

ความสัมพันธ์ของวิตามินดีและมะเร็งเต้านม

วิรุฬห์ วิชัยบุญ

บทคัดย่อ นักวิจัยจำนวนมากได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของวิตามินดีและมะเร็งเต้านม มีหลักฐานมากมายที่พบว่าวิตามินดีสามารถเหนี่ยวนำให้มีการหยุดของวัฏจักรเซลล์ ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์อย่างรวดเร็ว ส่งเสริมการตายแบบ apoptosis รวมไปถึงการเปลี่ยนแปลงสภาพเซลล์ในมะเร็งเต้านม เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการศึกษาชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันหลากหลายของยีนที่เกี่ยวข้องกับวิตามินดี และความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม จากการศึกษา รายงานว่าความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมอาจสัมพันธ์กับรูปแบบของสปีส์ที่จำเพาะ อย่างไรก็ตามการศึกษา ความแปรผันหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับวิตามินดีกับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม แสดงผลที่ขัดแย้งกัน บางสปีส์ของยีนไม่สัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญกับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม ในขณะที่บางสปีส์แสดงถึงความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม การศึกษาชี้ให้เห็นถึงการ แสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับวิตามินดีในเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านม อย่างไรก็ตามบางส่วนของข้อมูลในการแสดงออก ของยีนในมะเร็งเต้านมไม่สอดคล้องกัน ข้อมูลที่ไม่ตรงกันนี้อาจเนื่องมาจาก เชื้อชาติ และวัฒนธรรมที่แตกต่างกัน รวมถึงถิ่นที่อยู่อาศัย นอกจากนี้มะเร็งเต้านมเป็นโรคที่มีลักษณะหลากหลายแตกต่างกัน และแสดงรูปแบบต่าง ๆ ในการเกิดภาวะโรคลูกหลาน (วารสารโรคมะเร็ง 2560;37:31-39)

คำสำคัญ: วิตามินดี มะเร็งเต้านม สปีส์

Relationship between Vitamin D and Breast Cancer

by **Virun Vichaibun**

*Biochemistry Unit, Department of Medical Sciences, Faculty of Science, Rangsit University,
Pathumthani 12000*

Abstract The relationship between vitamin D and breast cancer risk has been studied by many researchers. There is evidence that vitamin D can induce cell cycle arrest, inhibit cell proliferation, and promote apoptosis, including cell differentiation in breast cancer. Several recent studies have investigated the association between vitamin D-related gene polymorphisms and breast-cancer risk. Studies have reported that breast-cancer risk may be associated with specific vitamin D-related single nucleotide polymorphisms (SNPs). However, studies of the vitamin D pathway genetic variants in relation to breast cancer risk have shown inconsistent results. Some SNPs of vitamin D-related genes were not significantly associated with breast-cancer risk, whereas some SNPs showed an association with breast-cancer risk. The studies also investigated the expression levels of vitamin D-related genes in breast-cancer tissue. The results demonstrated that gene expression of specific vitamin D-related genes may be down-regulated or up-regulated in breast cancer. However, some clinical data on vitamin D-related gene expression in breast cancer are inconsistent, which may be due to the limitations of individual studies or racial and cultural diversity, and habitants. In addition, breast cancer is a heterogeneous disease with different subtypes that exhibit distinct patterns of disease progression. (*Thai Cancer J* 2017;37:31-39)
Keywords: vitamin D, breast cancer, single nucleotide polymorphisms

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบได้เป็นอันดับต้นของผู้หญิงไทยรวมไปถึงผู้หญิงทั่วโลก มะเร็งเต้านมสามารถจำแนกตามชีวโมเลกุลได้เป็นหลายชนิด แต่ถ้าจำแนกในทางคลินิกสามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ ชนิดตอบสนองต่อฮอร์โมนบำบัด ชนิดเฮอร์ทู (epidermal growth factor receptor 2 positive; HER2+) และชนิด triple negative breast cancer (TNBC)¹ มะเร็งเต้านมทั้ง 3 ชนิดนี้ ชนิด TNBC เป็นชนิดที่ร้ายแรง ซึ่งไม่มีตัวรับเอสโตรเจนและตัวรับโปรเจสเทอโรน รวมไปถึงไม่มีการเพิ่มขยายของตัวรับเฮอร์ทู² ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนบำบัดหรือต่อตัวรับเป้าหมาย HER2

