

## بررسی نقش کمبود ویتامین D به عنوان عامل خطر و پیش‌آگهی سرطان پستان: یک مطالعه موردی - شاهدی

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۰۴ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۵ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۰۶/۰۱

**زمینه و هدف:** سرطان پستان شایع‌ترین سرطان تشخیص داده شده در زنان است. مطالعات اپیدمیولوژیک منجر به این فرضیه شده است که ویتامین D ممکن است خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش دهد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین کمبود ویتامین D و ابتلا به سرطان پستان در شهرستان جهرم انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه موردی-شاهدی بر روی ۵۹ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک جامع سرطان خاتم‌النبیاء شهرستان جهرم در بازه زمانی اردیبهشت ۹۹ تا اسفند ۹۹ انجام شد. ۳۰ نفر از بیماران مبتلا به سرطان پستان به عنوان گروه مورد و ۲۹ زن سالم از نظر سطح ویتامین D نیز به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. ابزار گردآوری اطلاعات در این مطالعه شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، سطح شاخص توده بدنی، وضعیت تأهل، سطح تحصیلات، شغل، وضعیت یائسگی، سن شروع قاعدگی، تعداد زایمان، تعداد سقط، فصل نمونه‌گیری، سابقه بیماری پستان، سابقه خانوادگی سرطان پستان، مصرف دخانیات، مصرف ضدآفتاب، مدت مواجهه با آفتاب، رنگ پوست، محل زندگی، نوع ساختمان)، سوابق بالینی و سطح سرمی ویتامین D می‌باشد.

**یافته‌ها:** یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که از نظر شاخص توده بدنی و رده‌بندی‌های مختلف شاخص بدنی، سن یائسگی و سن شروع قاعدگی تفاوت معناداری بین دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت. تعداد ماه‌های شیردهی در گروه شاهد به صورت معناداری بالاتر از گروه مورد بود ( $P=0/001$ ). نتایج رگرسیون لجستیک نشان داد که بین نوع پاتولوژی بیماری و سطح سرمی ویتامین D ارتباط معناداری وجود نداشته است.

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان دادند که میزان کمبود ویتامین D می‌تواند به عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی بد در روند بیماری سرطان پستان باشد.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان، پیش‌آگهی، ویتامین D.

نوید کلانی<sup>۱</sup>، لهراسب طاهری<sup>۲</sup>، فاطمه افتخاریان<sup>۳</sup>، علی طالبی<sup>۴</sup>، مرضیه حق‌بین<sup>\*۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات مولفه‌های اجتماعی نظام سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

۲- گروه جراحی، مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

۳- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

۴- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

\* نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی جهرم، گروه جراحی.

تلفن: ۰۷۱-۵۴۳۴۰۴۰۷

E-mail: drhaghtbeenocosurg@gmail.com

### مقدمه

بیماران با سرطان پستان به‌طور مستقیم با مرحله سرطان در زمان تشخیص مرتبط است.<sup>۱</sup> فاکتورهای کلینیکو پاتولوژی استاندارد از جمله سن بیمار، وضعیت منوپاز، سایز تومور، بافت تومور، وضعیت درگیری لنف‌نودهای و مرحله‌ی سرطان می‌توانند در تعیین پروگنوز سرطان پستان دخیل باشند.<sup>۲</sup> به‌طور تخمینی حدود یک نفر از هر هشت زن (۱۳٪) با تشخیص سرطان تهاجمی پستان و یک نفر از هر

سرطان پستان نوعی سرطان است که بیشتر زنان را چه در کشورهای پیشرفته و چه در کشورهای درحال توسعه در جهان درگیر می‌کند. سرطان پستان یکی از علل مرگ‌ومیر زنان در جهان است به‌طوری‌که سالانه ۵۲۰۰۰۰ مرگ در جهان گزارش می‌شود.<sup>۱</sup> پروگنوز

