

Павлушенко М.В.<sup>1</sup>, Любота Р.В.<sup>1</sup>, Зотов О.С.<sup>1</sup>, Анікусько М.Ф.<sup>2</sup>, Верещачко Р.І.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр, м. Київ, Україна

## Вплив вітаміну D на розвиток і перебіг раку молочної залози (огляд літератури)

**Резюме.** Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жіночого населення в усьому світі. Щорічно захворюваність на РМЗ збільшується, що вимагає пошуку нових тригерних факторів, які можуть робити вагомий внесок у розвиток і перебіг даного захворювання. Одним з таких факторів є вітамін D, щодо якого більшість населення планети перебуває в стійкому дефіциті. У даній статті подано огляд актуальних клінічних досліджень останніх 15 років, присвячених зв'язку між концентрацією сироваткового вітаміну D і ризиком розвитку раку молочної залози, прогностичними факторами, виживаністю й результатами лікування, а також впливом стану рецепторів вітаміну D на перебіг РМЗ. Було встановлено неоднорідність результатів досліджень, що з'ясували зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і ризиком розвитку РМЗ, прогностичними факторами й виживаністю. У дослідженнях, що демонстрували зв'язок зниженого статусу рецепторів вітаміну D і гіршого прогнозу захворювання, неоднорідності не спостерігалось. Аналогічна ситуація була встановлена при дослідженні впливу вітаміну D на кращі результати лікування. Незважаючи на суперечливі результати досліджень, більшість з них все ж показує зв'язок недостатнього рівня вітаміну D з ризиком розвитку РМЗ, його прогностичними факторами, виживаністю й результатами лікування. Тому обраний вектор наукових пошуків є раціональним як щодо ліквідації пандемії дефіциту вітаміну D серед населення планети, так і щодо запобігання поширенню РМЗ.

**Ключові слова:** рак молочної залози; вітамін D; фактори ризику; рецептори вітаміну D; огляд

### Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жіночого населення в усьому світі. За даними Національного канцер-реєстру України, показник захворюваності у 2018 році становив 45,3, а смертності — 14,8 на 100 000 жіночого населення (без урахування даних Донецької, Луганської областей, АР Крим і м. Севастополь) [1]. Щорічно захворюваність на РМЗ збільшується, що вимагає пошуку нових тригерних факторів, які можуть робити вагомий внесок у розвиток і перебіг даного захворювання.

Одним з таких факторів є вітамін D, щодо якого більшість населення планети, включно з жінками в постменопаузі, перебуває в стійкому дефіциті. Дана епідеміологічна ситуація дає підстави для вивчення ролі вітаміну D у сценарії розвитку злоякісних пухлин різних локалізацій, а саме раку молочної залози, колоRECTALного раку, раку передміхурової залози, мелано-

ми й раку шкіри, раку легені, сарком м'яких тканин і кісток, раку підшлункової залози тощо.

Вітамін D — жиророзчинний вітамін, що має стероїдне походження й відіграє основну роль у підтриманні гомеостазу кальцію в організмі (класичний ефект). Вітамін D надходить до організму у вигляді двох форм — холекальциферол (D<sub>3</sub>) і ергокальциферол (D<sub>2</sub>) — з продуктами харчування рослинного і тваринного походження, однак переважна більшість вітаміну D, а саме холекальциферолу (D<sub>3</sub>), синтезується ендемогенно з 7-дегідрохолестерину в шкірі під час дії ультрафіолетового випромінювання сонця. Далі в організмі відбувається гідроксилювання вітаміну D, що проходить у два послідовні етапи: перший — у печінці, де утворюється 25-гідроксивітамін (25(OH)D) — основний циркулюючий метаболіт, а другий — в нирках, де під дією ферменту 1- $\alpha$ -гідроксилази (CYP27B1) утворюється 1,25(OH)<sub>2</sub>D, відомий як кальцитриол, що є активною формою віта-

міну D і здійснює всі ефекти через внутрішньоклітинні рецептори вітаміну D (VDR), які разом з естрогеновими, прогестероновими й андрогеновими рецепторами входять до складу ядерного сімейства регуляторів транскрипції стероїдних гормонів. На сьогодні, крім класичного ефекту, виділяють й інші (некласичні) ефекти вітаміну D. До найбільш відомих некласичних ефектів кальцитріолу належать протизапальна, антипроліферативна й проапоптозна дія вітаміну. Протизапальна дія кальцитріолу обумовлена блокуванням ферменту циклооксигенази-2, що призводить до пригнічення синтезу простагландинів. Встановлено, що VDR відповідають за експресію близько 200 генів, які впливають на диференціацію клітин, їх проліферацію та апоптоз [2–5]. Важливу роль в активації VDR відіграють ферменти — CYP27B1 (забезпечує гідроксилювання в нирках) і CYP24A1 (відповідає за руйнування як 25(OH)D, так і 1,25(OH)), які метаболізують кальцитріол. В експериментальних дослідженнях виявлено, що під час розвитку пухлинного процесу баланс між цими ферментами порушується, що призводить до нівелювання протипухлинних ефектів, які опосередковані активацією VDR [6, 7]. Численні дослідження показали, що 1,25(OH) і його аналоги сповільнюють ріст пухлинних клітин, в основному в G0/G1 фазі клітинного циклу шляхом індукування апоптозу. Крім цього, 1,25(OH) пригнічує ангиогенез, клітинну адгезію і міграцію, а отже, зменшує експансію пухлинних клітин [8, 9].

Класичним місцем синтезу вітаміну D є нирки, проте кишечник, молочна залоза, простата також можуть експресувати 1- $\alpha$ -гідроксилазу (CYP27B1) і синтезувати 1,25(OH) у так званий автокринний спосіб [10]. Особливістю цього процесу є те, що гідроксилювання 25(OH)D поза нирками не регулюється паратгормоном і фактором росту фібробластів [3, 8].

З урахуванням вищенаведених фізіологічних ефектів вітаміну D цілком очевидно, що наявність експресії VDR є передумовою протипухлинного ефекту 1,25(OH) [5, 6], а підтримання нормального рівня 25(OH)D у сироватці крові є необхідним для здійснення не лише класичних функцій вітаміну D (метаболізм мінералів в кістках), але й регуляції клітинної проліферації і диференціації. Це, у свою чергу, дозволяє припустити, що при РМЗ рівень вітаміну D, а саме його активного метаболіту 25(OH)D, є досить показовим, оскільки відображає сумарний вміст ендogenousого й екзогенного вітаміну D [3–6]. Важливо розуміти, що на концентрацію сироваткового вітаміну D впливає безліч факторів, таких як вік, індекс маси тіла (ІМТ), менструальний статус, тютюнопаління, етнічна й расова приналежність, рівень інсоляції, фізична активність, вагітність, лактація, колір шкіри, сімейний анамнез РМЗ, додаткове вживання вітаміну D у вигляді дієтичних добавок, час забору крові. Тому при визначенні впливу сироваткового рівня вітаміну D на канцерогенез РМЗ потрібно враховувати ці фактори [3, 11, 12]. Оскільки на даний час ведуться суперечки з приводу рівнів вітаміну D, які вважаються достатніми, недостатніми й дефіцитними, у даному огляді будуть розглянуті лише ті дослідження, у яких рівень < 20,0 нг/мл визначається як дефіцитний,

20,0–29,9 нг/мл — як недостатній,  $\geq 30,0$  нг/мл — як достатній відповідно.