จากรายงานการวิจัยที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม โดยพบว่าวิตามินดีสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม รวมไปถึงลดความรุนแรงของโรคได้³⁻⁷ วิตามินดีนอกจากจะมีหน้าที่ช่วยในการดูดซึมแคลเซียมและฟอสฟอรัสแล้ว ยังมีบทบาทช่วยในการหยุดของวัฏจักรเซลล์ การตายแบบ apoptosis การเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ และช่วยยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์อย่างรวดเร็ว โดยจะพบตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor; VDR) ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ หลายชนิดรวมถึงเต้านมด้วย^{8,9} อย่างไรก็ตามยังมีรายงานการวิจัยอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีในร่างกายกับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม¹⁰⁻¹³

ผลของรายงานการวิจัยที่ยังไม่ตรงกันทำให้เกิดข้อขัดแย้ง และยังมีข้อสรุป มะเร็งเต้านมที่เกิดขึ้นในแต่ละคน มีลักษณะที่แตกต่างกันทั้งในทางชีวโมเลกุลยีนที่แสดงออก รวมไปถึงความแปรผันหลากหลายของยีนที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของวิตามินดี ซึ่งสิ่งต่าง ๆ เหล่านี้เมื่อนำมาศึกษาอย่างกว้างขวางอาจช่วยให้ลดข้อมูลที่ขัดแย้งกันได้

เมตาบอลิซึมและบทบาทของวิตามินดีต่อเซลล์มะเร็งเต้านม

วิตามินดีในร่างกายสามารถสังเคราะห์ได้จากโคเลสเตอรอลได้ผิวหนัง โดยอาศัยแสงอุลตราไวโอเลตชนิดบี (UVB) จากแสงแดด จะเปลี่ยน 7-dehydrocholesterol ไปเป็น vitamin D₃ (cholecalciferol) หลังจากนั้น vitamin D₃ จะถูกเติมหมู่ไฮดรอกซิลในตับเร่งโดยเอนไซม์ 25-hydroxylase (CYP2R1) เปลี่ยนเป็น 25(OH)D₃ จากนั้น 25(OH)D₃ จะถูกเติมหมู่ไฮดรอกซิลเข้าไปอีกหมู่หนึ่งในไต เร่งโดยเอนไซม์ 1 α -hydroxylase (CYP27B1) เปลี่ยนเป็นอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ คือ 1,25(OH)₂D₃ ซึ่งเอนไซม์ 1 α -hydroxylase (CYP27B1) นี้ นอกจากจะอยู่ที่ไตแล้ว ยังสามารถพบได้ที่บริเวณเต้านมและเนื้อเยื่ออื่น ๆ อีก^{14,15} วิตามินดีในรูปที่ออกฤทธิ์จะไปจับกับตัวรับวิตามินดี (VDR) ซึ่งพบในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ออกฤทธิ์ทำหน้าที่ควบคุมการถอดรหัสของยีนจำนวนมากที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งจำนวนของเซลล์ การเปลี่ยนสภาพเซลล์ การตายแบบ apoptosis ตัวสัญญาณกระตุ้นให้เซลล์เพิ่มจำนวน ควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน^{16,17} วิตามินดีในรูป 25(OH)D₃ และ 1,25(OH)₂D₃ สามารถถูกสลายไปอยู่ในรูป 24,25(OH)₂D₃

และ 1,24,25(OH)₃D₃ ตามลำดับโดยเอนไซม์ 24-hydroxylase (CYP24A1) และถูกขับออกจากร่างกาย¹⁸ วิตามินดีเดินทางไหลเวียนโดยมีโปรตีนตัวพา (vitamin D-binding protein; DBP)¹⁹