اعمال می‌کند. VDR یک گیرنده‌ی هسته‌ای که رونویسی از ژن هدف را تنظیم می‌کند. VDR در اپیتلیال لبول و داکتال سلول‌های طبیعی پستان یافت می‌شود اما در مقایسه با سلول‌های طبیعی پستان گزارش شده است که VDR در ضایعات سرطانی پستان بیان بیشتری دارد.<sup>۱۵</sup> قابل ذکر است در بعضی مطالعات به اثر ویتامین D بر پیش‌آگهی و در برخی به اثر ویتامین D بر بقا اشاره شده است.<sup>۱۵</sup> در مطالعات مختلف اثرات مختلفی برای ویتامین D بر سرطان‌های مختلف از جمله سرطان پستان گزارش شده است اما به دلیل عدم کفایت دیتاهای موجود و با توجه به اهمیت روزافزون سرطان پستان لازم است در این زمینه مطالعات بیشتری انجام شود. از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین کمبود ویتامین D و ابتلا به سرطان پستان انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۵۹ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک جامع سرطان خاتم‌النبیاء در بازه زمانی اسفند ۹۸ تا اسفند ۹۹ انجام گرفت. ۳۰ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک جامع سرطان خاتم‌النبیاء که مبتلا به سرطان پستان Ductal یا Lobular درجا یا تهاجم‌یافته و تأیید شده از نظر پاتولوژیکی در یکی از پستان‌ها یا هر دو پستان بوده و سابقه قبلی این بیماری را نداشتند و حداکثر دو ماه از تشخیص سرطان پستان در آنها گذشته باشد به‌عنوان گروه مورد در نظر گرفته شدند. ۳۰ نفر از زنان مراجعه‌کننده بدون بیماری سرطان پستان که جهت معاینه غربالگری پستان به مرکز خاتم‌النبیاء مراجعه کرده بودند، به‌عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. هر دو گروه از نظر ویژگی دموگرافیک سن همسان‌سازی گردیدند. نمونه‌گیری در مطالعه حاضر به‌صورت آسان و در دسترس انجام گرفت. با استفاده از نرم‌افزار G-power و با توجه به نسبت ۲/۵ برای زنان دارای کمبود ویتامین D در ابتلا به سرطان و شیوع ۴۵/۶۴ درصدی ویتامین D در زنان ایرانی با اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ و نسبت یک به یک مورد به شاهد تعداد نمونه لازم در گروه مورد ۳۰ و در گروه شاهد ۳۰ نفر تعیین شد.<sup>۱۸</sup> بیماران با کمبود ویتامین D به‌همراه تشخیص سرطان پستان، Ductal یا Lobular درجا یا تهاجم‌یافته و تأیید شده از نظر

۳۹ نفر زن (۳٪) در اثر سرطان پستان خواهد مرد.<sup>۴</sup> از ریسک فاکتورهای سرطان پستان به‌ویژه در سنین پس از یائسگی شامل چاقی، عدم فعالیت، استفاده همزمان از هورمون‌های استروژن و پروژستین، استفاده از الکل قابل ذکر است.<sup>۵</sup> سایر ریسک فاکتورها شامل منارک زودرس، منوپوز دیررس و استفاده از هورمون می‌باشد. استفاده از هورمون از طریق افزایش تقسیم سلولی، تخریب DNA می‌شود که در نهایت سبب افزایش رشد سرطان می‌گردد.<sup>۶</sup> از جمله عوامل مهم دیگر دخیل در سرطان پستان سابقه خانوادگی مثبت به‌ویژه در خانواده درجه یک می‌باشد. در مقایسه با زنانی که سابقه خانوادگی سرطان پستان نداشته‌اند؛ زنان با سابقه خانوادگی مثبت یک فرد در خانواده ۱/۵ برابر و بیش از یک فرد در خانواده دارای شانس ۴-۲ برابر ابتلا به سرطان پستان را دارند.<sup>۷،۸</sup> ویتامین D از طریق منابع غذایی و تماس با نور خورشید قابل تامین برای بدن است. با وجود اینکه فرم فعال ویتامین D 1, 25(OH)2D است اما آنچه که به‌طور کلینیکی اندازه‌گیری می‌شود و قابل اهمیت است فرم 25(OH)D می‌باشد.<sup>۹</sup> ویتامین D یک هورمون استروئیدی است که ارگان‌های متعددی را در بدن تحت تأثیر قرار می‌دهد که شامل سیستم قلبی و عروقی، سیستم اسکلتی، ریه‌ها، روده‌ها و پستان می‌باشد. اثر ویتامین D بر غدد پستان به دلیل وجود گیرنده‌های ویتامین D (VDR) در این بافت است. قابل ذکر است که کمبود ویتامین D در چند دهه گذشته پاندمی شده است.<sup>۱۰</sup> در مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر به تأثیر ویتامین D و نقش کلیدی آن در سلامتی پرداخته شده است که در این مطالعات تأثیر بر سیستم قلبی و عروقی و نقش آن در سرطان‌ها گزارش شده است.<sup>۱۱</sup> در مطالعات به نقش متعدد ویتامین D بر خاصیت آنتی‌پرولیفراتیو، پرو آپوپتوز آن بر سلول‌های بدخیم از طریق تأثیر بر گیرنده VDR و در مطالعات به نقش ویتامین D بر سرطان‌های پستان، کولورکتال و پروستات اشاره شده است. به موارد ویتامین D کمتر از ۲۰ (ng/mL) کمبود ویتامین D و به موارد بیشتر از ۱۵۰ (ng/mL) توکسیک نامیده می‌شود.<sup>۱۲،۱۳</sup> نقش ویتامین D بر سرطان پستان در مطالعات از طریق چهار مکانسیم قابل توجیه است که شامل: کاهش تقسیمات سلولی و افزایش بلوغ سلول‌ها و آپوپتوز آنها، مهار سیستم رنین آنژیوتانسین، مهار آنژیوژنز و تنظیم ترشح و عملکرد انسولین و سرکوب التهاب و کاهش ذخیره سلول‌های التهابی.<sup>۱۴</sup> ویتامین D اثر خود را از طریق تأثیر بر VDR