З огляду на ріст захворюваності на РМЗ і поширеність дефіциту вітаміну D даний літературний огляд буде присвячений питанням зв'язку між концентрацією сироваткового вітаміну D і ризиком розвитку й прогнозом перебігу РМЗ.

## Зв'язок між дефіцитом вітаміну D і ризиком розвитку РМЗ

Роль вітаміну D як фактора ризику розвитку раку молочної залози до сьогодні остаточно не з'ясована. Через складність епідеміологічних і популяційних досліджень у літературі немає однозначної думки щодо зв'язку між рівнем 25-гідроксивітаміну й ризиком розвитку раку молочної залози. У табл. 1 наведено результати епідеміологічних досліджень з вивчення впливу рівня сироваткового вітаміну D на ризик виникнення РМЗ [11–17].

У багатоетнічному когортному дослідженні «випадок — контроль» Y. Kim і співавт. (2014) вивчали взаємозв'язок між сироватковим рівнем вітаміну D і ризиком розвитку РМЗ. У дослідження включено 36 458 жінок п'яти расових/етнічних груп (білі, афроамериканці, корінні гавайці, японці й латиноамериканці), з яких 707 — жінки в постменопаузі, які на момент включення в дослідження проживали на Гавах і в Лос-Анджелесі. Використовуючи умовні моделі логістичної регресії, виявили обернено-пропорційний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком раку молочної залози в постменопаузі лише серед білошкірих жінок, а в інших расових/етнічних групах такої залежності не виявлено. Особливе це дослідження тим, що воно показує роль дефіциту вітаміну D як фактора ризику розвитку РМЗ не лише в жінок з білою шкірою, як переважна більшість досліджень, але й у жінок інших расових/етнічних груп. Середній час між забором крові й виникненням раку молочної залози становив близько 3 років. Результати даного дослідження дають можливість припустити, що білі жінки мають більш виражений поліморфізм ядерних VDR або що світла шкіра в комбінації з частим перебуванням на сонці підвищує рівень синтезу вітаміну D<sub>3</sub>, що, у свою чергу, зменшує ризик розвитку РМЗ [14].

P. Chen і співавт. (2013) у дослідженні «випадок — контроль» оцінювали зв'язок сироваткового рівня 25(OH)D з ризиком виникнення РМЗ у 593 пацієнток з карциномою молочної залози та 580 здорових жінок із Шанхаю (Китай). У дослідженні виявлено, що 80% здорових жінок мали дефіцит вітаміну D (менше від 20 нг/мл), а 15,2% — легкий дефіцит (20–30 нг/мл), і лише 4,8% жінок мали достатній рівень вітаміну D (> 30 нг/мл), тоді як серед хворих на РМЗ дефіцит вітаміну D зафіксовано у 96,1%, легкий дефіцит і достатній рівень 25(OH)D — у 3,2 і 0,7% відповідно. Після проведення аналізу отриманих даних встановлено, що порівняно з пацієнтками з найнижчим рівнем сироваткового 25(OH)D жінки з найвищим рівнем вітаміну D демонстрували значне зниження ризику раку молочної залози (Q4 проти Q1: співвідношення шансів (СШ) = 0,10; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,06–0,15) і збільшення рівня

Таблиця 1. Результати досліджень з вивчення впливу рівня сироваткового вітаміну D на ризик виникнення РМЗ

Назва дослідження	Регіон проведення	Загальна кількість жінок	Кількість випадків РМЗ	Середній вік	Менструальний статус	Середня концентрація сироваткового вітаміну D	Час забору крові щодо встановлення діагнозу РМЗ	Коригування за по-заклінічними факторами	Вплив на ризик розвитку РМЗ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kim et al., 2014 (когортне дослідження)	Мультиетнічне дослідження (Блі, афроамериканці, гавайці, японці, латиноамериканці)	36 458	729	67,8	Постменопауза	34,9 нг/мл (білошкірі) 25,7 нг/мл (темношкірі)	Перед встановленням діагнозу	Вік ІМТ Сімейний анамнез РМЗ Наявність доношених вагітностей Сезон забору крові Фізична активність Прийом полівітамінних добавок	+ (лише серед білошкірих жінок в постменопаузі)
Chen et al., 2013 («випадок — контроль» і метааналіз)	Китай	1 173	593	55,3	Пременопауза Менопауза Постменопауза	11,31 нг/мл	На момент постановки діагнозу	Вік ІМТ Прийом оральних контрацептивів Сезон забору крові Сімейний анамнез РМЗ Початок менархе	+
Alipour et al., 2014 («випадок — контроль»)	Іран	672	136	44,2	Пре- та менопауза	7,0 нг/мл	Після встановлення діагнозу	Вік ІМТ Наявність доношених вагітностей Початок менархе Прийом полівітамінних добавок Лактація Сімейний анамнез РМЗ	Не був статистично доведений
Shamsi et al., 2020 («випадок — контроль»)	Пакистан	1 195	411	—	Пре- та менопауза	15,3 нг/мл (хворі на РМЗ) і 16,7 нг/мл (контрольна група)	На момент постановки діагнозу	Вік ІМТ Соціально-економічний статус Освіта Інсоляція Сімейний анамнез РМЗ Прийом полівітамінних добавок	+
Estébanez et al., 2018 (метааналіз)	Європа Канада США	1 159 960	Немає даних	Немає даних (18–79 років)	Пременопауза Постменопауза	Немає даних	До постановки діагнозу	Вік ІМТ Менструальний статус	Серед жінок у пременопаузі

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eijssen et al., 2011 («випадок — контроль»)	Мексика Бразилія Саудівська Аравія Іран Індія Китай Корея Австралія	29 611	613	45	Пременопауза Менопауза	25,4 нг/мл	До та після постановки діагнозу	Вік ІМТ Початок менархе Використання оральних контрацептивів Сімейний анамнез РМЗ Сезон забору крові Вагітність Фізична активність	Не був статистично доведений
Kuhn et al., 2013 (проспективне когортне дослідження)	Європа	519 978	1391	50,7	Пременопауза Менопауза	21,2	До та на момент постановки діагнозу	Вік ІМТ Початок менархе Сезон забору крові Вагітність Лактація Куріння/алкоголь Рівень освіти	Не був статистично доведений

25(OH)D у плазмі крові на 1 нг/мл призводило до зниження ризику виникнення РМЗ на 16 % (СШ = 0,84; 95% ДІ: 0,81–0,87; P < 0,001). Тобто жінки з нормальним або високим рівнем сироваткового вітаміну D мають нижчий ризик розвитку раку молочної залози порівняно з жінками, які мають виражений дефіцит. Усі показники оцінювались з поправкою на вік, ІМТ, прийом оральних контрацептивів, сезон року, менструальний статус, час настання менархе, сімейний анамнез раку молочної залози [12].

