한국 유방암 환자에서 혈청 1,25-Dihydroxyvitamin D 수치와 예후와의 관계에 대한 고찰

방혜원, 임승택, 전예원, 서영진

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 외과

Correlation between Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels and Breast Cancer Prognosis in Korea

Hae Won Bang, Seung Taek Lim, Ye Won Jeon, Young Jin Suh

Department of Surgery, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: As there is growing evidence that the vitamin D status is correlated with breast cancer prognosis, in this study, we investigated the correlation between serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels and the prognosis of patients with breast cancer in a Korean cohort. **Methods:** We performed a retrospective analysis of 436 Korean patients with breast cancer who were diagnosed between January 2000 and December 2008. According to the serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels, the patients were divided into the following two groups: group 1 (<29.75 ng/mL) and group 2 (≥ 29.75 ng/mL). Survival curves were obtained by using the Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate analyses were also conducted to assess the independent prognostic significance of serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels. **Results:** During a mean period of 84.66 ± 29.29 months, 51 patients experienced tumor recurrence and 22 patients died. On survival analysis, group 1 showed poorer disease-free survival, especially for patients with luminal type breast cancer. Univariate and multivariate analyses showed that the 1,25-dihydroxyvitamin D status was a significant prognostic factor for disease-free survival, only in patients with luminal type breast cancer. **Conclusion:** The serum 1,25-dihydroxyvitamin D status can influence disease-free survival in Korean patients with breast cancer, particularly in those with luminal type breast cancer.

Key Words: Breast neoplasms, Prognosis, Vitamin D

서론

유방암은 여성에서 가장 흔한 암으로 알려져 있으며, 매년 전 세계적으로 150만 명의 환자들이 새로운 유방암 환자로 진단되고 있다 [1]. 서양에서 전체 인구를 대상으로 한 유방암의 발병률 및 사망률은 각각 12%, 5% 정도로 보고되고 있으며, 비록 서양보다는 적으나 한국에서도 유방암의 발병률 및 사망률은 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있다 [2-5]. 2011년 기준으로 유방암은 한국에서 여성암 중 두 번째로 높은 빈도를 차지하고 있으며, 전체 인구당 유방암 발생률은

여성 인구 10만 명당 63.7명으로 보고 되었다 [6]. 이러한 유방암 인구의 증가 추세와 더불어, 한국인을 대상으로 한 유방암의 원인 및 예후에 대한 연구들 역시 활발히 진행되고 있다.

비타민 D는 인체 내에서 칼슘-인 항상성 유지와 더불어 골 대사, 면역기능 유지, 세포 증식 및 분화와 세포 사멸에 중요한 역할을 담당하고 있는 필수 영양소이다 [7,8]. 비타민 D 합성 과정은 태양광이 피부에서 7-dehydrocholesterol을 cholecalciferol로 전환시키는 데서 시작되는데, 이후 cholecalciferol은 간에서 수산화물을 거쳐 25-hydroxyvitamin D로 변하고, 이후 신장에서 또 한 번의 수산화를 거친 뒤 인체 내 비타민 D의 최종 활성화 형태인 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$)로 변화하게 된다 [9]. 수년 전부터 비타민 D의 항암 작용은 여러 종류의 암에서 연구되어 왔는데, 그중 유방암 세포를 대상으로 한 연구에서도 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 는 유방암 세포에 대해서 유의한 세포 사멸 촉진 및 성장 억제 효과를 보여주었다 [10].