Kolmogorov-Smirnov regression) انجام شد. سطح معناداری  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

میانگین سن بیماران شرکت‌کننده در گروه مورد،  $52/17 \pm 10/6$  و در گروه شاهد  $51/24 \pm 9/7$  بود. تفاوت آماری معناداری از نظر سن وجود نداشت ( $P = 0/654$ ). همچنین از نظر شاخص توده بدنی و رده‌بندی‌های مختلف شاخص بدنی، سن یائسگی و سن شروع قاعدگی نیز تفاوت معناداری بین دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). اما تعداد ماه‌های شیردهی در گروه شاهد به‌صورت معناداری بالاتر از گروه مورد بود ( $P = 0/001$ ). میانگین ویتامین D گروه مورد برابر  $26/28 \pm 14/12$  بوده است که ( $61/0\%$ ) از آنها دارای کمبود ویتامین D بوده‌اند. در گروه شاهد میانگین سطح ویتامین D برابر  $27/17 \pm 23/13$  بوده است که ( $65/0\%$ ) از آنها دارای کمبود ویتامین D بوده‌اند (جدول ۱). تفاوت آماری معناداری از نظر سطح ویتامین D ( $P = 0/057$ ) و شیوع کمبود ویتامین D ( $P = 0/987$ ) بین دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت. با تعدیل برای تعداد ماه‌های شیردهی، رگرسیون خطی نشان داد باز هم رابطه معناداری بین ابتلا به سرطان پستان و سطح ویتامین D وجود ندارد ( $P = 0/194$ ).

پاتولوژیکی در یکی از پستان‌ها یا هر دو پستان، عدم سابقه قبلی این بیماری و حداکثر دو ماه از تشخیص سرطان پستان در آنها گذشته باشد، وارد مطالعه شدند و عدم رضایت بیماران برای شرکت در مطالعه، افرادی که به‌جز سرطان پستان فعلی سابقه ابتلا به هر نوع سرطان یا سابقه شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی به‌هردلیل به‌جز سرطان پستان فعلی را داشتند، افرادی که در دوره بارداری یا شیردهی بودند، داشتن رژیم غذای خاص، بیماری خودایمنی (کلاژن و سکولار، تیروئید، سیلیاک، سوء جذب، جراحی معده و روده)، از مطالعه خارج شدند. نمونه‌ی خونی جهت بررسی میزان ویتامین D ( $25$  hydroxyvitamin D) گرفته شد. همچنین با استفاده از ماموگرافی، سونوگرافی و در صورت لزوم تشخیص و مرحله‌ی سرطان پستان را تعیین شد. اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل، (سن، سطح شاخص توده بدنی، وضعیت تاهل، سطح تحصیلات، شغل، وضعیت یائسگی، سن شروع قاعدگی، تعداد زایمان، تعداد سقط، فصل نمونه‌گیری، سابقه بیماری پستان، سابقه خانوادگی سرطان پستان، مصرف دخانیات، مصرف ضدآفتاب، مدت مواجهه با آفتاب، رنگ پوست، محل زندگی، نوع ساختمان، از طریق چک‌لیست جمع‌آوری شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از SPSS software, version 21 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) و آمارهای توصیفی (میانگین، درصد و انحراف معیار) و آزمون‌های آماری استنباطی (Logistic