U. Shamsi та співавт. (2020) оцінювали зв'язок концентрації 25(OH)D у сироватці крові, вживання вітаміну D та інсоляції на ризик виникнення РМЗ у пацієток, які звертались до двох лікарень у Карачі (Пакистан). Усього було обстежено 1195 жінок: 411 хворих на РМЗ і 784 жінки без жодних злоякісних пухлин, які становили контрольну групу. Дефіцит вітаміну D (< 20 нг/мл) зафіксовано в 67,7 % хворих на РМЗ і 56,7 % жінок контрольної групи. У дослідженні виявлено, що жінки з дефіцитом сироваткового 25(OH)D (< 20 нг/мл) мали вищий ризик РМЗ (СШ = 1,65; 95% ДІ: 1,10–2,50) порівняно з пацієнтами з достатньою кількістю вітаміну D у сироватці крові (> 30 нг/мл). У жінок, які в анамнезі приймали вітамін D за рік до включення в дослідження, зафіксовано протективний ефект щодо РМЗ (СШ = 0,32; 95% ДІ: 0,24–0,43) [18].

N. Estébanez і співавт. (2018) провели метааналіз 68 досліджень, опублікованих між 1998 і 2018 роками, які вивчали взаємозв'язок між вітаміном D і раком молочної залози. Дане дослідження виявило протективний вплив 25(OH)D у когортних дослідженнях (відносний ризик 0,85; 95% ДІ: 0,74–0,98) і дослідженнях «випадок — контроль» (СШ = 0,65; 95% ДІ: 0,56–0,76). Вітамін-D-асоційоване зниження ризику розвитку РМЗ залежно від менструального статусу зафіксовано лише в дослідженнях «випадок — контроль» у жінок в пременопаузі (СШ = 0,67; 95% ДІ: 0,49–0,92). Також не було знайдено доказів впливу споживання вітаміну D на ризик розвитку РМЗ [19].



Дослідження Alipour et al. (2014), яке включало 672 жінки, серед яких було 136 хворих на РМЗ (гістологічно 4 — карцинома *in situ*, 132 — інвазивна протокова). Результати рівня сироваткового вітаміну D хворих на РМЗ порівнювались із результатами жінок з доброякісними захворюваннями молочної залози й контрольною групою, яка включала здорових жінок. Дефіцит вітаміну D оцінювався з поправкою на вік, менструальний статус, час перших пологів, анамнез грудного вигодовування й сімейний анамнез раку молочної залози. У результаті різниця вмісту між доброякісними випадками й контрольною групою, а також між доброякісними та випадками раку не була статистично значущою [10].

Простежено невідповідність між результатами досліджень, що може бути свідченням неправильно підібраної групи, неврахування супутніх позаклінічних факторів, що впливають на концентрацію сироваткового вітаміну D (вік, менструальна функція, наявність/відсутність вагітностей, фізична активність, куріння, вживання алкоголю, вітамінних добавок, оральних контрацептивів), методики вимірювання 25(OH)D, сезону, території проживання, рівня інсоляції, етнічної і расової приналежності, дизайну дослідження [18, 20]. Для об'єктивної оцінки впливу вітаміну D на розвиток РМЗ необхідно враховувати шляхи метаболізму основних форм вітаміну D в організмі. Так, холекальциферол (D<sub>3</sub>) синтезується переважно в результаті УФ-опромінення шкіри й частково надходить з продуктами харчування. У свою чергу ергокальциферол (D<sub>2</sub>) надходить в організм лише з продуктами харчування або у вигляді добавок [14]. Тому при оцінці рівня вітаміну D як фактора ризику раку молочної залози необхідно при виборі груп пацієнтів звертати увагу на колір шкіри, рівень інсоляції, чутливість шкіри до неї, характер харчування, вживання дієтичних добавок, оскільки саме ці фактори визначають метаболізм основних двох форм вітаміну D і можуть істотно вплинути на гетерогенність досліджень.

### **Зв'язок між концентрацією сироваткового вітаміну D і характеристиками пухлини**

Оскільки остаточної думки щодо ролі вітаміну D як фактора ризику розвитку раку молочної залози у літературі так і не було сформовано, дослідники акцентували увагу на оцінці вітаміну D як фактора прогнозу в жінок, які страждають від РМЗ. Так, за останні 20 років література містить чималу кількість праць, що оцінюють кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового вітаміну D і факторами прогнозу перебігу РМЗ, такими як розмір пухлини, ураження лімфатичних вузлів, стадія, молекулярний тип пухлини тощо. Однак серед наукових публікацій спостерігається дисоціація, оскільки наявні дослідження, що підтверджують цей зв'язок, а є і такі, що спростовують.

У перехресному дослідженні G. Janbabai та співавт. (2016) за участю 200 пацієток з раком молочної залози дефіцит 25(OH)D (< 20 нг/мл) зафіксовано в 122 (61 %) хворих. Було показано, що низький рівень сироваткового вітаміну D корелює з несприятливими клініко-патологічними прогностичними факторами, такими як

пізня стадія (ІІВ, ІІС і ІV), великий розмір пухлини, ураження лімфатичних вузлів (4–9 лімфатичних вузлів або понад 9), незалежно від менструального статусу на момент постановки діагнозу. У даному дослідженні також було оцінено зв'язок між факторами прогнозу перебігу РМЗ і менструальним статусом. Отже, було виявлено, що взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і стадією захворювання й ураженням лімфатичних вузлів існує лише в пацієток у постменопаузі. Щодо рецепторів стероїдних гормонів і статусу HER2/neu, найнижчий рівень вітаміну D спостерігається при ER- і HER2/neu-негативних пухлинах, у жінок у пременопаузі — 19,7 і 19,85 % відповідно [21].

