdeckung eines sekundären Subtypus eines Östrogenrezeptors, des Östrogenrezeptors beta, kann eventuell unser Verständnis der gewebsspezifischen Wirkungen der östrogenen Substanzen, der natürlichen wie auch der synthetischen, voranbringen. Dass bestimmte Effekte durch Vermittlung dieses Rezeptors erfolgen, ist zwar erst noch unter Bedingungen in vitro zu beweisen, gleichwohl mag die Existenz zweier (in ihrer

Gewebslokalisierung und auch ihrer biologischen Aktivität) unterschiedener Östrogen-Rezeptoren helfen, das seltsame Verhalten vieler östrogenen Substanzen zu erklären (einschließlich der natürlich in Nahrungsmitteln vorkommenden).²⁹⁾

4. Wirkungen der Phytoöstrogene auf die Aktivität von Aromatase, 3beta- und 17beta-hydroxy-Steroid-Dehydrogenase und auf menschliche Brustkrebszellen

Diese Studie untersuchte den Mechanismus, durch den Phytoöstrogene präventiv der Entstehung von Krebs entgegen wirken. Phytoöstrogene wurden zur Beurteilung ihrer Wirkung als Anti-Aromatase, Anti-3 beta-hydroxysteroid dehydrogenat delta5 /delta4 isomerase (3 beta-HSD) und Anti-17betahydroxy steroiddehydrogenase (17beta HSD) auf Mikrosomen in der menschlichen Plazenta getestet. Dabei stellte sich heraus, dass Isoflavonoide und solche Substanzen, welche den Phenol B Ring in der 3.Position auf dem Pyranring besaßen, eher bevorzugt 3beta-HSD und/oder 17beta-HSD hemmten als Aromatase. Ebenso wurde die Interaktion mit dem Östrogenrezeptor untersucht, wobei ein stabil übertragener Brustkrebszellstamm (MVLN) verwendet wurde. Desgleichen wurde auch die Wirkung der Phytoöstrogene auf menschliche Brustkrebszellen geprüft, die in einem Fall (MSF-7) östrogenabhängig waren, im anderen Fall (MDA-MB231) unabhängig. Hierbei konnte eine Beziehung zwischen Struktur und Aktivität erkannt werden, sowie bestimmte Regionen und /oder Substanzen identifiziert werden, die von essentieller Bedeutung für spezifische Aktivitäten sind. Bei hohen Konzentrationen allerdings erzielen einige Phytoöstrogene ihre protektive Wirkung wohl durch andere östrogen-unabhängige Mechanismen.³⁰⁾

5. Phytoöstrogene haben agonistische Wirkung sowie einen Kombinationseffekt auf eine durch Östrogen-induzierte Genexpression bei menschlichen Brustkrebszellen vom MCF-7-Typus

Diese Untersuchung hier versuchte herauszufinden, ob eine östrogenabhängige Genexpression durch die Gabe von verschiedenen Phytoöstrogenen bei der Behandlung von Brustkrebszellen beeinflusst werden kann. MCF-7 Brustkrebszellen wurden mit östrogensensitiven Indikatoren übertragen, gefolgt durch eine Verabreichung eines von vier Phytoöstrogenen (Genistein, Daidzein, Formononetin und Equol) oder einer Kombination aller dieser Substanzen unter gleichzeitiger Abwesenheit von Östradiol. Die Ergebnisse zeigten eine klare Aktivität der Phytoöstrogene gegenüber der östrogenabhängigen Genexpression. Darüber hinaus stimulierte die Kombinationsbehandlung die Indikatoren in stärkerem Ausmaße als die individuelle Verabreichung der einzelnen Phytoöstrogene. Da die getesteten Phytoöstrogene meistens gemeinsam in der Nahrung vorkommen, spiegelt diese kombinatorische Wirkung wohl eher genauer die in vivo Auswirkungen wider.⁽³¹⁾

6. kontrollierte Fallstudie zu Phytoöstrogen und Brustkrebs

Wissenschaftler in Perth, Australien untersuchten den 72 Stunden alten Urin von 144 kürzlich mit Brustkrebs diagnostizierten Frauen, sowie von einer gleichen Anzahl gleichaltriger gesunden Frauen. Hierbei richtet sich die Analyse auf den Nachweis von Substanzen, die sich natürlich in aus Sojabohnen und ähnlichen faserreichen Pflanzen hergestellten Nahrungsmitteln finden, den Isoflavonen und Lignanen. (Denn die Ausscheidung dieser Stoffe spiegelt sowohl die Aufnahme als auch ihre Verwertbarkeit wieder.) Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer hohen Ausscheidungsrate dieser Stoffe und einem verminderten Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.³²⁾

