

بررسی سطح خونی ویتامین د در زنان مبتلا به سرطان پستان و رابطه آن با مارکرهای معرف پیش آگهی

- وحید سمناي^۱ (M.D)، انسيه فريده زاده^۲ (M.D Student)، مجيد ميرمحمدخاني^۳ (M.D)، فرحناز قهرمانفرد^۴ (M.D)
- ۱- گروه پاتولوژی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
 - ۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
 - ۳- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
 - ۴- مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

هدف: سرطان پستان شایع ترین سرطان و دومین علت مرگ بعد از سرطان ریه در زنان می باشد. مطالعات متعددی جهت یافتن پیش آگهی بهتر در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام گرفته است که با نتایج ضد و نقیضی همراه بوده است. مطالعه حاضر با هدف یافتن ارتباط میان سطح ویتامین د و تومور مارکرها و جهت بهبود وضعیت پیش آگهی مبتلایان به سرطان پستان انجام گرفته است.

مواد و روش ها: این مطالعه توصیفی تحلیلی ۱۰۵ بیمار مراجعه کننده به کلینیک انکولوژی بیمارستان های فاطمیه و کوثر در شهر سمنان در سال های ۹۱ تا ۹۵ مورد بررسی قرار گرفتند. سطوح ویتامین د، مارکرهای پیش آگهی سرطان پستان شامل گیرنده های استروژن (ER)، پروژسترون (PR)، P53، HER-2 و cyclin D1 و وضعیت یائسگی بیماران و هم چنین ارتباط بین آن ها مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: یافته ها نشان داد که میانگین ویتامین د در سطح کافی ($22/8 \pm 9/48$) قرار داشت و بیش ترین فراوانی مارکرها مربوط به ER و PR و کم ترین مربوط به HER2 بود. میان بروز مارکرها و سطح ویتامین د ارتباطی وجود نداشت ولی وضعیت یائسگی و سطح ویتامین د ارتباط معناداری وجود داشت به طوری که سطح ویتامین د در خانم های یائسه بیشتر از خانم های غیر یائسه بود ($p < 0/05$). هم چنین میان بروز مارکرها و وضعیت های یائسگی ارتباطی یافت نشد.

نتیجه گیری: سطح خونی ویتامین د در زنان مبتلا به سرطان پستان در وضعیت مطلوبی قرار داشت و سطح این ویتامین با مارکرهای معرف پیش آگهی ارتباطی وجود نداشت. مطالعات بیشتر در این زمینه پیشنهاد می شود.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، تومور مارکر، ویتامین د، یائسگی

مقدمه

۲۰۱۱ بیش از ۴۰۰۰۰ نفر از این بیماری رنج می بردند که سالانه بیش از ۷۰۰۰ بیمار به این تعداد افزوده می شود [۱]. افزایش روزافزون سرطان پستان منجر به انجام مطالعات متعددی جهت مشخص کردن ارتباط آن با برخی عوامل احتمالی و شناخت فاکتورهای نشان دهنده پروگنوستیک و

سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان سراسر دنیا و دومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از سرطان ریه است [۱-۴]. هر سال بیش از یک میلیون و یکصد هزار نفر زن در دنیا مبتلا به سرطان پستان می شوند [۵]. در ایران در سال

با افزایش سطح ویتامین د سرمی خطر سرطان پستان منفی سه گانه کاهش می‌یابد [۱۸].

لذا با توجه به مطالعات محدود و ضد و نقیض، مطالعه‌ای جدید در این زمینه لازم و ضروری می‌باشد. بنابراین مطالعه حاضر به بررسی سطح ویتامین د در مبتلایان به سرطان پستان و رابطه آن با بروز تومور مارکرها توجه نموده است. این مطالعه به بررسی ۵ مارکر مختلف گیرنده استروژن و گیرنده پروژسترون، گیرنده اپیدرمی انسانی HER-2، P53 و cyclinD1 پرداخته است که به خصوص cyclinD1 و P53 تا به امروز به طور محدودی مورد توجه محققین قرار گرفته و همچنین رابطه آن‌ها با ویتامین د مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به این مسئله که بروز سرطان پستان تحت تاثیر فاکتورهای بسیاری است و شیوع آن رو به افزایش است و نمی‌توان به راحتی از بروز آن پیش‌گیری نمود، پیدا کردن راه‌هایی که به کمک آن‌ها بتوان پیش‌آگهی را در مبتلایان بهبود بخشید پراهمیت‌تر می‌نماید. لذا این مطالعه با هدف تعیین سطح خونی ویتامین د در زنان مبتلا به سرطان پستان و رابطه آن با مارکهای معرف پیش‌آگهی در مراجعین کلینیک انکولوژی در شهر سمنان انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی، پرونده کلیه بیماران با تشخیص جدید سرطان پستان که به کلینیک انکولوژی بیمارستان‌های فاطمیه و کوثر در شهر سمنان در سال‌های ۹۱ تا ۹۵ مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سمنان مورد تایید قرار گرفته است.