У когортному дослідженні S. Hatse і співавт. (2012), яке включало 1800 пацієнтів з первинним інвазивним неметастатичним РМЗ, дефіцит 25(OH)D (< 20 нг/мл) зафіксовано в 583 (32,4 %) хворих, аналогічно до попереднього дослідження було виявлено негативну кореляцію рівня сироваткового вітаміну D з розміром пухлини. Інші характеристики пухлини (ураження лімфатичних вузлів, статус гормональних рецепторів і HER2/neu) не корелювали із сироватковим рівнем вітаміну D. Важливою особливістю цього дослідження є те, що до нього були включені жінки з мульти- й уніфокальними пухлинами молочної залози, у яких також оцінювався статус вітаміну D. З метою визначення кореляції між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й розміром пухлини було перевірено ефект взаємодії між кількістю пухлинних вогнищ і їх розміром. Цей ефект виявився несуттєвим, оскільки рівень сироваткового вітаміну D був однаковим для пацієнтів з уніфокальними й мультифокальними пухлинами. Крім того, встановлено, що у хворих сироватковий рівень 25(OH)D > 30 нг/мл асоціюється з кращими показниками загальної виживаності незалежно від менструального статусу, а в пацієток у постменопаузі високий рівень вітаміну D (> 30 нг/мл) покращує показники специфічної виживаності й тривалість інтервалу без ознак захворювання [22].

У дослідженні «випадок — контроль» S. Yao та співавт. (2011) взяли участь 579 хворих на РМЗ і 574 здорові жінки, які відповідали дослідній групі за віком і часом забору крові для дослідження. Усіх хворих розподілено за менструальним статусом при визначенні рівня сироваткового вітаміну D. У дослідженні не було встановлено залежності між гістологічним типом пухлини й рівнем 25(OH)D у жінок як пременопаузального, так і постменопаузального періодів. Однак при визначенні залежності між вітаміном D і молекулярним підтипом пухлини в жінок незалежно від менструального статусу визначався найнижчий рівень сироваткового 25(OH)D при тричі негативному РМЗ, причому в пацієток, які перебувають у пременопаузі, цей рівень виявився найнижчим (17,5 нг/мл), на відміну від хворих на люмінальний А РМЗ (24,5 нг/мл). Негативна кореляція простежувалась між рівнем 25(OH)D і розміром пухлини, а саме: найнижчий рівень серед жінок у пременопаузі визначався при ІІВ, ІІС і ІV стадіях, у пацієнтів, що перебувають у постменопаузі, — при ІІА стадії. Також було простежено тенденцію, що в жінок в пременопаузі з інвазивним раком молочної залози та

ER-негативним був більш низький рівень сироваткового вітаміну D порівняно з хворими з ER-позитивним раком. Серед хворих на неінвазивний РМЗ найвищий рівень сироваткового вітаміну D мають пацієнти в пременопаузі (28,9 нг/мл) [23].

У 2017 р. S. Yao і співавт. опублікували результати дослідження, присвяченого асоціації вітаміну D з клінічними, морфологічними й молекулярними характеристиками пухлини. Це був когортний аналіз, який включав 1666 жінок з люмінальними й нелюмінальними підтипами пухлин РМЗ, розподілених залежно від менструального статусу. У результаті визначення рівня сироваткового вітаміну D було встановлено зв'язок між стадією і ступенем диференціювання пухлини та сироватковим рівнем 25(ОН)D. Залежність між сироватковим вітаміном D і молекулярними варіантами пухлини була аналогічною з попереднім дослідженням — найнижчий рівень спостерігався при тричі негативному раку в жінок у пременопаузі (18,7 нг/мл) [20, 23].

Дослідження В. de Sousa Almeida-Filho і співавт. (2017) серед 192 бразильських жінок у постменопаузі, хворих на РМЗ, показали негативну кореляцію вітаміну D з гістологічним типом, ступенем диференціювання пухлини, стадією, статусом регіонарних лімфатичних вузлів, гормональним статусом пухлини (ER, PR), експресією HER2/neu та індексом проліферації пухлини (Ki-67). Серед молекулярних підтипів найвищий рівень сироваткового вітаміну D спостерігався при люмінальному А та В типах, найнижчий — при тричі негативному. Також досліджувався показник Ki-67, високі значення якого корелювали з низьким рівнем 25(ОН)D [24].

У дослідженні S. Imtiaz і співавт. (2012), яке включало 100 жінок, було встановлено, що в жодній пацієнтки з РМЗ не було оптимального рівня сироваткового вітаміну D. Найнижчий рівень 25(ОН)D спостерігався в пацієнток з III і IV стадією захворювання. Суттєвої залежності між молекулярним підтипом РМЗ і концентрацією вітаміну D не було виявлено, оскільки всі пацієнти мали дефіцит, тому статистично важливу різницю простежити було неможливо. Також в дослідженні було виявлено, що в пацієнтів у постменопаузі дефіцит вітаміну D більш виражений порівняно з пацієнтами в пременопаузі, що може бути пов'язано з остеопенією або остеопорозом і в подальшому може бути фактором ризику виникнення та/або перебігу РМЗ [25].

У дослідженні L. Perrone та співавт. (2012) було встановлено, що найнижчий рівень вітаміну D мають жінки з тричі негативним раком молочної залози, при цьому більшість хворих на РМЗ мали дефіцит вітаміну D [26]. Дослідження С. Rainville і співавт. (2009) також показує зв'язок дефіциту вітаміну D з тричі негативним раком молочної залози. У це дослідження було включено 91 пацієнтку з РМЗ, серед яких було 15 пацієнток із тричі негативним молекулярним підтипом. У результаті було встановлено, що 54 (59 %) пацієнтки з 91 мали знижений рівень сироваткового вітаміну D, а саме < 32 нг/мл, а 13 (87 %) з 15 випадків тричі негативного РМЗ мали найнижчі показники серед усієї групи (< 23 нг/мл) [27].

Результати вищенаведених досліджень систематизовані в табл. 2.

## Вплив статусу рецепторів вітаміну D на розвиток і перебіг раку молочної залози

Після отримання даних про вплив вітаміну D на розвиток і прогноз перебігу злоякісних пухлин цілком логічним кроком була оцінка статусу VDR, оскільки саме їх експресія впливає на виконання всіх властивих вітаміну D функцій.