จากการศึกษาบทบาทของวิตามินดีต่อเซลล์มะเร็งเต้านมพบว่า วิตามินดีสามารถยับยั้งการเติบโตของเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับเอสโตรเจนได้ดีกว่าชนิดไม่มีตัวรับเอสโตรเจน²⁰ นอกจากนี้ยังพบว่าวิตามินดีสามารถยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง โดยควบคุมการแสดงออกของยีนก่อมะเร็ง (oncogene) เช่น c-myc และ c-fos²¹ มีรายงานการวิจัยพบวิตามินดีสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis ของเซลล์มะเร็งเต้านมบางชนิด²² วิตามินดียังช่วยลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเต้านมบางชนิดโดยกระตุ้นการแสดงออกของ E-cadherin²³ จากการศึกษายังพบว่าวิตามินดีลดการอักเสบโดยยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสังเคราะห์โพรสตาแกลนดิน วิตามินดียังเพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์ 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase ซึ่งเร่งการเปลี่ยนโพรสตาแกลนดินไปเป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์²⁴ การใช้วิตามินดีในเซลล์มะเร็งเต้านม แสดงให้เห็นถึงการลดการสังเคราะห์โพรสตาแกลนดิน และลดการออกฤทธิ์ของมัน โดยพบว่าการเพิ่มการแสดงออกของ COX-2 ในเซลล์มะเร็งสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็ง²⁵ จากการศึกษานี้ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเต้านมพบว่า วิตามินดียับยั้งการสังเคราะห์และบทบาทของเอสโตรเจน ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการเติบโตของมะเร็งเต้านม โดยวิตามินดีจะไปลดการสังเคราะห์เอนไซม์ aromatase

ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สังเคราะห์เอสโตรเจน วิตามินดียังลดการสร้างตัวรับเอสโตรเจน ผลทั้งหมดนี้ทำให้ทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและตัวรับของมันลดลง ดังนั้นจึงส่งผลให้การส่งสัญญาณกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งลดลง²⁶ เมื่อเร็ว ๆ นี้มีการศึกษาบทบาทของวิตามินดีต่อเซลล์มะเร็งเต้านม พบว่าวิตามินดีควบคุมระดับไมโครอาร์เอ็นเอ (microRNA; miRNA) ซึ่งเป็นอาร์เอ็นเอสายสั้นที่ควบคุมการแสดงออกของโปรตีน มีบทบาทในเซลล์มะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งเต้านม โดยพบว่าเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด TNBC มีการแสดงออกของยีน miR-214 สูง และยังสัมพันธ์กับอัตราการตายสูง²⁷ จากการทดลองในเซลล์เพาะเลี้ยงพบว่าถ้าเพิ่มการแสดงออกของตัวรับวิตามินดีจะช่วยลดการแสดงออกของกลุ่มยีน miR-199a/miR214 ในทางตรงกันข้ามถ้าเพิ่มการแสดงออกของยีน miR-214 จะไปลดตัวรับวิตามินดี ทำให้ลดการส่งสัญญาณของวิตามินดีผ่านตัวรับ²⁸ ความสัมพันธ์ของ miRNA กับตัวรับวิตามินดีอาจจะพัฒนานำไปสู่การรักษาและการวินิจฉัยสำหรับทางเลือกใหม่

ความแปรผันหลากหลายของยีนที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของวิตามินดีและมะเร็งเต้านม

ในช่วงสิบปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาความแปรผันหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของวิตามินดี ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม จากการศึกษาความแปรผันหลากหลายของยีนที่สังเคราะห์ตัวรับวิตามินดี (VDR polymorphisms) ไม่พบความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม²⁹ ในขณะที่มีงานวิจัยบางส่วน