جدول ۱: فراوانی متغیرهای دموگرافیک و سطح ویتامین D و شاخص توده بدنی زنان مبتلا به سرطان پستان

P*	شاهد		مورد		گروه
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
0/654	9/74	51/24	10/60	52/17	سن
0/789	6/39	28/97	5/47	27/96	شاخص توده بدنی
0/371	3/13	49/41	3/58	49/97	سن یائسگی
0/426	1/84	13/87	1/61	13/03	سن شروع قاعدگی
0/001	36/78	64/43	50/43	52/52	تعداد ماه‌های شیردهی
0/057	23/13	27/17	14/12	26/28	ویتامین D
0/987	35	21	39	23	سطح ویتامین D
	65	39	61	36	کمبود ویتامین D

\* آزمون آماری: Independent samples t-test.  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه سطح ویتامین D براساس پاتولوژی بیماری در زنان مبتلا به سرطان پستان

P*	OR(CI)	سطح سرمی ویتامین D			
		نرمال	غیرنرمال		
		فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)		
	مرجع	۱(۰/۴۳)	۲(۰/۵۶)	DCIS	نوع پاتولوژی
۰/۷۵	۰/۸۴(۰/۲۸، ۲/۴۹)	۲(۰/۸۷)	۴(۰/۱۱/۱)	infiltrating ductal carcinoma	
۰/۲۱	۱/۷۵(۰/۱۱، ۱۵/۱۴)	۱۹(۰/۸۲/۶)	۳۰(۰/۸۳/۳)	invasive ductal carcinoma	
-	-	۱(۰/۴۳)	۰(۰)	Paget	
۰/۸۰	۱/۱۵(۰/۴۰، ۳/۲۷)	۱۲(۰/۵۲/۲)	۲۰(۰/۵۵/۶)	مثبت	درگیری لنفاوی
	مرجع	۱۱(۰/۴۷/۸)	۱۶(۰/۴۴/۴)	منفی	
	مرجع	۰(۰)	۱(۰/۸۳)	۱	گرید تومور
۰/۹۹	۰/۲۵(۰/۰۱، ۳/۸۱)	۵(۰/۱۰۰)	۷(۰/۵۸/۳)	۲	
-	-	۰(۰)	۴(۰/۳۳/۳)	۳	
	مرجع	۱(۰/۹/۱)	۴(۰/۲۵/۰)	۱	گرید هسته
۰/۲۶	۰/۲۵(۰/۰۲۳، ۲/۷۵)	۸(۰/۷۲/۷)	۸(۰/۵۰/۰)	۲	
۰/۶۲	۰/۰۳(۰/۰۳۱، ۷/۹۹)	۲(۰/۱۸/۲)	۴(۰/۲۵/۰)	۳	
۰/۷۵	۱/۱۹(۰/۴۰، ۳/۵۴)	۸(۰/۳۴/۸)	۱۴(۰/۳۸/۹)	مثبت	وجود DCIS
	مرجع	۱۵(۰/۶۵/۲)	۲۲(۰/۶۱/۱)	منفی	
۰/۲۸	۰/۵۵(۰/۱۸، ۱/۶۵)	۷(۰/۳۰/۴)	۱۶(۰/۴۴/۴)	mastectomy	نوع عمل جراحی
	مرجع	۱۶(۰/۶۹/۶)	۲۰(۰/۵۵/۶)	quadrantectomy	
	مرجع	۱(۰/۴/۳)	۱(۰/۲/۸)	خیر	نوع عمل زیر بغل
۰/۵۷	۲/۳(۰/۱۳، ۴/۵۵)	۱۰(۰/۴۳/۵)	۲۳(۰/۶۳/۹)	AND	
۰/۹۹	۱/۰(۰/۰۰۵، ۱۷/۹۰)	۱۲(۰/۵۲/۲)	۱۲(۰/۳۳/۳)	SLNB	
	مرجع	۲۱(۰/۹۱/۳)	۲۶(۰/۷۲/۲)	خیر	درگیری عروق
۰/۰۱۳	۳/۵(۱/۶۸، ۱۷/۹۵)	۲(۰/۸/۷)	۱۰(۰/۲۷/۸)	بلی	لنفاتیک
	مرجع	۳(۰/۱۳/۰)	۹(۰/۲۵/۰)	خیر	درگیری عروق
۰/۰۹	۴/۰۴(۰/۷۹، ۲۰/۴۸)	۱۳(۰/۵۶/۵)	۱۱(۰/۳۰/۶)	بلی	وسکولار
	مرجع	۷(۰/۳۰/۴)	۱۶(۰/۴۴/۴)	کمتر از دو سال	Fallow up
۰/۱۱	۰/۲۸(۰/۰۶، ۱/۳۱)	۱۲(۰/۵۲/۲)	۱۷(۰/۴۷/۲)	بین دو تا پنج سال	
۰/۷۴	۰/۷۶(۰/۱۶، ۳/۲۷)	۱۱(۰/۴۷/۸)	۱۹(۰/۵۲/۸)	بیشتر از پنج سال	