7. Interaktion östrogenartiger Chemikalien und Phytoöstrogene mit dem Östrogenrezeptor- beta

Bei dieser Studie ergab sich folgendes Bild: die östrogenartige Wirksamkeit von industriell gefertigten östrogenartigen Stoffe ist sehr beschränkt, diejenige der Phytoöstrogene dagegen signifikant, besonders gegenüber Er-beta. So lösen sie viele der biologischen Reaktionen aus, die von physiologischen Östrogenen erzeugt werden.³³⁾

1. Grady D *et al* 1992, pp. 1018-20.
2. Bergkvist L *et al* 1989 The Risk of Breast Cancer after Oestrogen and Oestrogen-Progestin Replacement. *New England Journal of Medicine*, vol. 321, no. 5, pp. 293-7.
3. Hunt K *et al* 1990 Mortality in a Cohort of Long-term Users of Hormone Replacement Therapy: an Updated Analysis. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 97, pp. 1080-6.
4. Hirshuat Y, Pressman P I, *Breast Cancer - The Complete Guide*, Bantam, 1996.
5. Rose DP, Boyer AP, Wynder EL. International comparison of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, per capita fat consumption. *Cancer* 1986;58:2363-71.
6. Parkin DM. Cancers of the breast, endometrium and ovary: Geographical correlations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1917-25.
7. Kolonel LN. Variability in diet and its relation to risk in ethnic and migrant groups. *Basic Life Sci* 1988;43:129-35.
8. Lee HP, Gourley L, Duffy SW. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991;337:1197-200.
9. Cohen LA, Rose DP, Wynder EL. A rationale for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients: An update. *Nutr Cancer* 1993;19:1-10.
10. Stemmermann GN, Catts A, Fukunaga FH, Horie A, Nomura AMY. Breast cancer in women of Japanese and Caucasian ancestry in Hawaii. *Cancer* 1985;56:206-9.
11. Nomura AMY, Le Marchand L, Kolonel LN, Hankin JH. The effect of dietary fat in breast cancer survival among Caucasian and Japanese women in Hawaii. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18:135S-41S.
12. Willard ST, Frawley LS. Phytoestrogens Have Agonistic and Combinatorial Effects on Estrogen-Responsive Gene Expression in MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *Medical University of South Carolina*, December 1997.
13. Knight DC, Eden JA. A Review of the Clinical Effects of Phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996 may 87;5 Pt2 897-904.
14. *Ibid.*
15. *Ibid.*
16. *Ibid.*
17. *Ibid.*
18. MacRae WD, Hudson JB, Towers GHN. The antiviral action of lignans. *Planta Med* 1989;55:531-5.
19. Wyman JG, VanEttan HD. Antibacterial activity of selected isoflavonoids. *Phytopathology* 1978;68:583-9.
20. Naim M, Gestetner B, Zilkah S, birk Y, BondiA. Soybean isoflavones. Characterization,

determination, and antifungal activity. *J Agric Food Chem* 1974;22:806-10.

21. Jha HC, Von Recklinghausen G, Zilliken F. Inhibition of in vitro microsomal lipid peroxidation by isoflavonoids. *Biochem pharmacol* 1985;34:1367-9.

22. Hartman PE, Shankel DM. Antimutagens and anticarcinogens: A survey of putative interceptor molecules. *Environ Mol Mutagen* 1990;15:145-82.

23. Wu ESC, Loch JT, Toder BH, et al. Flavones. 3. Synthesis, biological activities, and conformational analysis of isoflavone derivatives and related compounds. *J Med Chem* 1992;35:3519-25.

24. *Ibid.* p. 3519-25.

25. Hirano T, Oka K, Akiba M. Antiproliferative activity of synthetic and naturally occurring flavonoids on tumour cells of the human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1989;64:69-78.

26. Hirano T, Fukuoka K, Oka K, et al. Antiproliferative activity of mammalian lignan derivatives against the human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. *Cancer Invest* 1990;8:595-602.

27. Hirano T, Fukuoka K, Oka K, et al. Antiproliferative activity of mammalian lignan derivatives against the human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1989;64:69-78.

28. *Reprod Nutr Dev* 2000 Jan-Feb;40(1):11-8 (ISSN:0926-5287) Hsu JT; Ying C; Chen CJ, Department of Animal Sciences, National Taiwan University, Taipei, Republic of China.