แสดงถึงการมีผลต่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป ส่วนการศึกษาสโนปส์ (single nucleotide polymorphisms; SNPs) ในยีนที่สังเคราะห์โปรตีนตัวพาวิตามินดี ยังไม่พบความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม³⁰ ส่วนการศึกษาสโนปส์ของยีน CYP27B1 และ CYP24A1 ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นและการสลายวิตามินดี พบว่าบางรูปแบบของสโนปส์บนยีนเหล่านี้ อาจเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม³¹ ความหลากหลายของยีนเหล่านี้อาจมีผลต่อการสังเคราะห์วิตามินดีและระดับของวิตามินดีที่ไหลเวียนในร่างกาย

CYP24A1 อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 20 ควบคุมระดับวิตามินดีและพบว่ามีเพิ่มการแสดงออกในเซลล์มะเร็งเต้านม³² การแปรผันหลากหลายของยีน CYP24A1 มีผลต่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม โดยบางชนิดของสโนปส์ในยีน CYP24A1 มีผลต่อการลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม^{33,34} ในขณะที่บางชนิดก็เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม³³ มีการศึกษาพบว่าความหลากหลายในยีน CYP24A1 สัมพันธ์กับระดับของวิตามินดีที่ไหลเวียนในร่างกาย โดยยีน CYP24A1 สร้าง 24-hydroxylase ซึ่งจะทำลายวิตามินดีทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้หญิงที่มีลักษณะของยีน CYP24A1 ที่จำเพาะ²⁹

ยีนที่สร้างตัวรับวิตามินดี (VDR gene) อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 12 ยีน VDR มีมากกว่า 470 สโนปส์ ส่วนใหญ่ที่มีการศึกษากันคือ Fok1, Bsm1, Taq1, Apa1 และ Poly A²⁹ จากการศึกษาความแปรผันหลากหลายของยีน VDR ต่อความเสี่ยงของการเกิด

มะเร็งเต้านมพบข้อมูลที่ขัดแย้งกัน อาจเนื่องมาจากช่วงอายุของกลุ่มประชากร ถิ่นที่อยู่อาศัยที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น พบความเกี่ยวข้องของการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นในจีนไทเป^{35,36} ขณะที่ Anderson และคณะ³⁰ รายงานว่าคนที่มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม แต่ก็ยังมีรายงานการวิจัยอีกหลายฉบับที่ไม่พบความสัมพันธ์ของจีโนไทป์ ff กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม³⁷⁻⁴⁰ เมื่อเร็ว ๆ นี้ Lu และคณะ⁴¹ ได้ทำการวิเคราะห์แบบ meta-analysis หาค่าความสัมพันธ์ของความแปรผันหลากหลายของยีน VDR กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างสลิปส์ในยีน VDR (Fok1, Bsm1, Taq1, Apa1 และ Poly A) กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมทั้งในประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ และชาวคอเคเซียน (ผิวขาว) ซึ่งรายงานการวิเคราะห์นี้ยังตรงกับผลการวิเคราะห์แบบ meta-analysis ของ Huang และคณะ⁴² รวมไปถึงของ Xu และคณะ⁴³ นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยของ Clendenen และคณะ⁴⁴ ได้ทำการศึกษาความแปรผันหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของวิตามินดีกับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของสลิปส์ในยีน CYP2R1, CYP24A1, CYP27B1 รวมไปถึง VDR กับ การเกิดมะเร็งเต้านม ซึ่งตรงกับรายงานของ Lu และคณะ⁴¹ อีกด้วย แต่อาจต่างกับรายงานการวิจัยที่พบความสัมพันธ์ของสลิปส์ใน CYP24A1 กับ การเกิดมะเร็งเต้านม^{29,33,34} แต่ข้อจำกัดในงานของ Clendenen และคณะ⁴⁴ คือกลุ่มประชากรที่อาจน้อยเกินไปที่จะเห็นความสัมพันธ์ อย่างไรก็ตาม