Correspondence: Young Jin SuhDivision of Breast & Thyroid Surgical Oncology, Department of Surgery,
St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine,
93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea

Tel: +82-31-249-8169, Fax: +82-31-247-5347, E-mail: yjsuh@catholic.ac.kr

Received: April 19, 2015 Revised: May 19, 2015 Accepted: June 5, 2015

최근까지 체내 비타민 D 상태와 유방암 환자의 재발 및 사망률과의 관계에 대해서 여러 연구들이 보고되었다[11-15]. 하지만, 이런 연구들의 대부분은 서양 인구를 대상으로 하여 진행되었고, 또한 체내 비타민 D 상태를 반영하는 지표 역시 25-hydroxyvitamin D에 집중돼 왔다[13,16]. 인종에 따른 체내 비타민 D 수치의 차이가 존재한다는 이전의 연구 결과를 고려할 때[17], 한국인을 대상으로 하여 비타민 D의 체내 활성화 형태인 1,25(OH)₂D의 상태와 유방암 환자의 예후와의 관계를 분석하는 것은 한국 유방암 환자에서 1,25(OH)₂D가 가지는 임상적인 의의를 조사하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 이와 같은 목적으로 본 연구에서는 한국 유방암 환자를 대상으로 진단 당시 혈청 1,25(OH)₂D 수치와 유방암 환자의 예후와의 관계를 분석하고자 하였다.

방 법

2000년 1월부터 2008년 12월까지 성빈센트병원에서 유방암 진단 및 수술을 시행한 436명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 조직학적으로 확인된 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 유방암병기 I-IIIC의 원발성 침윤성 유방암 환자를 대상으로 하였고, 28세부터 85세 사이의 환자가 연구에 포함되었다. 진단 당시 원격 전이 병소가 있는 경우, 유방암 진단 전 다른 종류의 악성 종양의 과거력이 있는 경우, 유방암의 가족력이 있는 경우 및 수술 전 선행화학요법을 받은 경우의 환자들은 연구에서 제외하였다. 이어서, 연구와 관련된 환자의 임상 조직학적 정보—환자의 나이, 체질량 지수, 수술방법, AJCC 7판 분류에 따른 TNM 병기, 림프관 침범(lymphatic invasion), 혈관 침범(vascular invasion), Ki-67, 조직학적 등급, 호르몬 수용체 발현 여부, 인간표피성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 과발현 여부, 분자학적 아형—들을 조사하였으며, 면역조직화학염색 결과 상 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR)는 1% 이상, HER2 수용체는 3+ 이상 발현된 경우를 각각 수용체 양성으로 정의하였다. 분자학적 아형에 따른 분류는 면역염색 결과에 따라 luminal 아형 (ER+ and/or PR+) 과 non-luminal 아형 (ER- and PR-) 으로 분류하였다. 본 연구는 가톨릭대학교 성빈센트병원 연구심의위원회의 승인 하에 진행되었다(승인번호: VC14RASI0106).

환자들의 혈청 1,25(OH)₂D 수치는 유방암 진단 후 보조치료 시작 전에 채취된 환자의 혈액검사를 통해 확인하였다(평균, 수술 후 6.85 ± 3.82일). 채취된 환자의 혈청은 분석 전까지 -80°C의 환경에서 보관되었으며, ARCHITECT-i System (Abbott, Abbott Park, USA)을

이용한 화학발광 미세입자 면역검사법(chemiluminescent microparticle immunoassay)을 사용하여 혈청 1,25(OH)₂D 수치를 정량화하였다. 검사 내 변동계수는 10%였다. 혈액채취 당시의 혈청 1,25(OH)₂D 수치를 기준으로 전체 환자를 group 1 (< 29.75 ng/mL) 과 group 2 (≥ 29.75 ng/mL)로 분류하여 분석을 시행하였다. 현재 비타민 D 결핍 여부를 정의하는 혈청 1,25(OH)₂D 수치의 기준치가 명확하게 확립되어 있지 않기 때문에, 본 분석에서는 환자 분류에 사용된 혈청 1,25(OH)₂D 수치를 연구에 포함된 전체 환자의 혈청 1,25(OH)₂D 수치의 중간값인 29.75 ng/mL로 정하였다.