\* آزمون آماری: Chi-square test با آماره نسبت شانس (OR)، P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

ولی درگیری عروق وسکولار در زنان با سطح سرمی ویتامین D نرمال (۰/۵۶/۵) بیشتر مشاهده شده است. سطح سرمی ویتامین D غیرنرمال در زنان با پیگیری بیشتر از پنج سال (۰/۵۲/۸)، بیشتر از زنان

گرید تومور در زنان با سطح سرمی ویتامین D غیرنرمال بیشتر از نوع گرید دو (۰/۵۸/۳) و سه (۰/۳۳/۳) بوده است. درگیری عروق لنفاتیک در زنان با سطح سرمی ویتامین D غیرنرمال (۰/۲۷/۸) بیشتر

دیگر بوده است. اما نتایج Logistic regression نشان داد که بین پاتولوژی بیماری و سطح سرمی ویتامین D ارتباط معنادار نبوده است ( $P > 0/05$ ) (جدول ۲).

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد رابطه معناداری بین ابتلا به سرطان پستان و سطح ویتامین D وجود ندارد. Voutsadakis و همکاران که یک متآنالیز در مورد سطوح ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام دادند، مشاهده کردند که میانگین سطح سرمی ویتامین D در بیماران سرطان پستان  $26/88 \text{ ng/ml}$  بود، در حالی که در بیماران کنترل،  $31/41 \text{ ng/ml}$  بود.<sup>۱۶</sup> یعنی کمبود ویتامین D می‌تواند با بروز سرطان پستان در ارتباط باشد. که این یافته مخالف مطالعه حاضر بود. با این حال مطالعه دیگری نشان داد که سطوح در گردش  $25(\text{OH})\text{D}$  با خطر ابتلا به سرطان پستان به طور کلی مرتبط نبود که با مطالعه حاضر همخوانی دارد.<sup>۱۷</sup> در یک مطالعه متآنالیز دیگر در مجموع ۳۰ مطالعه آینده‌نگر (مورد-شاهدی تودرتو یا همگروهی) برای بروز سرطان پستان ( $n=24$ ) مطالعه،  $86731$  مورد) گنجانده شد. یافته‌های آنها نشان می‌دهد که وضعیت ویتامین D بالا با خطر کم سرطان پستان ارتباط ضعیفی دارد، اما به شدت با بقای بهتر سرطان پستان مرتبط است.<sup>۱۸</sup> به نظر می‌رسد این تفاوت در نتایج مطالعات به ویژگی‌های جمعیت شناختی پایه و سطح ویتامین D در جوامع مختلف بستگی داشته باشد. متآنالیزها شیوع بالایی از کمبود ویتامین D را در بین زنان ایرانی نشان می‌دهد که تخمین‌ها بین  $61/90$  تا  $64/6$  است. زنان در ایران به ویژه در معرض خطر کمبود ویتامین D هستند، احتمالاً به دلیل عواملی مانند قرار گرفتن در معرض محدود نور خورشید و اقدامات فرهنگی که ممکن است فعالیت‌های خارج از منزل را محدود کند و یا نحوه حجاب.<sup>۱۹،۱۸</sup> براساس این تخمین‌ها که بخش بزرگی از جامعه زنان ایرانی دچار کمبود ویتامین D هستند می‌تواند بررسی نقش آن را به عنوان یک عامل خطر پیچیده کند. با این حال مطالعه حاضر نشان داد زنان مبتلا به کمبود ویتامین D  $3/5$  برابر شانس بیشتری برای ابتلا به درگیری عروق لگناتیک دارند ( $P=0/013$ ). مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که سطوح پایین ویتامین D سرم با مقدار تهاجمی بودن سرطان پستان، از جمله تهاجم عروق لنفاوی مرتبط است.<sup>۲۰</sup> مطالعات