ผลรายงานวิจัยที่ไม่ตรงกันหรือหาข้อสรุปไม่ได้ อาจเป็นเพราะกลุ่มประชากรที่แตกต่างกันทั้งในเรื่องเชื้อชาติ วัฒนธรรม ถิ่นที่อยู่อาศัย

การแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของวิตามินดีในเซลล์มะเร็งเต้านม

จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีระดับของวิตามินดีต่ำกว่าค่าปกติ โดยเฉพาะมะเร็งเต้านมชนิด TNBC ซึ่งเป็นชนิดที่ร้ายแรง^{6,7} การแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและการสลายวิตามินดีมีผลต่อระดับของวิตามินดี รวมไปถึงการแสดงออกของตัวรับวิตามินดีในเนื้อเยื่อนั้น มีผลต่อการส่งสัญญาณการทำงานของวิตามินดี จากการศึกษพบว่าการแสดงออกของโปรตีนตัวรับวิตามินดีลดลงในเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีความรุนแรง⁴⁵ ซึ่งตรงกับรายงานการวิจัยเมื่อเร็ว ๆ นี้ของ Al-Azhri และคณะ⁴⁶ ที่พบว่าการแสดงออกของยีน VDR จะแปรผกผันกับความรุนแรงของมะเร็งเต้านม แต่การแสดงออกของยีน VDR ไม่สัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วย การศึกษาเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเต้านมพบว่า ฮอร์โมนบางชนิดสามารถลดการแสดงออกของยีน VDR ได้ โดยฮอร์โมน SV40 และ RAS จะลดการแสดงออกของยีน VDR และลดการทำงานของตัวรับวิตามินดีด้วย⁴⁷ ในเซลล์มะเร็งเต้านมการควบคุมการแสดงออกของยีน VDR โดยเอสโตรเจนมีความสำคัญในทางคลินิก ซึ่งพบว่ามะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับเอสโตรเจนมีแนวโน้มที่จะมีการแสดงออกของยีน VDR มากกว่าชนิดที่ไม่มีตัวรับเอสโตรเจน⁴⁸ Byrne และคณะ⁴⁹ ได้ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมพบว่า เอสโตรเจน

เพิ่มการแสดงออกของยีน VDR ในขณะที่สารต้านเอสโตรเจนจะลดการแสดงออกของยีน VDR ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับเอสโตรเจน นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยพบการเพิ่มการแสดงออกของยีน CYP24A1 ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม⁵⁰ ซึ่งมีผลทำให้มีการเพิ่มการเปลี่ยนวิตามินดีจากรูปออกฤทธิ์เป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ จากนั้นจะถูกขับออกจากร่างกาย ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเต้านมที่มีการลดการแสดงออกของยีน CYP24A1 มีผลทำให้การตายแบบ apoptosis เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ถ้ามีการทำลายยีน CYP24A1 จะส่งผลให้การเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมลดลง⁵¹ Lopes และคณะ⁴⁵ ยังพบอีกด้วยว่าการแสดงออกของ CYP24A1 เพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็งเต้านมเมื่อเทียบกับเซลล์ปกติบริเวณใกล้เคียง เมื่อเร็ว ๆ นี้มีการศึกษาดูการแสดงออกของยีน CYP24A1 และ CYP27B1 ในเซลล์มะเร็งเต้านมและเซลล์เต้านมปกติ พบว่าการแสดงออกของยีน CYP27B1 ลดลงในเซลล์มะเร็งเต้านมเมื่อเทียบกับเซลล์ปกติ ในขณะที่การแสดงออกของยีน CYP24A1 เพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็งเต้านม⁵² การเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของยีนทั้งสองนี้ ส่งผลต่อการสร้างและการสลายวิตามินดี ทำให้การส่งสัญญาณของวิตามินดีผ่านตัวรับลดลง ส่งผลให้การทำงานของวิตามินดีในการต้านเซลล์มะเร็งเต้านมไม่มีประสิทธิภาพ ซึ่งตรงกับรายงานของ Sheng และคณะ⁵³ ที่พบว่าเมื่อยับยั้งการทำงานของ 24-hydroxylase (CYP24A1) จะทำให้มีการแสดงออกของยีน CLMN, SERPINB1 และ KLK6 (tumor suppressor gene) เพิ่มขึ้นโดยผ่านทางการทำงานของวิตามินดี