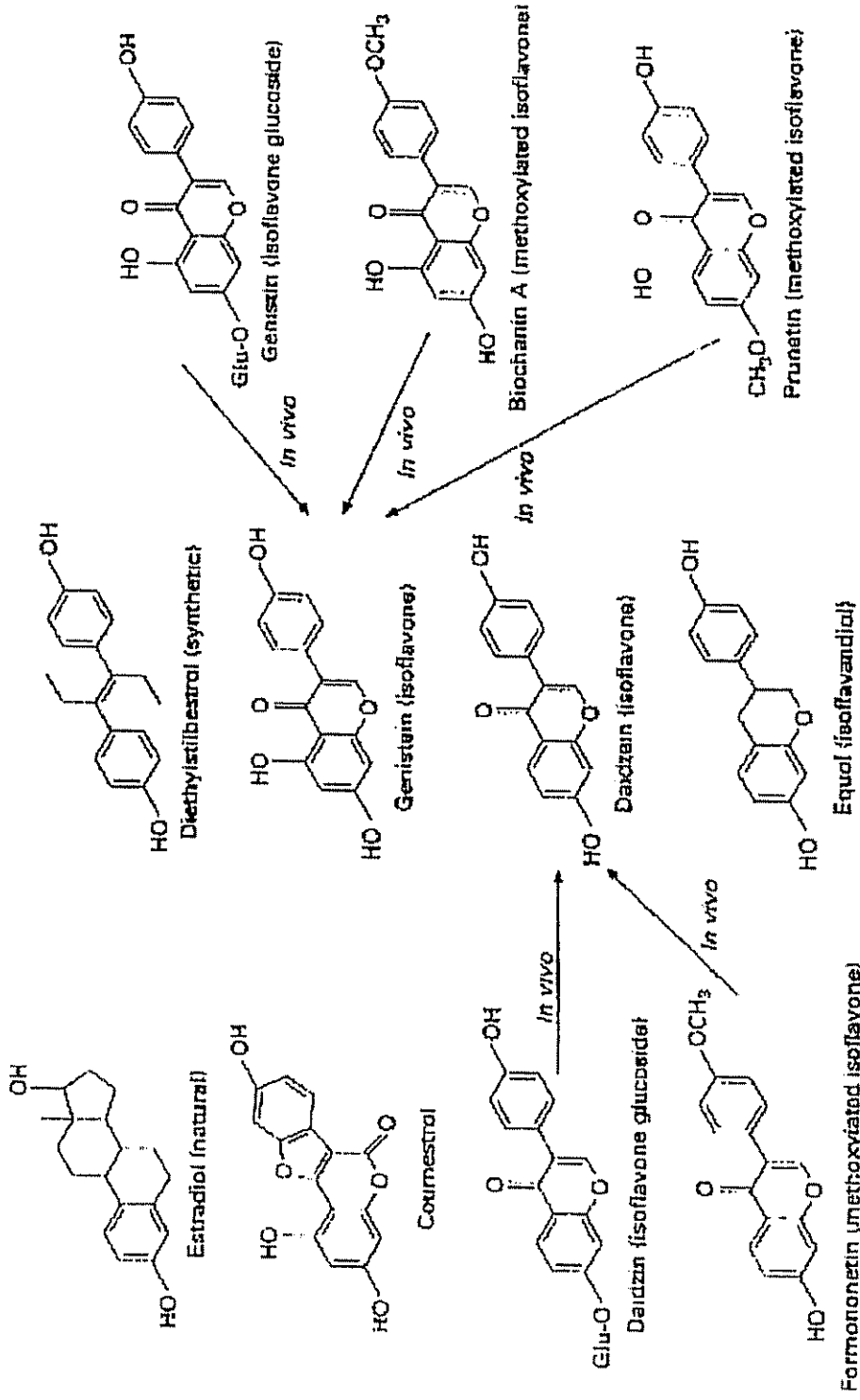
29. *Curr Opin Lipidol* 1999 Feb;10(1):47-52 (ISSN: 0957-9672) Cassidy A Centre for Nutrition and Food safety, School of Biological Sciences, University of Surrey, Guildford UK.

30. *Life Sci* 2000 Feb 25;66(14):1281-91 (ISSN:0024-3205) Le Bail J; Champavier Y; Chulia AJ; Habrioux G UPRES EA 1085 biomolécules et cibles cellulaires tumorales-Prolifération cellulaire et inhibition enzymatique, Laboratoire de Biochimie, Limoges, France.

31. Willard ST, Frawley LS *Endocrine* 1998 Apr 8:2 117-21.

32. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M., Lopez. D. (1997)*Lancet* 350 (9083): 990-994.

33. *Endocrinology* 1998 Oct;139(10):4252-63 (ISSN: 0013-7227) Kuiper GG; Lemmen JG; Carlsson B; Corton JC; Safe SH; van de Saag PT; van der Burg B; Gustafsson JA Centre for Biotechnology and Department of Medical Nutrition, Karolinska Institute, Huddinge, Sweden.



Structural similarity of oestrogens and phytoestrogens