У дослідженні The Malmö Diet and Cancer Study L. Huss і співавт. (2019) показали статистично значущий взаємозв'язок між відсутністю експресії VDR клітинами пухлини й наявністю несприятливих прогностичних факторів. Так, було обстежено 17 035 жінок, у яких протягом 1996–2007 років був встановлений діагноз РМЗ, виняток становили жінки з карциномою *in situ*, наявним віддалених метастазів, двостороннім ураженням молочних залоз. У результаті під час фарбування клітин пухлин і прилеглих тканин було виявлено, що VDR експресуються в ядрі, на поверхні ядерної мембрани, в цитоплазмі й на поверхні клітинної мембрани переважно клітин пухлини, а в прилеглих тканинах експресія практично відсутня. Через складність інтерпретації великого масиву даних у подальшому оцінювалась лише експресія VDR у цитоплазмі та ядрі пухлинних клітин, які позначались як позитивні й негативні. У результаті було виявлено, що найбільша кількість негативних VDR у ядрах спостерігається при тричі негативних пухлинах, а найменша — при люмінальних А та В типах. Аналогічна ситуація була при розподілі експресії VDR у цитоплазмі, що також встановило статистично значиму асоціацію з експресією HER2/neu, оскільки жодна пухлина в групі з низькою цитоплазматичною експресією не була HER2/neu позитивною [28].

У своєму дослідженні J. Al-Azhrі та співавт. (2017) показали таку ж залежність між рівнем експресії VDR і молекулярним типом РМЗ. Їх дослідження включало 1188 хворих на РМЗ, серед яких було визначено, що найнижчий рівень ядерних VDR мають тричі негативні карциноми. Окрім цього, дослідження встановило статистично значущу залежність між високим показником Ki-67 і низьким рівнем експресії VDR саме в жінок, старших від 50 років [29].

На особливу увагу заслуговує дослідження N. Lopes і співавт. (2010), що порівнювало рівні експресії VDR у пацієнток з інвазивним раком молочної залози, карциномою *in situ*, доброякісними новоутвореннями. Було встановлено, що найвищий рівень експресії VDR мали жінки з доброякісними новоутвореннями, а в пухлинних клітинах поряд з низькою експресією VDR спостерігається високий рівень ферменту, що метаболізує вітамін D, а саме CYP24A1 [30].

У дослідженні A. Zati Zehni та співавт. (2019) було доведено статистично значущу кореляцію між гістологічним типом пухлини, стадією, ураженням лімфатичних вузлів і рівнем експресії VDR. Було з'ясовано, що високодиференційовані пухлини, розмір пухлини до 2 см (T1), відсутність ураження лімфатичних вузлів (N0) найбільш часто асоціюються з більшою кількістю позитивних ядерних VDR. Особливістю цього дослідження було те, що такий зв'язок оцінювали в пацієнтів з уні-

Таблиця 2. Результати досліджень з вивчення впливу рівня сироваткового вітаміну D на прогноз перебігу РМЗ

Назва дослідження	Кількість хворих на РМЗ	Статус менопаузи	Зв'язок зі стадією дією	Зв'язок з розміром пухлини	Зв'язок із ураженням лімфатичних вузлів	Зв'язок з наявністю метастазів	Зв'язок зі статусом гормональних рецепторів						Коригування за позаклінічними характеристиками	
							ER +	ER –	PR +	PR –	HER 2/ neu +	HER 2/ neu –		Ki-67
Janbaibai G. et al., 2016	200	Пременопауза Постменопауза Менопауза	+(Зв, Зс, 4)	+	+	+(постменопауза)	+					+		Вік, ІМТ
Hatse S. et al., 2012	1800	Пременопауза Постменопауза Менопауза	+	+	Не досліджувався	– (пацієнти з неметастатичною формою РМЗ)	Не досліджувались						Вік, ІМТ, сезон забору крові	
Yao et al., 2011	579	Пременопауза Постменопауза	+	+	Не досліджувався	Не досліджувався	+	+	+	+	+	+		Вік, фізична активність, куріння, сімейний стан, сезон
Yao et al., 2017	1666	Пременопауза Постменопауза	+	+	Не досліджувався	Не досліджувався	+	+	+	+	+	+		Вік, фізична активність, куріння, сімейний стан, сезон
de Sousa Almeida-Filho et al., 2017	192	Постменопауза			+	+							+	Вік, ІМТ
Imtiaz et al., 2012	100	Пременопауза Постменопауза	–	–	Не досліджувався	Не досліджувався	–	–	–	–	–	–	–	Вік, сімейний стан, територія проживання, ІМТ
Rainville et al., 2009	91	Постменопауза		Не досліджувався				+				+		Вік, етнічна приналежність

та мультифокальними пухлинами. У результаті зв'язок, який був описаний вище, був простежений лише в пацієнтів з уніфокальними пухлинами. На противагу цьому пацієнти з мультифокальними пухлинами, у яких була висока експресія VDR, мали гірший прогноз і в подальшому — більшу частоту розвитку рецидиву [31].

Отже, у вищеперерахованих дослідженнях можна простежити відсутність збігу результатів, але всі вони показують, що наявність експресії VDR у клітині пухлини пов'язана з більш сприятливим прогнозом перебігу РМЗ.

## Вплив концентрації сироваткового вітаміну D на лікування раку молочної залози

Питання впливу вітаміну D на ефективність лікування раку молочної залози вкладається в поняття метаболізму кальцитріолу й виконання ним його типових функцій. Оскільки кальцитріол пригнічує експресію гена, що кодує ароматазу (CYP19A1) — фермент, який бере безпосередню участь в синтезі естрогену з попередників андрогенів, і супресує ER $\alpha$  ядерний рецептор, що відповідає за експресію естрогену, особливо виражений зв'язок між рівнем сироваткового вітаміну D і його метаболітів можна простежити серед гормон-залежних форм РМЗ. Численні дослідження показали, що експресія ароматази при РМЗ вища, ніж у нормальній тканині молочної залози, що пояснює естроген-залежний ріст пухлини. Крім цього, кальцитріол відіграє важливу роль в експресії ароматази в кістках шляхом активування остеобластів [2, 32, 33].

Як відомо, яєчники є основним джерелом естрогену в організмі жінки пременопаузального періоду. Однак після менопаузи позагонадним місцем синтезу естрогенів є молочна залоза й жирова тканина [32, 33].

Дослідження V. Agura та співавт. (2019) на зразках пухлинних тканин раку молочної залози показали, що поєднана дія інгібіторів ароматази (IA) і кальцитріолу сприяє кращому терапевтичному ефекту в естроген-чутливих пухлинах. Оскільки інгібітори ароматази знижують рівень естрогенів не тільки в пухлині, але й в усьому організмі, це має негативне значення для кісток, які для свого гомеостазу вимагають наявності достатньої кількості естрогену. Отже, одночасний прийом IA з кальцитріолом запобігає остеопорозу, оскільки він знижує експресію ароматази в молочної залозі при одночасному підвищенні в кістках. Також це дослідження показало, що кальцитріол інгібує експресію ER $\alpha$  ядерного рецептора в ракових клітинах [33].