สรุป

จากการรวบรวมข้อมูลที่ได้พบว่ามีปัจจัยมากมายที่มีผลต่อความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม ทั้งในเรื่องของความแปรผันหลากหลายของยีนที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของวิตามินดี รวมไปถึงตัวรับวิตามินดี และในเรื่องของการแสดงออกของยีนที่ใช้สังเคราะห์และสลายวิตามินดี รวมถึงตัวรับวิตามินดี ลักษณะรูปแบบของสปีส์ที่จำเพาะอาจมีผลต่อความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม การแสดงออกของยีนที่เปลี่ยนแปลงไปในเซลล์มะเร็งเต้านมแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของวิตามินดีในการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง อีกทั้งยังมีรายงานการศึกษาถึงผลของการรับประทานอาหารที่มีวิตามินดีสูง รวมทั้งการได้รับวิตามินดีเสริมสามารถช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้^{54,55} ในขณะที่มีบางรายงานไม่พบความสัมพันธ์นี้^{56,57} อย่างไรก็ตามผลการศึกษาอาจไม่ตรงกัน หรือยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัด ทั้งนี้อาจเป็นเพราะชนิดของมะเร็งเต้านมที่มีหลายชนิดตามชีวโมเลกุล กลุ่มตัวอย่างที่มีความหลากหลายในเรื่องเชื้อชาติ วัฒนธรรม และถิ่นที่อยู่อาศัย

เอกสารอ้างอิง

1. Thakkar A, Wang B, Picon-Ruiz M, Buchwald P, Ince TA. Vitamin D and androgen receptor-targeted therapy for triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157:77-90.
2. Mayer IA, Abramson VG, Lehmann BD, Pietenpol JA. New strategies for triple-negative breast cancer-deciphering the heterogeneity. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res* 2014;20:782-90.
3. Grant WB. 25-Hydroxyvitamin D and breast cancer, colorectal cancer, and colorectal adenomas: case-control versus nested case-control studies. *Anticancer Res* 2015;35:1153-60.

4. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CJ, Macera CA, Parsons JK, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res* 2011;31:2939-48.
5. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet. Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
6. Yao S, Ambrosone CB. Associations between vitamin D deficiency and risk of aggressive breast cancer in African-American women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:337-41.
7. Peppone LJ, Rickles AS, Janelins MC, Insalaco MR, Skinner KA. The association between breast cancer prognostic indicators and serum 25-OH vitamin D levels. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2590-9.
8. Pendas-Franco N, Gonzalez-Sancho JM, Suarez Y, Aguilera O, Steinmeyer A, Gamallo C, et al. Vitamin D regulates the phenotype of human breast cancer cells. *Differentiation* 2007;75:193-207.
9. Hoyer-Henson M, Bastholm L, Mathiasen IS, Elling F, Jaattela M. Vitamin D analog EB1089 triggers dramatic lysosomal changes and Beclin 1-mediated autophagic cell death. *Cell Death Differ* 2005;12: 1297-309.
10. Scarmo S, Afanasyeva Y, Lenner P, Koenig KL, Horst RL, Clendenen TV, et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 2013;15:R15.
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;110:2772-84.
12. Wang D, Velez de-la-Paz OI, Zhai JX, Liu DW. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Tumour Biol* 2013; 34:3509-37.
13. Kuhn T, Kaaks R, Becker S, Eomois PP, 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;133:1689-700.
14. Kemmis CM, Salvador SM, Smith KM, Welsh J. Human mammary epithelial cells express CYP27B1 and are growth inhibited by 25-hydroxyvitamin D-3, the major circulating form of vitamin D-3. *J Nutr* 2006;136:887-92.
15. Segersten U, Holm PK, Bjorklund P, Hessman O, Nordgren H, Binderup L, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase expression in breast cancer and use of non-1alpha-hydroxylated vitamin D analogue. *Breast Cancer Res* 2005;7:R980-6.
16. McCullough ML, Stevens VL, Diver WR, Feigelson HS, Rodriguez C, Bostick RM, et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms, diet, and risk of postmenopausal breast cancer: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 2007;9:R9.
17. Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Smyczek S, Romu S, Tribble E, et al. Impact of the Vitamin D3 receptor on growth-regulatory pathways in mammary gland and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83:85-92.
18. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2012;523:9-18.
19. Bishop JE, Collins ED, Okamura WH, Norman AW. Profile of ligand specificity of the vitamin D binding protein for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *J Bone Miner Res* 1994;9:1277-88.
20. Narvaez CJ, Zinser G, Welsh J. Functions of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) in mammary gland: from normal development to breast cancer. *Steroids* 2001;66:301-08.
21. Colston K, Welsh J. Vitamin D and breast cancer. in: D. Feldman, J.W. Pike, F.H. Glorieux (eds.), *Vitamin D*, Second ed. vol. 2. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005. P. 1663-77.
22. Pirianov G, Colston KW. Interactions of vitamin D analogue CB1093, TNFalpha and ceramide on breast cancer cell apoptosis. *Mol Cell Endocrinol* 2001;172:69-78.
23. Wang Q, Lee D, Sysounthone V, Chandraratna RAS, Christakos S, Korah R, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and retinoic acid analogues induce differentiation in breast cancer cells with function- and cell-specific additive effects. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:157-68.
24. Krishnan AV, Swami S, Peng L, Wang J, Moreno J, Feldman D. Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy. *Endocrinology* 2010;15:32-42.

25. Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:632-35.
26. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:343-8.
27. Kalniete D, Nakazawa-Miklaševica M, Štrumfa I, Abolinš A, Irmejs A, Gardovskis J, et al. High expression of miR-214 is associated with a worse disease-specific survival of the triple-negative breast cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2015;13:7-13.
28. Alimirah F, Peng X, Gupta A, Yuan L, Welsh J, Cleary M, et al. Crosstalk between the vitamin D receptor (VDR) and miR-214 in regulating SuFu, a hedgehog pathway inhibitor in breast cancer cells. *Exp Cell Res* 2016;349:15-22.
29. McCullough ML, Bostick RM, Mayo TL. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 2009;29:111-32.
30. Anderson LN, Cotterchio M, Cole DE, Knight JA. Vitamin D-related genetic variants, interactions with vitamin D exposure, and breast cancer risk among Caucasian women in Ontario. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2011;20:1708-17.
31. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14:342-57.
32. Albertson DG, Ylstra B, Segraves R, Collins C, Dairkee SH, Kowbel D, et al. Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene. *Nat Genet* 2000;25:144-6.
33. Dorjgochoo T, Shi J, Gao YT, Long J, Delahanty R, Xiang YB, et al. Genetic variants in vitamin D metabolism-related genes and body mass index: analysis of genome-wide scan data of approximately 7000 Chinese women. *Int J Obes* 2012;36:1252-5.
34. Reimers LL, Crew KD, Bradshaw PT, Santella RM, Steck SE, Sirosh I. Vitamin D-related gene polymorphisms, plasma 25-hydroxyvitamin D, and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2015;26:187-203.
35. Nemenqani DM, Karam RA, Amer MG, Abd El Rahman TM. Vitamin D receptor gene polymorphisms and steroid receptor status among Saudi women with breast cancer. *Gene* 2015;558:215-9.
36. McKay JD, McCullough ML, Ziegler RG, Kraft P, Saltzman BS, Riboli E, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:297-305.
37. Rollison DE, Cole AL, Tung KH, Slattery ML, Baumgartner KB, Byers T, et al. Vitamin D intake, vitamin D receptor polymorphisms, and breast cancer risk among women living in the southwestern U.S. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:683-91.
38. Fuhrman BJ, Freedman DM, Bhatti P, Doody MM, Fu YP, Chang SC, et al. Sunlight, polymorphisms of vitamin D-related genes and risk of breast cancer. *Anticancer Res* 2013;33:543-52.
39. Mishra DK, Wu Y, Sarkissyan M, Sarkissyan S, Chen Z, Shang X, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and prognosis of breast cancer among African-American and Hispanic Women. *PLoS One* 2013;8:e57967.
40. Shahbazi S, Alavi S, Majidzadeh-A K, Ghaffarpour M, Soleimani A, Mahdian R. BsmI but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer. *Med Oncol* 2013;30:393-9.
41. Lu D, Jing L, Zhang S. Vitamin D Receptor Polymorphism and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3535.
42. Huang QQ, Liao YY, Ye XH, Fu JJ, Chen SD. Between VDR polymorphisms and breast cancer: an updated and comparative meta-analysis of crude and adjusted odd ratios. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:847-53.
43. Xu J, Li H, Gu L, Zhou X. Association between vitamin D receptor poly(A) polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:589-93.
44. Clendenen TV, Ge W, Koenig KL, Axelsson T, Liu M, Afanasyeva Y, et al. Genetic Polymorphisms in Vitamin D Metabolism and Signaling Genes and Risk of Breast Cancer: A Nested Case-Control Study. *PLoS One* 2015;10:e0140478.
45. Lopes N, Sousa B, Martins D, Gomes M, Vieira D, Veronese LA, 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;10:483-92.