نشان می‌دهد که کمبود ویتامین D با پیامدهای ضعیف‌تر سرطان پستان مرتبط است.<sup>۲۱</sup> سطوح بالاتر ویتامین D ممکن است با تومورهای کوچکتر پستان مرتبط باشد.<sup>۲۲</sup> با این حال، رابطه مستقیم بین سطح ویتامین D و تهاجم لنفاوی در سرطان پستان قطعی نیست و برخی نشان می‌دهند که پاسخ‌های تغییر یافته در موارد کمبود.<sup>۲۳</sup> تحقیقات بیشتری برای روشن شدن نقش دقیق ویتامین D در تهاجم عروق لنفاوی سرطان پستان مورد نیاز است. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که ویتامین D ممکن است در تعدیل تهاجم و متاستاز سرطان پستان نقش داشته باشد. کمبود ویتامین D با پیامدهای ضعیف در سرطان پستان، از جمله متاستاز، مرتبط است.<sup>۲۴</sup> در حالی که تأثیر مستقیم ویتامین D بر تهاجم لنفاوی به طور خاص در سلول‌های سرطان پستان به طور گسترده در شرایط آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار نگرفته است، ویتامین D اثرات مهاری بر تهاجم و متاستاز در مدل‌های مختلف سرطان نشان داده است.<sup>۲۵</sup> علاوه بر این، بیان گیرنده ویتامین D در تومورهای مهاجم پستان مشاهده شده است که نشان‌دهنده ارتباط بالقوه بین سیگنال‌دهی ویتامین D و پیشرفت سرطان پستان است.<sup>۲۶</sup> در حالی که تحقیقات بیشتری برای درک مکانیسم‌های دقیق زیربنای اثرات ویتامین D بر تهاجم لنفاوی به سلول‌های سرطان پستان در شرایط آزمایشگاهی مورد نیاز است، شواهد موجود نقش بالقوه ویتامین D را در تعدیل متاستاز سرطان پستان نشان می‌دهد. مطالعه حاضر تأثیر بالقوه درمان‌های سرطان، مانند شیمی‌درمانی یا هورمون‌درمانی، بر سطوح ویتامین D را در نظر نگرفت. این درمان‌ها می‌توانند بر متابولیسم ویتامین D تأثیر بگذارند و به نوسانات سطح ویتامین D سرم در بیماران مبتلا به سرطان پستان کمک کنند. با توجه به شیوع بالای سطوح پایین ویتامین D در بین جمعیت عمومی ایران، مطالعه ما ممکن است تحت تأثیر این ویژگی پایه قرار گرفته باشد. هنگام تفسیر یافته‌های حاضر، توجه به زمینه گسترده‌تر کمبود ویتامین D در جامعه ضروری است. در این مطالعه وجود عوامل مخدوش‌کننده بالقوه مانند عادات غذایی، قرار گرفتن در معرض نور خورشید و عوامل سبک زندگی را که ممکن است هم بر سطح ویتامین D و هم بر نتایج سرطان پستان تأثیر بگذارد، تأیید می‌گردد. این عوامل به طور جامع در مطالعه حاضر مورد توجه قرار نگرفتند و می‌توانستند بر ارتباط مشاهده شده تأثیر بگذارند. در نتیجه، مطالعه حاضر ویتامین D را به عنوان یک عامل خطر