پس از بررسی پرونده‌ها و بیماران از نظر معیارهای ورود به مطالعه، در نهایت ۱۰۵ بیمار انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل عدم بیماری‌ها و جراحی‌هایی که باعث آزادسازی ویتامین د در خون می‌شوند مثل هیپرپاراتیروئید و پارائیدوکتومی و بیماری‌های استخوانی، عدم مصرف مکمل‌های ویتامین د و عدم مصرف داروهای موثر بر سطح

پیش‌آگهی این بیماری شده است [۷،۶]. ارتباط این بیماری با کمبود ویتامین د موضوعی است که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است [۹،۸].

ویتامین د که بیش‌تر در سلول‌های بدن از جمله سلول‌های سرطانی و طبیعی پستان وجود دارد ممکن است به روش‌های مختلفی مانع رشد سلول‌های سرطانی پستان شود. این ویتامین ممکن است از طریق توقف رشد و تمایز (در مرحله G0/G1 چرخه سلولی)، آپوپتوز (به وسیله تولید اکسیژن فعال و تخریب میتوکندری‌ها)، مهار تهاجم و متاستاز (از طریق افزایش بیان E-cadherin و مهار سنتز استروژن و مسیرهای سیگنالینگ آن (از طریق مهار آنزیم آروماتاز) سبب مهار رشد سلول‌های سرطانی شود [۱۱،۱۰]. آندرسون و همکاران در مطالعه خود مشاهده نمودند که خطر سرطان پستان در زنانی که بیش‌تر از ۴۰۰ واحد در روز مکمل ویتامین د دریافت می‌کردند، به طور معنی‌دار کم‌تر از افرادی بود که مکمل دریافت نمی‌کردند [۱۲]. کاوازه و همکاران نیز یک ارتباط معکوس و معنادار بین دریافت مکمل‌های حاوی ویتامین د و خطر سرطان پستان در زنان یائسه و غیر یائسه گزارش نمودند [۱۳].

گرچه در سال‌های اخیر مطالعات بسیاری در زمینه رابطه ویتامین د و انواع سرطان‌ها از جمله سرطان پستان در جهان انجام شده است و هر کدام از جنبه‌های متفاوتی آن را بررسی نموده‌اند ولی ارتباط آن با بروز مارکرها که خود تعیین‌کننده سیر بیماری و نیز پروگنوز آن می‌باشد کم‌تر مورد توجه قرار گرفته است [۱۴-۱۶]. علاوه بر این، نتایج مطالعات محدود انجام شده نیز یکسان نبوده و یافته‌های ضد و نقیضی را نشان می‌دهند. به طوری که در مطالعه مروری جمشیدی نائینی و همکاران نشان داده شده است که علی‌رغم نقش محافظتی ویتامین د در سرطان پستان به خصوص در زنان غیر یائسه، ارتباط مشخصی بین ویتامین د و بروز مارکرها وجود ندارد [۱۷]. در حالی که Yao و همکاران به این نتیجه دست یافتند که کمبود ویتامین د در مبتلایان به سرطان پستان منفی سه گانه بیش‌تر از زنان مبتلا به نوع A سرطان پستان می‌باشد و

۲۰-۱۰: کمبود، سطح ۳۰-۲۰ ng/ml: کافی و سطح ng/ml ۳۰-۵۰: مطلوب در نظر گرفته شد.

اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، شاخص توده بدنی، وضعیت یائسگی، وضعیت تاهل از طریق پرونده جمع آوری گردید.

تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار spss 22 انجام شد. برای نشان دادن ارتباط بین سطح ویتامین د و زیرگروه های مورد مطالعه از روش آنالیز واریانس و نیز از رویکردهای رگرسیونی استفاده شده است. برای مقایسه میانگین در دو گروه از آزمون t و برای مقایسه نسبت از آزمون استقلال χ^2 استفاده شد. برای نشان دادن نرمال بودن متغیرها از تست نرمالیت کولموگرو اسمیرنو استفاده و در صورت نرمال نبودن متغیر مانند ویتامین د از آزمون ناپارامتریک یو من ویتنی استفاده شده است. سطح معناداری ۵ درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

پس از بررسی ۱۵۰ پرونده، ۱۰۵ بیمار که معیارهای ورود به مطالعه داشتند، وارد مطالعه شدند. میانگین \pm انحراف معیار سن آن ها ۵۱ / ۱۲ \pm ۱۲ / ۰۷ و در رنج ۲۹ سال تا ۷۹ سال بود. اکثریت بیماران (۴۸ / ۵)٪ ۵۱ سال و بالاتر سن داشتند. شاخص توده بدنی میانگین \pm انحراف معیار ۲۷ / ۶۱ \pm ۳ / ۹۶ و با رنج ۱۸ / ۶۷ تا ۴۱ / ۰۹ داشت. نمایه توده بدنی بالای ۲۶ (۶۱)٪ بیشترین فراوانی را داشت. جدول ۱ توزیع سن، شاخص توده بدنی، وضعیت یائسگی، وضعیت تاهل و مصرف داروهای بیماران را نشان می دهد.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه	
متغیر	تعداد (درصد)
سن	۴۰ سال و کمتر ۱۹ (۱۷/۷)
	۴۱ - ۵۰ ۳۴ (۳۱/۷)
	۵۱ و بیشتر ۵۲ (۴۸/۵)
شاخص توده بدنی	۲۶ و کمتر ۴۱ (۳۹)
	بیشتر از ۲۶ ۶۴ (۶۱)
وضعیت یائسگی	یائسه ۶۲ (۵۹)
	غیر یائسه ۴۳ (۴۱)
وضعیت تاهل	مجرد ۲ (۱/۹)
	متاهل ۱۰۳ (۹۸/۱)

ویتامین د مثل داروهای ضد تشنج، آنتی رترووایرال، گلوکوکورتیکوئید و ضدقارچ در یک هفته اخیر و رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه بود. جهت استفاده از اطلاعات مربوط به پرونده ها، از قبل به محض این که برای بیمار پرونده تشکیل می شد، از بیماران خواسته می شد که رضایت خود را جهت استفاده از اطلاعات آن ها در مطالعات تحقیقاتی اعلام کنند، لذا تنها پرونده هایی مورد بررسی قرار گرفت که رضایت آگاهانه جهت شرکت در مطالعه داشتند.

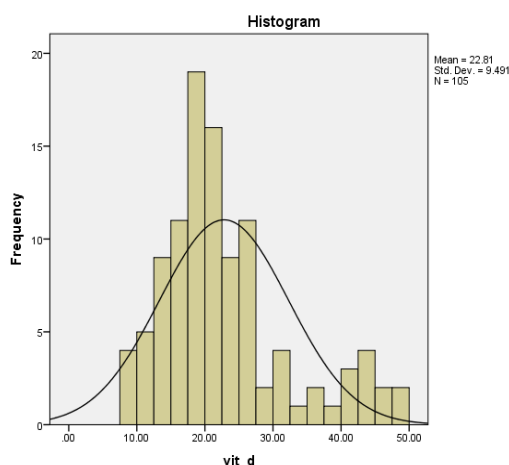
با بررسی پرونده های بیماران، اطلاعات مرتبط با وضعیت گیرنده ها که در بافت های حاصل رزکسیون تعیین شده بود و همچنین میزان سطح سرمی ویتامین د موجود در پرونده ها استخراج شد و در صورتی که برخی اطلاعات در پرونده موجود نبود از طریق آزمایشگاه و آزمایشگاه پاتولوژی مربوطه پیگیری شد. تعیین سطح ویتامین د و اطلاعات مربوط به بدخیمی به طور روتین در کلینیک انجام شد. بدین صورت که برای کلیه بیمارانی که بر اساس بیوپسی توده سرطان پستان، تشخیص بدخیمی گذاشته شده بود ابتدا درجه تمایز میکروسکوپی بر اساس رنگ آمیزی H&E تعیین شده و سپس بر روی بلوک های پارافینی با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال به روش ایمنو هیستوشیمی سطح رسپتورهای استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و HER-2 و نیز P53 و cyclin D1 که مارکرهای معرف پیش آگهی سرطان پستان می باشند تعیین می گردد. هم چنین سطح سرمی ویتامین D (کلسی دیول D (OH) 25) با استفاده از روش الیزا با واحد ng/ml برای هر بیمار در اولین مراجعه و پیش از شروع درمان تعیین شده است. کیت های مورد استفاده برای تعیین سطح ۲۵ D (OH) در تمام مدت این مطالعه، از نوع EUROIMMUN AG (Lübeck, Germany) بود. حساسیت و ویژگی این نوع کیت ها مورد تایید بوده و در مطالعات متعددی مورد استفاده قرار گرفته است [۲۰، ۱۹]. مقادیر سطح ویتامین د به صورت کم تر از ۵ ng/ml: کمبود خیلی شدید، سطح ۱۰-۵ ng/ml: کمبود شدید، سطح ng/ml