Дослідження J. Qamar і співавт. (2010) показало, що прийом вітаміну D<sub>3</sub> у дозі 50 000 МО разом з IA в ад'ювантному режимі запобігає розвитку артралгій, викликаних IA. У даному дослідженні взяли участь 60 пацієток із РМЗ на старті прийому летрозолу. Вимірювання сироваткового рівня вітаміну D було здійснено до початку прийому, через 4, 10 і 16 тижнів. На старті всі пацієтки демонстрували дефіцитний рівень 25(OH)D (< 20 нг/мл). Однак після 12 тижнів прийому летрозолу в комбінації з добавками вітаміну D<sub>3</sub> рівень 25(OH)D у більшості жінок становив > 66 нг/мл, що супроводжувалось відсутністю скарг на артралгії [34].

D. Prieto-Alhambra та співавт. (2011) у своєму дослідженні за участі 290 жінок, які починали приймати IA, встановили рівень сироваткового вітаміну D, який може запобігти розвитку артралгій на фоні прийому IA. Був призначений щоденний прийом вітаміну D<sub>3</sub> у дозі 800 МО пацієнтам з нормальним рівнем вітаміну D і додатково 16 000 МО — пацієнтам з вихідним рівнем 25(OH)D < 30 нг/мл. Було з'ясовано, що вживання протягом 3 місяців вітаміну D у дозі 800 МО хворими без вихідного дефіциту і 16 000 МО — з вихідним дефіцитом вітаміну D запобігало виникненню артралгій [35].

Оскільки метаболізм кальцію відіграє важливу роль у пацієнтів з метастазами РМЗ у кістки, питання впливу кальцитріолу на перебіг захворювання залишається відкритим. Основним препаратом вибору для таких пацієнтів залишаються бісфосфонати, прийом яких супроводжується гіпокальціємією і вторинним гіпаратиреозом [36, 37].

Дослідження, проведені серед таких пацієток, показали двозначний ефект. E. Amir і співавт. (2009) продемонстрували, що щоденний прийом 400 МО холекальциферолу серед 46 пацієнтів з метастазами РМЗ не запобігає порушенню метаболізму кальцію і такої дози недостатньо для уникнення розвитку вторинного гіпаратиреозу. При цьому показник сироваткового вітаміну D у більшості пацієнтів перебував на субоптимальному рівні (< 30 нг/мл) [36].

Ретроспективне дослідження M. Tanaka та співавт. (2018) показало позитивний вплив одночасного прийому бісфосфонатів і препаратів вітаміну D після прийому IA в ад'ювантному режимі. Так, у дослідження було включено 96 пацієток, серед яких 46 — жінки в постменопаузі з ER-позитивним РМЗ, які після прийому IA мали знижену щільність кісткової тканини (за даними денситометрії, T-критерій становив менше за 2,5), а інша частина — пацієтки з первинним постменопаузальним остеопорозом. Усім жінкам кожного місяця вводили бісфосфонати й вітамін D. У результаті моніторингу протягом 24 місяців показав, що така комбінація призводить до підвищення кісткової щільності в обох групах за результатами денситометрії [38].

Дослідження A. Charehbili та співавт. (2016) показали, що рівень сироваткового вітаміну D у хворих на РМЗ, які отримували неoad'ювантну хіміотерапію, був значно нижчим порівняно з вихідним (< 30 нг/мл), а в пацієнтів з вищим рівнем сироваткового вітаміну D терапевтичний ефект проведеної хіміотерапії був значно кращим [39]. Таке дослідження дає підстави для вибору рівня сироваткового вітаміну D як індикаторного показника моніторингу стану пацієнтів протягом лікування як у неoad'ювантному, так і в ад'ювантному режимах.

Враховуючи результати наведених досліджень, можна простежити вагомий вплив вітаміну D на терапевтичний ефект хіміо- та гормонотерапії, а також терапії бісфосфонатами при РМЗ.

## Взаємозв'язок між концентрацією вітаміну D і виживаністю хворих

У дослідженні S. Natse та співавт. (2012), яке згадувалось вище, простежувався також зв'язок між рівнем сироваткового вітаміну D і смертністю від РМЗ. Серед-



ній період спостереження за пацієнтами становив 4,7 року, протягом яких відбулись 64 смерті від РМЗ. У результаті була підтверджена обернена кореляція між сироватковим рівнем 25(OH)D і ризиком смерті, що статистично не залежала від менструального статусу [22].

Проспективне когортне дослідження Н. Maalmi та співавт. (2014) показало, що рівень сироваткового вітаміну > 75 нмоль/л (> 30 нг/мл) корелює зі зниженням смертності від раку молочної залози [40].

Дослідження Р. J. Goodwin і співавт. (2009) серед 512 хворих на ранній РМЗ показало, що при медіані спостереження 11,6 року померло 106 (20,7 %) жінок, а 116 (22,7 %) мали віддалений рецидив. Зв'язок між рівнем вітаміну D і безрецидивною виживаністю був скоригований за такими показниками: вік, стадія захворювання, ураження лімфатичних вузлів, статус рецепторів естрогену, гормонотерапія і хіміотерапія. У результаті було встановлено, що низький рівень сироваткового вітаміну D корелює з підвищеним рівнем рецидиву [41].

Дослідження S. Mohr і співавт. (2014) і S. Thanasitthichai та співавт. (2019) [7, 42] показують зв'язок між тривалішою безрецидивною виживаністю хворих на РМЗ і високим рівнем 25(OH)D у сироватці крові. На особливу увагу заслуговує когортне дослідження S. Thanasitthichai та співавт. (2019), проведене в Таїланді, де 303 хворих на РМЗ (вік від 24 до 78 років) підлягали спостереженню протягом 7 років. У результаті було встановлено, що група пацієнок з низьким рівнем сироваткового вітаміну D на момент постановки діагнозу (< 16 нг/мл) статистично мала найбільший ризик смертності, ніж група з високою концентрацією 25(OH)D (> 16 нг/мл) у сироватці крові [42].

Дослідження S. T. Lim і співавт. (2015) серед 469 жінок Кореї, хворих на рак молочної залози, показало, що пацієнти з несприятливими факторами прогнозу перебігу захворювання й старшого віку, але з достатнім рівнем сироваткового вітаміну D мали кращий прогноз РМЗ і виживаність (період спостереження становив  $85,8 \pm 31,0$  міс.) порівняно з групою, яка мала сприятливий прогноз перебігу, але стійкий дефіцит вітаміну D [43].

Результати досліджень А. Ismail і співавт. (2018) і А. Vrieling і співавт. (2014) показують аналогічні результати впливу дефіциту вітаміну D на виживаність хворих із РМЗ [44, 45].