نظارت و رسیدگی به کمبود ویتامین D به‌عنوان بخشی از استراتژی‌های مدیریت جامع برای افراد مبتلا به سرطان پستان، به‌ویژه آنهایی که فنوتیپ‌های بیماری‌های تهاجمی‌تر دارند، تأکید می‌کند. سپاسگزاری: مقاله حاصل از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی ارتباط بین کمبود ویتامین D و ابتلا به سرطان پستان در زنان مراجعه‌کننده به کلینیک خاتم‌الانبیا در سال ۱۳۹۹-۱۳۹۸" در مقطع پزشکی عمومی با کد ۹۸۰۰۱۵۷۳ می‌باشد که با حمایت دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جهرم اجرا شده است.

برای بروز سرطان پستان شناسایی نکرد. با این‌حال، یک ارتباط قابل‌توجه بین کمبود ویتامین D و پیشرفت سرطان پستان، به‌ویژه در مواردی که شامل تهاجم لنفاوی بود، مشاهده گردید. افراد مبتلا به سرطان پستان پیشرفته‌تر، که با تهاجم لنفاوی مشخص می‌شود، شیوع بیشتری از کمبود ویتامین D را در مقایسه با افراد دارای مراحل پیشرفته‌تر نشان دادند. این یافته‌ها بر اهمیت تحقیقات بیشتر برای روشن کردن نقش ویتامین D در پیشرفت سرطان پستان، به‌ویژه تأثیر آن بر تهاجم لنفاوی تأکید می‌کند. علاوه بر این، آنها بر اهمیت بالقوه

### References

- Shang C, Xu D. Epidemiology of Breast Cancer. *Oncologie* 2022 Oct 1;24(4): 649-663
- Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* 1999 Aug 1;31(3):209-23.
- Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern pathology* 2010 May 1;23:S60-4.
- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2022.
- Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European journal of cancer prevention* 2001 Feb 1;10(1):15-32.
- Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanislawek A. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers* 2021 Aug 25;13(17):4287.
- Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Menopause Review* 2015 Sep 30;14(3):196-202.
- Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2019 Apr 10:151-64.
- Daly AA, Rolph R, Cutress RI, Copson ER. A review of modifiable risk factors in young women for the prevention of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2021 Apr 13:241-57.
- Majeed W, Aslam B, Javed I, Khaliq T, Muhammad F, Ali A, Raza A. Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014;15(8):3353-8.
- Müller DN, Kleinewietfeld M, Kvakana H. Vitamin D review. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system* 2011 Jun;12(2):125-8.
- Peppone LJ, Rickles AS, Janelins MC, Insalaco MR, Skinner KA. The association between breast cancer prognostic indicators and serum 25-OH vitamin D levels. *Annals of surgical oncology* 2012 Aug;19:2590-9.
- Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2006 Dec 1;102(1-5):156-62.
- Fleet JC, Desmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochemical Journal* 2012 Jan 1;441(1):61-76.
- Zhao Z, Cai W, Xing J, Zhao C. Lower vitamin D levels and VDR variants are risk factors for breast cancer: An updated meta-analysis. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 2023 Jan 2;42(1):17-37.
- Voutsadakis, I.A. Vitamin D Baseline Levels at Diagnosis of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther* 2021, 14, 16–26.
- Scarmo, S., Afanasyeva, Y., Lenner, P. et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 2013 Feb 26;15(1):15.
- 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 May 27;110(11):2772-84.
- Tabrizi R, Moosazadeh M, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, Mohamadkhani M, Asemi Z, Heydari ST, Akbari M, Lankarani KB. High prevalence of vitamin D deficiency among Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Iranian journal of medical sciences* 2018 Mar;43(2):125.
- Vatandost S, Jahani M, Afshari A, Amiri MR, Heidarimoghadam R, Mohammadi Y. Prevalence of vitamin D deficiency in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition and health* 2018 Dec;24(4):269-78.
- Karthikayan, A., Sureshkumar, S., Kadambari, D. and Vijayakumar, C. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma. *Archives of endocrinology and metabolism* 2018; 62, :452-459.
- Kim, H.J., Lee, Y.M., Ko, B.S. et al. Vitamin D Deficiency is Correlated with Poor Outcomes in Patients with Luminal-type Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011 Jul;18(7):1830-6.
- Hatse S, Lambrechts D, Verstuyf A, Smeets A, Brouwers B, Vandorpe T, et al. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. *Carcinogenesis* 2012 Jul;33(7):1319-26.
- Gohar SF, Al-Hassanin S, Montaser B, Soliman S. Association of serum vitamin D Level and vitamin D receptor polymorphism (Apa 1) and breast cancer. *Annals of Oncology* 2018 Nov 1;29:ix7.
- Kim HJ, Lee YM, Ko BS, Lee JW, Yu JH, Son BH, Gong GY, Kim SB, Ahn SH. Vitamin D deficiency is correlated with poor outcomes in patients with luminal-type breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2011 Jul;18:1830-6.
- Karkeni E, Morin SO, Bou Tayeh B, Goubard A, Josselin E, Castellano R, Fauriat C, Guittard G, Olive D, Nunès JA. Vitamin D controls tumor growth and CD8+ T cell infiltration in breast cancer. *Frontiers in immunology* 2019 Jun 6;10:1307.
- Huss L, Butt ST, 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 Jul 29;21(1):84.