در بررسی ارتباط میانگین و سطح ویتامین د با مارکرهای سلول‌های سرطانی، تجزیه تحلیل داده‌ها نشان داد که ارتباط معناداری بین این دو متغیر نمی‌باشد ($p > 0.05$). جدول ۳ و ۴ ارتباط و توزیع مارکرها بر اساس سطح ویتامین د و ارتباط این مارکرها با میانگین ویتامین د را نشان می‌دهند.

سطح ویتامین د به طور معناداری در زنان یائسه ($28/97 \pm 11/33$) بیش‌تر از زنان غیر یائسه ($20/60 \pm 7/28$) بود ($p = 0.02$). هم‌چنین از خانم‌های غیر یائسه ۳۲ نفر مبتلا به کمبود (۳ نفر کمبود شدید و ۲۹ نفر کمبود) ویتامین د بودند، این در حالی است که فقط ۱۶ نفر (۱ نفر کمبود شدید و ۱۵ نفر کمبود) از افراد یائسه مبتلا به کمبود ویتامین د بودند. آنالیز همبستگی بین سطح ویتامین د و وضعیت یائسگی نشان از ارتباط معنی‌دار میان این دو داشت ($p = 0.028$, $r = 0.215$)

جدول ۵ توزیع مارکرها بر اساس وضعیت یائسگی را نشان می‌دهد که ارتباط معناداری بین آن‌ها مشاهده نشد ($p > 0.05$).

میانگین \pm انحراف معیار ویتامین د بیماران $9/48 \pm 22/80$ بود که رنج بین ۸ تا ۴۸ داشت و از نظر طبقه‌بندی در سطح کافی بود (شکل ۱).



شکل ۱. هیستوگرام سطح خونی ویتامین د در کل بیماران

جدول ۲ توزیع مارکرها و فراوانی آن‌ها را بر اساس اطلاعات موجود را نشان می‌دهد که بیش‌ترین فراوانی مارکرهای مثبت مربوط به مارکر ER بود که ۷۶ نفر بودند. در افراد مورد مطالعه، اطلاعات مربوط به وضعیت مارکر CyclinD1 در ۴۸ بیمار موجود نبود که بالطبع تعداد فراوانی مثبت این مارکر نیز از سایر مارکرها کم‌تر بود.

جدول ۲. توزیع مارکرها و فراوانی مثبت و منفی آنها

مارکرها	تعداد اطلاعات موجود	دارای گیرنده تعداد (%)	فاقد گیرنده تعداد (%)
ER	۱۰۵	۷۶ (۷۲/۴)	۲۹ (۲۷/۶)
PR	۱۰۵	۶۸ (۶۴/۸)	۳۷ (۳۵/۲)
HER2	۱۰۴	۳۲ (۳۰/۸)	۷۲ (۶۹/۲)
Cyclin D1	۵۷	۲۲ (۳۸/۶)	۳۵ (۶۱/۴)
P53	۷۳	۳۲ (۴۳/۸)	۴۱ (۵۶/۲)

جدول ۳. ارتباط مارکرها و سطح ویتامین د در بیماران مورد مطالعه

مارکرها	ER		PR		HER2		Cyclin D1		P53		سطح ویتامین د
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	
کمبود شدید	۱	۳	۱	۳	۱	۳	۱	۲	۰	۳	۳ (۷۵/۰)
کمبود	۱۵	۲۶	۱۸	۲۶	۱۷	۲۶	۱۱	۱۸	۵	۱۴	۲۹ (۶۵/۹)
کافی	۷	۲۷	۱۱	۲۷	۹	۲۹	۹	۱۴	۱۱	۸	۳۱ (۸۱/۶)
مطلوب	۶	۱۲	۷	۱۲	۵	۱۴	۱۱	۷	۶	۱۰	۱۳ (۶۸/۴)
P-value	۰/۰۵		۰/۶۳		۰/۲۲		۰/۱۵		۰/۱۹		