생존율은 무질병 생존율(disease-free survival, DFS), 유방암 특이 생존율(breast cancer-specific survival, BCSS), 전체 생존율(overall survival, OS)을 기준으로 비교하였는데, DFS는 수술일로부터 국소 및 원격 전이가 발생한 시기, 혹은 마지막 추적 관찰 기간까지의 간격으로 정의하였고, BCSS는 수술일로부터 유방암으로 인해 사망한 시기, 혹은 마지막 추적관찰 기간까지의 간격으로 정의하였다. OS는 수술일로부터 어떤 원인으로든 사망한 시기, 혹은 마지막 추적관찰 기간까지의 간격으로 정의하였다.

통계 분석에 있어서, 각각의 환자군 사이의 임상 및 조직학적 분포의 유의한 차이 유무를 알아보기 위해 independent t-test, chi-square test를 사용하였고, DFS, BCSS, OS에 대한 생존분석은 Kaplan-Meier model을 사용하였다. 각각의 생존율에 영향을 미치는 인자를 조사하기 위하여 Cox proportional hazard model을 이용하여 단변량 및 다변량 분석을 시행하였으며, 이를 통해 상대 위험도를 산출하였다. 다변량 분석은 일반적인 유방암 예후의 위험 인자로 알려진 나이, 체질량 지수, T 병기, N 병기, ER 및 PR 발현 여부, HER2 수용체 발현 여부, 림프관 침범, 혈관 침범, 조직학적 등급, 항암치료 여부, 수술 후 방사선치료 여부 및 호르몬치료 여부를 혼란 변수로 포함시켜서 분석을 진행하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의성을 가지는 것으로 간주하였고, 신뢰구간은 95%로 설정하였다. 연구에 사용된 모든 통계 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 통해서 시행하였다.

결 과

혈청 1,25(OH)₂D 상태와 환자의 임상적 특징과의 관계

분석에 포함된 환자는 총 436명으로, 환자들의 진단 당시 평균 나이는 49.77 ± 10.23세였고, 전체 환자의 평균 혈청 1,25(OH)₂D 수치는 26.8 ± 8.35 ng/mL였다. 전체 환자를 본 연구에서 정한 혈청 1,25(OH)₂D 수치 기준에 따라 분류하였을 때, group 1은 223명, group 2는 213명으로 분류되었다. Table 1에서는 각각의 임상 지표

에 따른 환자들의 분류를 나타내었는데, 분석 결과 group 2에서 유방 보존술 시행 빈도, 1기 유방암 환자의 빈도, HER2 수용체 양성률, Ki-67 10% 초과 환자의 빈도, 수술 후 방사선치료 시행 빈도가 통계학적으로 유의하게 높았으며, 항암 화학요법 시행빈도는 group 1에서 유의하게 높았다. 그 이외의 항목에서는 두 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

혈청 1,25(OH)₂D 상태와 생존율과의 관계

전체 환자의 평균 추적 기간은 84.66 ± 29.29 개월이며, 이 기간 동안 51명의 환자에서 국소 혹은 원격 전이가 발생하였고, 22명의 환자가 사망하였다. Figure 1은 전체 환자를 대상으로 하여 1,25(OH)₂D

상태에 따른 DFS, OS, BCSS의 차이를 보여주고 있는데, 분석 결과 OS, BCSS는 1,25(OH)₂D 상태에 따른 두 군 간에 유의한 차이를 보여주지 못하였으나, DFS는 group 1에서 통계적으로 유의하게 좋지 않은 결과를 보여주었다($p = 0.045$). 이어서, 전체 환자를 분자학적 아형에 따라 luminal 아형 환자군과 nonluminal 아형 환자군으로 분류한 후 동일한 방법으로 생존분석을 시행하였으며, 분석 결과 luminal 아형 환자군에서만 group 1에서 통계적으로 유의한 DFS의 악화를 보여주었다($p = 0.024$) (Figure 2).

