

## ระดับวิตามินดีในซีรัมกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

สมชาย ณะสิทธิชัย<sup>1,2</sup>  
กมลชนก กวयरักษา<sup>2</sup>  
อารีย์ ประสิทธิพงษ์<sup>3</sup>

วิชัย ปุริสา<sup>2</sup>  
กฤติกา บุญมาก<sup>2</sup>

**บทคัดย่อ** จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าระดับวิตามินดีต่ำ เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม แต่งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับระดับวิตามินดีกับการพยากรณ์โรคในมะเร็งเต้านมยังพบจำนวนน้อย ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีในซีรัมกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ข้อมูลและตัวอย่างเลือดได้จากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 298 รายที่ได้รับการวินิจฉัยระหว่างปี พ.ศ. 2554-2561 ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ การตรวจหาระดับของ 25 ไฮดรอกซีวิตามินดีในซีรัมใช้วิธี high performance liquid chromatography (HPLC) ผลการศึกษาพบว่าระดับวิตามินดีในซีรัมสูง ( $\geq 16\text{ng/mL}$ ) มักพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่ม ( $P=0.042$ ) ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ระดับวิตามินดีในซีรัมที่ต่ำอาจเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:58-63)  
คำสำคัญ: 25 ไฮดรอกซีวิตามินดี มะเร็งเต้านม การพยากรณ์โรค

<sup>1</sup>กลุ่มงานศัลยศาสตร์ <sup>2</sup>กลุ่มงานวิจัย <sup>3</sup>กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ 10400

**Prognostic Effects of Serum Vitamin D Levels in Patients with Breast Cancer**by **Somchai Thanasithichai<sup>1,2</sup>, Wichai Purisa<sup>2</sup>, Kamolchanok Guayraksa<sup>2</sup>, Krittika Boonmark<sup>2</sup>, Aree Prasitthipayong<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Surgery Division, <sup>2</sup>Research Division, <sup>3</sup>Medical Technology Division, National Cancer Institute, Bangkok, 10400.

**Abstract** Low vitamin D level has been found on breast cancer risk. However, there were only few studies reported on their prognostic impact. Therefore, this study aimed to determine the effect of serum vitamin D level on breast cancer prognosis. Serum hydroxy vitamin D level was detected in 302 cases of breast cancer diagnosed during 2011-2018 at National Cancer Institute, using high performance liquid chromatography (HPLC) method. Our findings demonstrated that high level of 25(OH) vitamin D ( $\geq 16$ ng/mL) was mainly found in the patients with early stage of breast cancer ( $P=0.042$ ). Our findings suggested that low level of vitamin D might correlate with poor prognosis of breast cancer. (*Thai Cancer J 2019;39:58-63*)

**Keywords:** 25 hydroxyvitamin D, breast cancer, prognosis**บทนำ**

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงทั่วโลก โดยในปี พ.ศ.2561 พบผู้ป่วยใหม่ราว 2 ล้านราย และเสียชีวิต 6.2 แสนราย และประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้พบในประเทศกำลังพัฒนา<sup>1</sup> จากข้อมูลสถิติในปี พ.ศ. 2558 พบอุบัติการณ์เกิดในสตรีสูงเป็นอันดับหนึ่ง โดยอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง จาก 16.3 ถึง 20.3 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปีในระหว่างปี พ.ศ.2535 ถึง พ.ศ. 2543 และสูงขึ้นเป็น 26.4 ถึง 28.5 รายต่อประชากรหญิง 100,000 รายต่อปี ในช่วงปี พ.ศ. 2549-2552 และช่วงปี พ.ศ. 2553-2556 ตามลำดับ<sup>2</sup> จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2555 พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงรายใหม่จำนวน 939 รายต่อปี และมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างต่อเนื่อง<sup>3</sup> สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมยังไม่แน่ชัดแม้จะมีการพบปัจจัยเสี่ยงหลายชนิดที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม เช่น การมีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนสูง การรับประทาน

อาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูง การมีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง เป็นต้น<sup>4</sup>

วิตามินดี เป็นวิตามินที่ละลายในไขมัน ทำหน้าที่ควบคุมแคลเซียมและการสร้างกระดูก (bone homeostasis) ระดับวิตามินดีในกระแสเลือดได้มาจากอาหารบางชนิด เช่น ผลิตภัณฑ์นม ธัญพืช ปลา และอาหารเสริม (supplements) แต่วิตามินดีในร่างกายส่วนใหญ่มาจากแสงอาทิตย์ UVB กระตุ้นกับ precursor ที่ผิวหนังเกิดเป็นพรีวิตามินดี (previtamin D)<sup>5,6</sup> พรีวิตามินที่ได้จากอาหารและที่สร้างขึ้นจากผิวหนังจะเข้าสู่กระบวนการ hydroxylation ในตับกลายเป็น 25-hydroxyvitamin D ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในกระแสเลือด และในไตให้ 1,25 dihydroxyvitamin D ซึ่งเป็น active form ของวิตามินดี<sup>7</sup>