جدول ۴. ارتباط مارکرها با میانگین ویتامین در بیماران مطالعه

P53		Cyclin D1		HER2		PR		ER		مارکرها
-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	سطح ویتامین D
۲۱/۷۶	۲۶/۹۰	۲۳/۷۹	۲۶/۸۶	۲۳/۴۷	۲۱/۶۷	۲۲/۵۵	۲۲/۹۴	۲۲/۰۲	۲۳/۱۰	میانگین \pm SD
۰/۱۹		۰/۲۲		۰/۲۰		۰/۷۳		۰/۴۵		P-value

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه با هدف بررسی ارتباط میان تومورمارکرها و سطح ویتامین د در خانم‌های مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت که در صورت حصول نتایج مطلوب، جهت درمان بیماران و بهبود وضعیت ویتامین د آن‌ها مورد توجه قرار گیرد. میانگین ویتامین د در بیماران مورد مطالعه ۲۲/۸ بود که از نظر طبقه‌بندی در سطح کافی قرار داشت. در بیماران مورد مطالعه بیش‌ترین فراوانی مارکرهای مثبت مربوط به مارکر ER (۷۲/۴٪) بود. PR مثبت (۶۴/۸٪)، Her2 مثبت (۳۰/۸٪)، CyclinD1 مثبت (۳۸/۶٪)، P53 مثبت (۴۳/۸٪) بودند. این مطالعه نشان داد که ارتباط معناداری بین سطح ویتامین د و تومورمارکرهای مورد بررسی در این مطالعه وجود ندارد.

در این مطالعه، بین سطح ویتامین د و گیرنده‌های استروژن ارتباط معناداری مشاهده نشد. میانگین ویتامین د در افراد گیرنده استروژن مثبت حدود ۱ ng/ml از افراد ER منفی بیش‌تر بود. برخلاف مطالعه ما، بیش‌تر بودن سطح ویتامین د در افراد گیرنده استروژن مثبت نسبت به گیرنده استروژن منفی در مطالعات متعددی یافت شده است [۲۱-۲۳]. هم‌چنین، نتایج مطالعه‌ای که در ۲۰۱۳ در سائوپائولو برزیل انجام شد مشابه مطالعه حاضر بود و ارتباطی میان سطح ویتامین د و وضعیت‌های تومور مارکرها یافت نشد [۲۴]. علاوه بر این در مطالعه کوهورت Eliassen و همکاران ارتباطی بین ویتامین د سرم و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون مثبت و منفی وجود نداشت [۲۵]. هم‌چنین در بیماران مورد مطالعه با وجود این‌که تعداد افراد PR مثبت حدود ۳۰ نفر بیش‌تر از افراد PR منفی بود ولی میانگین سطح ویتامین د در این دو گروه حدود ۰/۵ ng/ml تفاوت داشت که مشابه با گیرنده استروژنی، نتایج مطالعه حاضر با اکثر مطالعات بررسی شده مغایرت داشت [۹-۱۱]. تنها نتایج مطالعه Eliassen و همکاران با مطالعه

حاضر همسو بود [۱۳]. با این حال، علت عدم معناداری در مطالعه ما می‌تواند به دلایل روش کیت‌های آزمایشگاهی تقسیم‌بندی تعداد محدود بیماران به ۴ دسته کمبود شدید، کمبود، کافی و مطلوب باشد که به نوعی باعث کاهش جمعیت مورد بررسی در هر زیرگروه و در نتیجه عدم معنی‌داری تحلیل آماری گردید.

در این مطالعه، تعداد بیماران Her2 منفی بیش‌تر از افراد مثبت بود در حالی که میانگین سطح ویتامین د در افراد Her2 منفی بیش‌تر از افراد Her2 مثبت بود ولی در بررسی به روش کیت آزمایشگاهی، افرادی که دچار کمبود ویتامین د بودند عمدتاً افراد Her2 منفی بودند و علی‌رغم اختلاف مشاهده شده، از نظر تحلیل آماری ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. این یافته با مطالعه Ureta و همکاران مطابقت دارد [۲۶] در حالی که در مطالعه زینکر و همکاران، بیماران Her2 مثبت‌ای که تحت کموتراپی بودند در صورت دریافت ویتامین د بقای بیش‌تری داشته‌اند [۲۷]. به دلیل نتایج ضد و نقیض پیشنهاد می‌شود مطالعات بیش‌تری با این هدف انجام گردد.