## Обговорення

Проблема зв'язку дефіциту вітаміну D і раку молочної залози — це актуальне питання, яке залишається значною мірою невирішеним остаточно в усіх аспектах (ризик виникнення, фактори прогнозу, ефективність лікування, виживаність). У даному літературному огляді, що включав дослідження, які розрізнялися за дизайном і вибіркою, була зроблена спроба систематизувати результати, отримані впродовж останніх років з даної теми. Нездорідність таких досліджень є виправданою, оскільки створити популяційне дослідження, що змогло б стати універсальним на всіх континентах планети, практично неможливо, адже кожна територія проживання зі своїми кліматичними характеристиками, включно з інсоляцією, етнічними й расовими особливостями характеризується

різними показниками сироваткового вітаміну D, який прийнято розцінювати як достатній, і це автоматично не може вирівняти результати досліджень і зробити їх шаблоном для всього населення планети. Дефіцит або недостатній рівень 25(OH)D у сироватці крові, що супроводжує розвиток раку молочної залози, не може бути остаточно визнаним фактором ризику даного захворювання, оскільки література нараховує чималу кількість досліджень, які спростовують цю гіпотезу. Основними характеристиками таких досліджень, що можуть ставити під сумнів правильність та об'єктивність результатів, є несвоєчасний забір крові, сезон, що визначає інсоляцію і характер харчування, вихідний рівень вітаміну D, неврахування інших позаклінічних факторів (вік, менструальна функція, наявність/відсутність вагітностей, фізична активність, куріння, вживання алкоголю, вітамінних добавок, оральних контрацептивів, сімейний анамнез РМЗ), кількість жінок, включених у дослідження, їх етнічна й расова приналежність, правильно підібрана група контролю, дизайн дослідження, тривалість спостереження. Коригування всіх цих факторів з дефіцитом вітаміну D і ризиком розвитку раку молочної залози не завжди є можливим, а, отже, і відсутність однозначності результатів цих досліджень є цілком очікуваним явищем.

Щодо розбіжностей кореляційного зв'язку між низьким/дефіцитним рівнем вітаміну D і факторами прогнозу перебігу РМЗ, то, можливо, мають місце ті ж причини в комбінації з тяжкістю тривалого моніторингу за пацієнтами.

На особливу увагу заслуговують дослідження, спрямовані на оцінку статусу рецепторів вітаміну D у клітинах пухлини. Результати досліджень однозначно вказують на зв'язок малої кількості/відсутності VDR із гіршими прогностичними факторами раку молочної залози і його молекулярними варіантами. Це, у свою чергу, може бути розглянуто як терапевтична мішень супресорного впливу для лікування таких підтипів РМЗ, що не мають своєї прикладної точки, — тричі негативний РМЗ.

Що стосується лікування, то вплив рівня сироваткового вітаміну D пояснюється кращим кумулятивним ефектом при одночасному застосуванні інгібіторів ароматази з препаратами кальцитріолу при гормон-залежному РМЗ. Також дослідження показують, що при метастазах РМЗ у кістки вживання вітамінних добавок у комбінації з бісфосфонатами сприяє підвищенню кісткової щільності, що, у свою чергу, робить вагомий внесок у ліквідацію остеопорозу й артралгій у пацієнок переважно постменопаузального періоду.

Незважаючи на суперечливі результати досліджень, більшість з них все ж показує зв'язок недостатнього рівня вітаміну D з ризиком розвитку РМЗ, його прогностичними факторами, виживаністю й результатами лікування. Тому обраний вектор наукових пошуків є раціональним як щодо ліквідації пандемії дефіциту вітаміну D серед населення планети, так і щодо запобігання поширеності РМЗ.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Рак в Україні, 2018–2019: Бюлетень Національного канцер-реєстру № 21. Київ, 2020.
2. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006 Sep. 92(1). 4–8.
3. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007. 357. 266–281.
4. Shao T., Klein P., Grossbard M.L. Vitamin D and Breast Cancer. *Oncologist.* 2012 Jan. 17(1). 36–45.
5. Feldman D., Krishnan A.V., Swami S., Giovannucci E., Feldman B.J. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2014. 14(5). 342–357.
6. Welsh J. Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017. 453. 88–95.
7. Mohr S.B., Gorham E.D., Kim J., Hofflich H., Garland C.F. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 2014. 34(3). 1163–1166.
8. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94. 26–34.
9. Hobaus J., Thiem U., Hummel D.M., Kallay E. Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis. *Anti-cancer Agents Med. Chem.* 2013. 13. 20–35.
10. Alipour S., Hadji M., Hosseini L., Omranipour R., Saberi A., Seifollahi A., Bayani L., Shirzad N. Levels of serum 25-hydroxyvitamin D in benign and malignant breast masses. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. 15(1). 129–32.
11. Kim Y., Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2014. 110(11). 2772–2784.
12. Chen P., Li M., Gu X., Liu Y., Li X. et al. Higher Blood 25(OH)D Level May Reduce the Breast Cancer Risk: Evidence from a Chinese Population Based Case-Control Study and Meta-Analysis of the Observational Studies. *PLoS ONE.* 2013. 8(1). e49312.
13. Mohr S.B., Gorham E.D., Alcaraz J.E. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res.* 2011. 31. 2939–48.
14. Kim Y., Franke A.A., Shvetsov Y.B., Wilkens L.R., Cooney R.V., Lurie G., Maskarinec G., Hernandez B.Y., Le Marchand L., Henderson B.E. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> is associated with decreased risk of postmenopausal breast cancer in whites: A nested case-control study in the multiethnic cohort study. *BMC Cancer.* 2014. 14. 29.
15. Kuhn T., Kaaks R., Becker S., Eomois P.P., Clavel-Chapelon F., Kvaskoff M. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and the risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition: a nested case-control study. *Int. J. Cancer.* 2013. 133. 1689–1700.
16. Eliassen A.H., Spiegelman D., Hollis B.W., Horst R.L., Willett W.C., Hankinson S.E. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2011. 13. R50.
17. Lopes N., Paredes J., Costa J.L., Ylstra B., Schmitt F. Vitamin D and the mammary gland: a review on its role in normal development and breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2012. 14. 211.
18. Shamsi U., Khan S., Azam I., Habib Khan A., Maqbool A., Hanif M., Gill T., Iqbal R., Callen D. A multicenter case control study of association of vitamin D with breast cancer among women in Karachi, Pakistan. *PLoS One.* 2020 Jan 22. 15(1). e0225402.
19. Estébanez N., Gómez-Acebo I., Palazuelos C. et al. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2018. 8. 9039.
20. Yao S., Kwan M.L., Ergas I.J., Roh J.M., Cheng T.D., Hong C.C., McCann S.E., Tang L., Davis W., Liu S. et al. Association of serum level of vitamin D at diagnosis with breast cancer survival: a case-cohort analysis in the pathways study. *JAMA Oncol.* 2017. 3(3). 351–7.
21. Janbabai G., Shekarriž R., Hassanzadeh H., Aarabi M., Borhani S.S. A survey on the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D level and tumor characteristics in patients with breast cancer. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* 2016. 10. 30–36.
22. Hatse S., Lambrechts D., Verstuy A. et al. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. *Carcinogenesis.* 2012. 33(7). 1319–1326.
23. Yao S., Sucheston L.E., Millen A.E., Johnson C.S., Trump D.L., Nesline M.K. et al. Pretreatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. *PLoS One.* 2011 Feb. 28. 6(2). e17251.
24. De Sousa Almeida-Filho B., De Luca Vespoli H., Pessoa E.C., Machado M., Nahas-Neto J. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *EAP. J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017 Nov. 174. 284–289.
25. Imtiaz S., Siddiqui N., Raza S.A. et al. Vitamin D deficiency in newly diagnosed breast cancer patients. *Indian J. Endocr. Metab.* 2012. 16. 409–13.
26. Peppone L., Rickles A., Huston A., Sprod L., Hicks D., Mustian K., Skinner K. The association between prognostic demographic and tumor characteristics of breast carcinomas with serum 25-OH vitamin D levels. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011. 20. 717.
27. Rainville C., Khan Y., Tisman G. Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases J.* 2009. 2. 8390.
28. Huss L., Butt S.T., Borgquist S., Elebro K., Sandsveden M., Rosendahl A., Manjer J. Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast Cancer Res.* 2019. 21. 84.
29. Al-Azhri J., Zhang Y., Bshara W., Zirpoli G.R., McCann S.E., Khoury T., Morrison C.D., Edge S.B., Ambrosone C.B., Yao S. Tumor expression of vitamin D receptor and breast cancer histopathological characteristics and prognosis. *Clin. Cancer Res.* 2017. 23(1). 97–103.
30. Lopes N., Sousa B., Martins D., Gomes M., Vieira D., Veronese L.A. et al. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: A study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions. *BMC Cancer.* 2010. 10. 483.
31. Zati Zehni A., Jacob S.N., Mumm J.N., Heidegger H.H., Ditsch N., Mahner S. et al. Hormone Receptor Expression in Multicentric/Multifocal versus Unifocal Breast Cancer: Especially the VDR Determines the Outcome Related to Focality. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(22).
32. Chen S. Aromatase and breast cancer. *Front Biosci.* 1998. 3. d922–33.
33. Krishnan A.V., Swami S., Feldman D. The Potential Therapeutic Benefits of Vitamin D in the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Steroids.* 2012. 77(11). 1107–12.
34. Khan Q.J., Reddy P.S., Kimler B.F. et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. 119. 111–118.
35. Prieto-Alhambra D., Javaid M.K., Servitja S., Arden N.K., Martinez-García M., Díez-Pérez A., Albanell J., Tusquets I., Nogues X. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. 125. 869–78.