46. Al-Azhri J, Zhang Y, Bshara W, Zirpoli G, McCann SE, Khoury T, et al. Tumor Expression of Vitamin D Receptor and Breast Cancer Histopathological Characteristics and Prognosis. *Clin Cancer Res* 2017; 23:97-103.
47. Kemmis CM, Welsh J. Mammary epithelial cell transformation is associated with deregulation of the vitamin D pathway. *J Cell Biochem* 2008;105:980-88.
48. Buras RR, Schumaker LM, Davoodi F, Brenner RV, Shabahang M, Nauta RJ, et al. Vitamin D receptors in breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat* 1994;31:191-202.
49. Byrne I, Flanagan L, Tenniswood M, Welsh JE. Identification of a hormone responsive promoter immediately upstream of exon1c in the human vitamin D receptor gene. *Endocrinology* 2000;141:2829-36.
50. Townsend K, Banwell CM, Guy M, Colston KW, Mansi JL, Stewart P, et al. Autocrine metabolism of vitamin D in normal and malignant breast tissue. *Clin Cancer Res* 2005;11:3679-86.
51. Osanai M, Lee GH. CYP24A1-induced vitamin D insufficiency promotes breast cancer growth. *Oncol Rep* 2016;36:2755-62.
52. Zhalehjoo N, Shakiba Y, Panjehpour M. Gene expression profiles of CYP24A1 and CYP27B1 in malignant and normal breast tissues. *Mol Med Rep* 2017;15:467-73.
53. Sheng L, Anderson PH, Turner AG, Pishas KI, Dhatrik DJ, Gill PG, et al. Identification of vitamin D3 target genes in human breast cancer tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:90-7.
54. Robien K, Cutler GJ, Lazovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 2007;18:775-82.
55. Cadeau C, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC. Interaction between current vitamin D supplementation and menopausal hormone therapy use on breast cancer risk: evidence from the E3N cohort. *Am J Clin Nutr* 2015;102:966-73.
56. Abbas S, Linseisen J, Rohrmann S, Chang-Claude J, Peeters PH, Engel P, et al. Dietary intake of vitamin D and calcium and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nutr Cancer* 2013;65:178-87.
57. Redaniel MT, Gardner MP, Martin RM, Jeffreys M. The association of vitamin D supplementation with the risk of cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2014;25:267-71.