เนื่องจาก 25 (OH) vitamin D เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในกระแสเลือด การศึกษาส่วนใหญ่จึงใช้ 25 (OH) vitamin D เป็นตัวชี้วัด (indicator) ของระดับวิตามินดีในร่างกาย อย่างไรก็ตาม งานวิจัยที่ศึกษา

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีกับการพยากรณ์โรคยังมีน้อย<sup>9</sup> ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของระดับวิตามินดีในซีรัมกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีในซีรัมกับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย

## วัสดุและวิธีการ

### กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ประกอบด้วย กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และมีผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาว่า เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 298 ราย โดยมารับบริการที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ. 2554-2561 ข้อมูลลักษณะทางพยาธิคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ อายุ ระยะโรค การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (ER), ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (PR), Her-2, p53, และ Ki-67 ได้จากแฟ้มประวัติของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ได้ให้ความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยงานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (เอกสารรับรองเลขที่ 242/2554)

### การตรวจหาระดับวิตามินดี

หลังจากเก็บตัวอย่างเลือดจากกลุ่มตัวอย่าง ผู้วิจัยนำตัวอย่างเลือดทั้งหมดไปปั่นแยกส่วนที่เป็นซีรัมเก็บที่อุณหภูมิ -80 °ซ จนกว่าจะใช้ตรวจหาระดับวิตามินดีในซีรัมโดยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC)<sup>9</sup> คณะผู้วิจัยใช้ค่าตัดสิน

(cut-off) ของระดับวิตามินดีที่ 16 ng/mL ซึ่งจากการวิเคราะห์ในการศึกษานี้พบว่าเป็นค่าตัดสินที่เหมาะสมในการแบ่งกลุ่มเพื่อวิเคราะห์ข้อมูล

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ในการวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้ chi-square เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของวิตามินดีกับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุของผู้ป่วยขณะวินิจฉัย ระยะของโรค การกระจายไปของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ผลการตรวจ ER, PR, p53, HER-2 และ Ki-67 ซึ่งตรวจหาโดยวิธี immunohistochemistry และกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่  $P < 0.05$

## ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ย 50.8 ปี การศึกษานี้ได้ตรวจหาระดับวิตามินดีในซีรัมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 298 ราย พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีระดับของวิตามินดีในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ng/mL จำนวน 269 ราย คิดเป็นร้อยละ 88.78 และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีระดับของวิตามินดีในซีรัมน้อยกว่า 16 ng/mL จำนวน 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.9 จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าระดับวิตามินดีในซีรัมสูง ( $\geq 16$  ng/mL) มักพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่ม ( $P=0.042$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีกับผลทางพยาธิคลินิกอื่น ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีกับลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ลักษณะ	รวม	ระดับวิตามินดีต่ำ	ระดับวิตามินดีสูง	P
	จำนวน (ร้อยละ)	(<16 ng/mL) จำนวน (ร้อยละ)	(≥16 ng/mL) จำนวน (ร้อยละ)	
<b>อายุ (ปี)</b>				0.330
<50	140 (47.0)	12 (38.7)	130 (48.0)	
≥50	158 (53.0)	19 (61.3)	139 (52.0)	
<b>ระยะโรค</b>				0.042
ระยะ 1-2	189 (69.5)	16 (53.3)	173 (71.5)	
ระยะ 3-4	83 (30.5)	14 (46.7)	69 (28.5)	
<b>การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง</b>				0.490
+	117 (51.3)	15 (57.7)	102 (50.5)	
-	111 (48.7)	11 (42.3)	100 (49.5)	
<b>ER</b>				0.940
+	170 (64.9)	19 (65.5)	151 (64.8)	
-	92 (35.1)	10 (34.5)	82 (35.2)	
<b>PR</b>				0.776
+	129 (49.2)	15 (51.7)	114 (48.9)	
-	133 (50.8)	14 (48.3)	119 (51.1)	
<b>HER-2</b>				0.261
+	49 (24.1)	6 (35.3)	43 (23.1)	
-	154 (75.9)	11 (64.7)	143 (76.9)	
<b>P53</b>				0.299
+	206 (78.0)	24 (85.7)	182 (77.1)	
-	58 (22.0)	4 (14.3)	54 (22.9)	
<b>Ki-67</b>				0.225
+	238 (93.3)	22 (88.0)	216 (93.9)	
-	17 (6.7)	3 (12.0)	14 (6.1)	