36. Amir E., Simmons C.E., Freedman O.C., Dranitsaris G., Cole D.E., Vieth R., Ooi W.S., Clemons M. A phase 2 trial exploring the effects of high dose (10, 000 IU/day) vitamin D(3) in breast patients with bone metastases. *Cancer*. 2010. 116(2). 184-191.
37. Coleman R.E. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist*. 2004. 9 Suppl 4. 14-27.
38. Tanaka M., Itoh S., Takeuchi Y. Effectiveness of bisphosphonate combined with activated vitamin D in patients with aromatase inhibitor-induced osteoporosis after breast cancer operation. *Osteoporos. Sarcopenia*. 2018 Sep. 4(3). 102-108.
39. Charehbili A., Hamdy N.A., Smit V.T., Kessels L., van Bochove A., van Laarhoven H.W., Putter H., Meershoek-Klein Kranenbarg E., van Leeuwen-Stok A.E., van der Hoeven J.J., van de Velde C.J., Nortier J.W., Kroep J.R. Vitamin D (25-OH D<sub>3</sub>) status and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer: Data from the NEOZOTAC trial (BOOG 10-01). *Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG)*.
40. Maalmi H., Ordonez-Mena J.M., Schottker B., Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Cancer*. 2014. 50. 1510-1521.
41. Goodwin P.J. et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009. 27. 3757-3763.
42. Thanasitthichai S., Prasitthipayong A., Boonmark K., Purisa W., Guayraksa K. Negative Impact of 25-hydroxyvitamin D Deficiency on Breast Cancer Survival. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019 Oct 1. 20(10). 3101-3106.
43. Lim S.T., Jeon Y.W., Suh Y.J. Association between alterations in the serum 25-hydroxyvitamin d status during follow-up and breast cancer patient prognosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. 16(6). 2507-13.
44. Ismail A., El-Awady R., Mohamed G., Hussein M., Ramadan S.S. Prognostic Significance of Serum Vitamin D Levels in Egyptian Females with Breast Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018 Feb 26. 19(2). 571-576.
45. Vrieling A., Seibold P., Johnson T.S. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: Influence of tumor characteristics and lifestyle factors? *Int. J. Cancer.* 2014. 134. 2972-83.

Отримано/Received 20.01.2021

Рецензовано/Revised 01.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2021 ■

M.V. Pavlushenko<sup>1</sup>, R.V. Lyubota<sup>1</sup>, O.S. Zotov<sup>1</sup>, M.F. Anikusko<sup>2</sup>, R.I. Vereshchako<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Oncology Center, Kyiv, Ukraine

### The effect of vitamin D on the development and course of breast cancer (literature review)

**Abstract.** Breast cancer is the most common cancer among the female population worldwide. The incidence of breast cancer is increasing every year. This requires the search for new trigger factors that can contribute to the onset and course of this disease. One of these factors is vitamin D, which is constantly deficient in most of the world's population. This article provides a review of clinical studies over the last 15 years on the relationship between serum vitamin D concentration and breast cancer risk, prognostic factors, survival and treatment outcomes, and the effect of vitamin D receptor status on breast cancer. Studies have shown heterogeneity in research results that found the relationship between low vitamin D levels and breast cancer risk, prognostic factors and sur-

vival. There was no heterogeneity in studies showing an association between decreased vitamin D receptor status and worse prognosis. The situation was similar when studying the effect of vitamin D on improving treatment outcomes. Despite conflicting research results, most studies show a correlation between vitamin D deficiency and breast cancer risk, prognostic factors, survival and treatment outcomes. Therefore, the selected vector of scientific researches is rational both from the point of view of eliminating the pandemic of vitamin D deficiency among the world's population and preventing the spread of breast cancer.

**Keywords:** breast cancer; vitamin D; risk factors; vitamin D receptors; review