در این مطالعه با وجود این‌که افراد منفی از نظر مارکر P53 تعداد بیش‌تری داشتند ولی میانگین سطح ویتامین د در این افراد حدود ۵ ng/ml کم‌تر از افراد مثبت بود ولی علی‌رغم تفاوت مشاهده شده ارتباط معنی‌داری میان سطح ویتامین د و وضعیت مارکر P53 یافت نشد. در همین رابطه کافری و همکاران، تعداد افراد مثبت از نظر این مارکر را ۲۰٪ گزارش نمودند و هم‌چنین تعداد افراد منفی با این مارکر بیش‌تر بود [۲۸]. از آن‌جایی که رنگ‌پذیری ژن TP53 که یک ژن سرکوب‌گر تومور است با پروگنوز ضعیف در سرطان پستان مرتبط است [۲۹] و با توجه به این‌که در هیچ یک از مطالعات مشابه ارتباط میان سطح ویتامین د و این مارکر مورد بررسی قرار نگرفته است می‌توان مطالعات بیش‌تر در این زمینه را

دارد که به تناسب نیازهای بیش‌تر در این افراد نسبت به خانم‌های یائسه می‌باشد.

در بررسی ارتباط وضعیت یائسگی و بروز مارکرها هیچ گونه ارتباط معنی‌داری میان مارکرها و وضعیت یائسگی یافت نشد، هر چند که در برخی مطالعات به اثر ویتامین D بر روی پیش‌آگهی بیماران مبتلای منفی سه گانه بر اساس وضعیت یائسگی اشاره شده است [۳۰، ۲۲، ۲۱] با این حال، تاکنون مطالعاتی با هدف ارتباط میان بروز مارکرها و وضعیت یائسگی انجام نشده است و علت آن می‌تواند به دلیل عدم تغییرپذیری وضعیت یائسگی باشد که حتی در صورت وجود رابطه معنی‌دار، کاربردی در بهبود پیش‌آگهی بیماران نخواهد داشت و بیش‌تر در تولید علم و یافتن مسیرهای سلولی و علت‌یابی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

از محدودیت‌های این مطالعه، استفاده از پرونده بیماران و عدم دسترسی به بیماران بود که انجام مطالعات به صورت کوهورت پیشنهاد می‌شود. با توجه به اهمیت شناخت عوامل موثر بر پیش‌آگهی مبتلایان به سرطان پستان، و نتایج حاصل از مطالعه و بررسی سایر مطالعات مشابه و مغایرت میان مطالعات، انجام مطالعات بیش‌تر به صورت مداخله‌ای در زمینه ارتباط ویتامین D و وضعیت تومورمارکرها و همچنین ارتباط ویتامین D با سایر عوامل موثر بر پیش‌آگهی این بیماران شامل مرحله پاتولوژی و نوع تومور، توصیه می‌شود.

این مطالعه نشان داد که سطح خونی ویتامین D در زنان مبتلا به سرطان پستان در وضعیت مطلوبی قرار دارد و ارتباطی میان سطح این ویتامین با مارکرهای معرف پیش‌آگهی وجود ندارد. مطالعات بیش‌تر در این زمینه پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی کوثر دانشگاه علوم پزشکی استان سمنان بابت تامین تسهیلات لازم برای انجام این تحقیق تقدیر و تشکر می‌شود.

پیشنهاد نمود که در صورت دستیابی به ارتباط معنی‌دار از طریق بهبود وضعیت ویتامین D در جامعه، پروگنوز مبتلایان به سرطان پستان را بهبود بخشید.