## วิจารณ์และสรุป

จากผลการศึกษานี้พบว่าวิตามินดีในซีรัม ปริมาณสูง ( $\geq 16$  ng/mL) มักพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะเริ่มแรก ซึ่งผลที่ได้นี้สอดคล้องกับการศึกษาใน รายงานอื่นที่พบระดับวิตามินดีในผู้ป่วยมะเร็งระยะ เริ่มแรกสูงกว่าระดับวิตามินดีในผู้ป่วยระยะลุกลาม<sup>10-12</sup> ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามไม่ได้ เดินออกไปกลางแจ้งบ่อย เนื่องจากร่างกายอ่อนเพลีย เพราะโรคลุกลาม จึงทำให้จำกัดการออกกำลังกาย และการออกไปรับแสงแดด การรับประทานอาหารก็ เช่นเดียวกันอาจรับประทานได้น้อยเนื่องจากอาเจียน เพราะได้รับยาเคมี<sup>12</sup> การศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่า วิตามินดี ในซีรัมอาจช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้<sup>13</sup> แต่บางการศึกษาให้ผลที่ขัดแย้งกัน<sup>14,15</sup> จากการศึกษา meta-analysis พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีในซีรัม สูงมีผลในการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง เต้านม<sup>16</sup>

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบระดับวิตามินดี ต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เซลล์มะเร็งกระจายไปยัง ต่อมน้ำเหลืองแล้วเมื่อเทียบกับกลุ่มที่เซลล์มะเร็งยังไม่ กระจายไปต่อมน้ำเหลือง<sup>17,18</sup> นอกจากนี้มีการศึกษา พบว่า วิตามินดีมีผลต่อ ER pathway โดยการยับยั้ง การสร้างเอนไซม์ aromatase ในเนื้อเยื่อไขมันซึ่ง เอนไซม์นี้เป็นตัวสำคัญในขบวนการผลิต ER<sup>19</sup> การขาด วิตามินดีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีความเกี่ยวข้องกับ การพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เช่น โรคที่มีระยะรุนแรง ค่าดัชนีของ Ki-67 สูง และ ER ลบ<sup>13,20,21</sup> อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดี กับอายุของผู้ป่วย การกระจายของเซลล์มะเร็งไป

ต่อมน้ำเหลือง ER, PR, HER-2, p53 และ Ki-67 ซึ่งสอดคล้องกับบางรายงาน<sup>14,15,17</sup>

โดยสรุปผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าวิตามินดี ในซีรัมอาจช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับของวิตามินดีกับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย มะเร็งเต้านมให้มากขึ้นเพื่อประโยชน์ต่อการรักษา ผู้ป่วยต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrajang S, et al. *Cancer in Thailand. Vol VIII, 2010-2012*. Bangkok: 2015.
3. Chaiwerawattana A, Loawahutanon P, Suwankason P. *Hospital-based cancer registry annual report 2012*. Bangkok: Eastern Printing Public Company Limited PCL.157; 2014.
4. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk- Where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005;9:208-21.
5. Holick MF, Frommer JE, McNeill SC, Richtand NM, Henley JW, Potts JT. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;76:107-14.
6. Okano T, Yasumura M, Mizuno K, Kobayashi T. In vivo and in vitro conversion of 7-dehydrocholesterol into vitamin D3 in rat skin by ultraviolet ray's irradiation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1978;24: 47-56.
7. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997;277:1827-30.

8. Neuhouser ML, Sorensen B, Hollis BW, Ambis A, Ulrich CM, McTiernan A, et al. Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors. *Am J Clin Nutr* 2008;88:133-9.
9. Neyestani TR, Gharavi A, Kalayi A. Determination of Serum 25-hydroxy Cholecalciferol Using High-Performance Liquid Chromatography: A Reliable Tool for Assessment of Vitamin D Status. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77:341-6.
10. Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, Vigushin D. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer. *J Clin Pathol* 2006;59:1334-6.
11. Freedman DM, Looker AC, Chang S-C, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1594-602.
12. Neuhouser ML, Sorensen B, Hollis BW, Ambis A, Ulrich CM, McTiernan A, et al. Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors. *Am J Clin Nutr* 2008;88:133-9.
13. Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Cheng TD, Hong CC, 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;3:351-7.
14. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1581-91.
15. Lohmann AE, Chapman JA, Burnell MJ, Levine MN, Tsvetkova E, Pritchard KI, et al. Prognostic associations of 25 hydroxy vitamin D in NCIC CTG MA.21, a phase III adjuvant randomized clinical trial of three chemotherapy regimens in high-risk breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150:605-11.
16. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2014;34:1163-6.
17. Thanasitthichai S, Chaiwerawattana A, Prasitthipayong A. Association of Vitamin D Level with Clinicopathological Features in Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:4881-3.
18. Vrieling A, Hein R, Abbas S, Schneeweiss A, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Serum 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: a prospective patient cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13:R74.
19. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H. Circulating vitamin D and overall survival in breast cancer patients: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Integr Cancer Ther* 2018;17:217-25.
20. de Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC, Machado M, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;174:284-9.
21. Buono G, Giuliano M, De Angelis C, Lauria R, Forestieri V, Pensabene M, et al. Pretreatment serum concentration of vitamin D and breast cancer characteristics: a prospective observational mediterranean study. *Clin Breast Cancer* 2017;17:559-63.