## Investigating the role of vitamin D deficiency as a risk factor and prognosis of breast cancer: a case-control study

Navid Kalani Ph.D.<sup>1</sup>  
Lohrasb Taheri M.D.<sup>2</sup>  
Fatemeh Eftekharian M.D.<sup>3</sup>  
Ali Talebi M.D.<sup>4</sup>  
Marzieh Haghbeen M.D.<sup>2\*</sup>

1- Research Center for Social Determinants of Health, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran.

2- Department of Surgery, Women's Health and Diseases Research Center, Faculty of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran.

3- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran.

4- Student Research Committee, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran.

\* Corresponding author: Department of Surgery, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran.  
Tel: +98-71-54340407  
E-mail: drhaghbeenoncosurg@gmail.com

### Abstract

Received: 24 Jun. 2024 Revised: 05 Jul. 2024 Accepted: 13 Agu. 2024 Available online: 22 Agu. 2024

**Background:** Breast cancer is the most common cancer diagnosed in women. Epidemiological studies have led to the hypothesis that vitamin D may reduce the risk of breast cancer. This study aimed to investigate the association between vitamin D deficiency and breast cancer.

**Methods:** This case-control study was conducted on 59 patients referred to Khatam Al-Anbia Comprehensive Cancer Clinic in Jahrom city between May 2021 and March 2022. Thirty patients with pathologically confirmed ductal or lobular breast cancer in situ or invasive in one or both breasts, with no previous history of the disease and within two months of their breast cancer diagnosis, were considered as the case group. Thirty women without breast cancer who had been referred for breast screening examination were considered as the control group. Both groups were matched for demographic characteristics and age. The data collection tools in this study included demographic information and clinical history of the patients and serum vitamin D levels. Data analysis was performed using SPSS software, version 21 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) and descriptive statistics (mean, percentage, and standard deviation) and inferential statistical tests (logistic regression, Kolmogorov-Smirnov). The significance level was considered to be  $P < 0.05$ .

**Results:** The mean age of the patients participating in the case group was  $52.17 \pm 10.6$  and in the control group was  $51.24 \pm 9.7$ . There was no statistically significant difference in age ( $P = 0.654$ ). There was also no significant difference between the two groups in terms of body mass index and different body index classifications, menopause age, and age of onset of menstruation. The number of months of breastfeeding in the control group was significantly higher than the case group ( $P = 0.001$ ). The results of logistic regression showed that, on the other hand, there was no significant relationship between the type of pathology of the disease and serum vitamin D levels.

**Conclusion:** The results of the present study showed that vitamin D deficiency can be a poor prognostic factor in the course of breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, prognosis, vitamin D.