در مطالعه حاضر، بیش‌تر بیماران از نظر گیرنده CyclinD1 منفی بودند و در این افراد سطح ویتامین D کم‌تر از افراد مثبت بود و تعداد افراد مبتلا به کمبود ویتامین D در میان افراد مارکر منفی بیش‌تر از افراد مارکر مثبت بود. با این حال علی‌رغم اختلاف واضح بین دو گروه در تحلیل آماری رابطه معنی‌دار یافت نشد. در همین رابطه در مطالعه شیرازی و همکاران نیز رابطه معنی‌داری میان سطح ویتامین D و مارکر CyclinD1 یافت نشد [۲۴]. در حقیقت، بیان این مارکر در افراد دارنده گیرنده استروژنی با پیش‌آگهی ضعیف همراه است. با توجه به نتیجه مطالعه حاضر و تشابه آن به مطالعه شیرازی و همکاران، به نظر می‌رسد که میان سطح ویتامین D و وضعیت مارکر CyclinD1 ارتباطی وجود نداشته باشد با این حال به علت محدود بودن مطالعات انجام شده، مطالعات بیش‌تر در این زمینه جهت دستیابی به نتایج قطعی پیشنهاد می‌گردد.

در جمعیت مورد بررسی، تعداد افراد غیر یائسه ۱۹ نفر بیش‌تر از افراد یائسه بود و میانگین سطح ویتامین D در آن‌ها حدود ۵ ng/ml کم‌تر بود، در بررسی‌های آماری این اختلاف معنی‌دار بود که با نتایج حاصل از سایر مطالعات بررسی شده تشابه داشت. همچنین ۳۲ نفر از خانم‌های غیر یائسه مبتلا به کمبود ویتامین D بودند، این در حالی است که فقط ۱۶ نفر از افراد یائسه مبتلا به کمبود ویتامین D بودند و آنالیز همبستگی بین سطح ویتامین D و وضعیت یائسگی نشان از ارتباط معنی‌دار میان این دو داشت. یائو و همکاران دریافتند که کم‌ترین سطح ویتامین D در زنان غیر یائسه مبتلا به سرطان پستان منفی سه گانه وجود دارد [۲۲]. در مطالعه Yin و همکاران نیز در مورد اثربخشی ویتامین D در کاهش خطر سرطان پستان در زنان غیر یائسه بحث شده است [۳۰]. به نظر می‌رسد تشابه مشاهده شده میان مطالعات مختلف، نشان از ارتباط سطح ویتامین D و وضعیت یائسگی باشد که احتمالاً نشان از مصرف بیش‌تر ویتامین D در زمان پیش از یائسگی

منابع

- [17] Naeeni J, Davoodi, Esmaili. Effects of Vitamin D on risk of breast cancer. *Iran J Nutr Sci Food Technol* 2013; 7: 53-62. (Persian).
- [18] 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: 337-341.
- [19] Probst C, Blöcker IM, Mindorf S, Unger M, Fechner K, Meinck HM, et al. Autoantibodies against glycine-associated synaptic proteins in stiff-person syndrome. *J Neuroimmunology* 2014; 275: 21-22.
- [20] Lemcke S, Sokolowski S, Rieckhoff N, Buschtez M, Kaffka C, Winter-Keil A, et al. Automated direct immunofluorescence analyses of skin biopsies. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 227-235.
- [21] Tuohimaa P, Lyakhovich A, Aksenov N, Pennanen P, Syväälä H, Lou YR, et al. Vitamin D and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76: 125-134.
- [22] Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
- [23] Yao S1, Zirpoli G, Bovbjerg DH, Jandorf L, Hong CC, Zhao H, et al. Variants in the vitamin D pathway, serum levels of vitamin D, and estrogen receptor negative breast cancer among African-American women: a case-control study. *Breast Cancer Res* 2012; 14: R58.
- [24] Shirazi L, Almquist M, Borgquist S, Malm J, Manjer J. Serum vitamin D (25OHD3) levels and the risk of different subtypes of breast cancer: A nested case-control study. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2016; 28: 184-190.
- [25] Eliassen AH, Spiegelman D, Hollis BW, Horst RL, Willett WC, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res BCR* 2011; 13: R50.
- [26] Urata YN, Lyra EC, Katayama ML, Basso RA, Assis PE, Cardoso AP, Roela RA, Nonogaki S, Sampaio Goes JC, Brentani MM, Figueira MA. Calcitriol supplementation effects on Ki67 expression and transcriptional profile of breast cancer specimens from post-menopausal patients. *Clin Nutr* 2014; 33: 136-142.
- [27] Zeichner SB, Koru-Sengul T, Shah N, Liu Q, Markward NJ, Montero AJ, et al. Improved clinical outcomes associated with vitamin D supplementation during adjuvant chemotherapy in patients with HER2+ nonmetastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2015; 15: e1-11.
- [28] Ghahremanfard F, Toussy JA, Kazeminezhad B, Ramezani F. Role of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in breast cancer differentiation and its relationship with hormone receptors status. *Iran J Pathol* 2013; 8. (Persian).
- [29] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8418-8423.
- [30] Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2196-2205.
- [1] Fouladi N AF, Harghi AS, Nayebyazdi N. Five year survival of women with breast cancer in Ardabil, north-west of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 1799-1801.
- [2] Ghiasvand R ME, Tahmasebi S, Tabatabaee, SH. Risk factors for breast cancer among youngwomen in southern Iran. *Int J Cancer* 2011; 129: 1443-1449.
- [3] Naieni KH AA, Mahmoodi M, Motevalian, A YY, Yazdizadeh B. Risk factors of breast cancer in north of Iran a case-control in Mazandaran Province. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8: 395.
- [4] Ameri F, Akbari ME, Abdollahi M, Ajami M, Ajami M, Davoodi SH. Body composition and anthropometric indices in pre- and postmenopausal women with breast cancer. *Koomeh* 2017; 19: 341-352.
- [5] Anderson BO. Breast healthcare and cancer control in limited-resource countries: a framework for change. *Nature Clin Pract Oncol* 2006; 3: 4-5.
- [6] Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2959-2966.
- [7] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v8-v30.
- [8] Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Cheng T-YD, 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: 351-357.
- [9] Murray A, Madden SF, Synnott NC, Klinger R, O'Connor D, O'Donovan N, et al. Vitamin D receptor as a target for breast cancer therapy. *Endoc Relat Cancer* 2017; 24: 181-195.
- [10] Bertone-Johnson ER. Vitamin D and breast cancer. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 462-467.
- [11] Shao T, Klein P, Grossbard ML. Vitamin D and breast cancer. *The Oncologist* 2012; 17: 36-45.
- [12] Anderson LN, Cotterchio M, Vieth R, JA K. Vitamin D and calcium intakes and breast cancer risk in pre- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1699-1707.
- [13] Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hirose K, Hosono S, Watanabe M, et al. Association between vitamin D and calcium intake and breast cancer risk according to menopausal status and receptor status in Japan. *Cancer Sci* 2010; 101: 1234-1240.
- [14] Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121: 469-477.
- [15] Kostoglou-Athanassiou I, Papageorgiou E, Armakolas A, Koutsilieris M. Vitamin D and breast cancer. *Endocrine. (Abstracts)* 2015; 37. EP1112.
- [16] Gohari MR, Moghadami fard Z, Abolghasemi J, Mohammadi M, Mokhtari p. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model. *Koomeh* 2013; 14: 483-489.

Investigation of blood levels of vitamin D in women with breast cancer and its correlation with prognostic markers

Vahid Semnani (M.D)¹, Ensieh Farhidzadeh (M.D Student)², Majid Mirmohammadkhani (M.D)³, Farahnaz Ghahremanfard (M.D)^{*4}

1 - Dept. of Pathology, Kowsar Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Student Research Committee, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4 - Cancer Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 24 Oct 2016; Accepted: 9 Aug 2017)

Introduction: Breast cancer is the most common cancer among women and the second cause of death after lung cancer. Several studies have been conducted to find the better prognosis in patients with breast cancer, which have associated with contradictory results. Current study was done in order to find the relationship between vitamin D and tumor markers and to improve the prognosis of breast cancer patients

Materials and Methods: In this cross-sectional descriptive-analytic study, 105 patients referred to oncology clinics of Fatemeh and Kowsar hospitals in Semnan city (Iran) from 2012 to 2016 years were evaluated. Levels of vitamin D, prognostic markers of breast cancer including estrogen, progesterone, HER-2, P53 and Cyclin D1 receptors and menopause status of patients and also relationship between them were assessed.

Results: The results showed that mean of vitamin D was optimal (22.8 ± 9.48) and the maximum frequency of markers related to ER and PR and the minimum one related to HER2. There was not statistically significant relationships between markers and level of vitamin D, but menopausal status and the level of vitamin D had a significant relationship, so that the level of vitamin D in menopausal women was higher than non-menopausal women ($p < 0.05$). Also, association between the status of tumor markers and menopausal status was not found.

Conclusion: The level of vitamin D in women with breast cancer was in an adequate level and the level of this vitamin was not associated with prognostic markers. Further studies are suggested in this regard.

Keywords: Breast Cancer, Tumor Marker, Vitamin D, Menopause.

* Corresponding author. Tel: +98 9121316725

are20935@yahoo.com