Table 2는 전체 환자를 대상으로 1,25(OH)₂D 상태와 DFS, OS, BCSS의 연관성을 알아보기 위한 단변량 및 다변량 분석 시행 결과를 보여주고 있다. 단변량 및 다변량 분석 결과 진단 당시 1,25(OH)₂D

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Characteristic	Total No. (%)	Group 1* No. (%)	Group 2† No. (%)	p-value	Characteristic	Total No. (%)	Group 1* No. (%)	Group 2† No. (%)	p-value
Age (yr)				0.733	Ki-67 (%)				0.046
< 55	314 (72)	159 (71.3)	155 (72.8)		≤ 10	187 (42.9)	104 (46.6)	83 (39.0)	
≥ 55	122 (28)	64 (28.7)	58 (27.2)		> 10	150 (34.4)	67 (30.0)	83 (39.0)	
BMI (kg/m ²)				0.270	Unknown	99 (22.7)	52 (23.4)	47 (22.0)	
< 25	268 (57.1)	129 (57.8)	120 (56.3)		Lymphatic invasion				0.936
25–30	176 (37.5)	86 (38.6)	78 (36.6)		Positive	111 (25.5)	135 (60.5)	135 (63.4)	
> 30	25 (5.4)	8 (3.6)	15 (7.1)		Negative	270 (61.9)	56 (25.1)	55 (25.8)	
Type of surgery				0.011	Unknown	55 (12.6)	32 (14.4)	23 (10.8)	
BCS	198 (45.4)	88 (39.5)	110 (51.6)		Vascular invasion				0.722
Mastectomy	238 (54.6)	135 (60.5)	103 (48.4)		Positive	7 (1.6)	3 (1.3)	4 (1.9)	
T stage				0.026	Negative	374 (85.8)	189 (84.8)	185 (86.9)	
1	191 (43.8)	88 (39.5)	103 (48.4)		Unknown	55 (12.6)	31 (13.9)	24 (11.2)	
2	219 (50.2)	116 (52.0)	103 (48.4)		Histologic grade				0.946
3	26 (6.0)	19 (8.5)	7 (3.2)		1	51 (11.7)	23 (10.3)	28 (13.1)	
N stage				0.636	2	120 (27.5)	57 (25.6)	63 (29.6)	
0	274 (62.8)	140 (62.8)	134 (62.9)		3	81 (18.6)	37 (16.6)	44 (20.7)	
1	93 (21.3)	47 (21.1)	46 (21.6)		Unknown	184 (42.2)	106 (47.5)	78 (36.6)	
2	39 (8.9)	23 (10.3)	16 (7.5)		Molecular subtype				0.453
3	30 (7)	13 (5.8)	17 (8.0)		Luminal type	279 (64.0)	139 (62.3)	140 (65.7)	
AJCC stage				0.094	Nonluminal type	153 (35.1)	82 (36.8)	71 (33.3)	
I	146 (33.5)	64 (28.7)	82 (38.5)		Unknown	4 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.0)	
II	216 (49.5)	119 (53.4)	97 (45.5)		Chemotherapy				0.003
III	74 (17)	40 (17.9)	34 (16.0)		Yes	276 (63.3)	156 (70.0)	120 (56.3)	
Estrogen receptor				0.426	No	160 (36.7)	67 (30.0)	93 (43.7)	
Positive	231 (53)	114 (51.1)	117 (54.9)		Radiotherapy				0.005
Negative	205 (47)	109 (48.9)	96 (45.1)		Yes	255 (58.5)	116 (52.0)	139 (65.3)	
Progesterone receptor				0.176	No	181 (41.5)	107 (48.0)	74 (34.7)	
Positive	223 (51.1)	107 (48.0)	116 (54.5)		Hormone therapy				0.054
Negative	213 (48.9)	116 (52.0)	97 (45.5)		Yes	325 (74.5)	175 (78.5)	150 (70.4)	
HER2				0.001	No	111 (25.5)	48 (21.5)	63 (29.6)	
Positive	57 (13.1)	17 (7.6)	40 (18.8)		Follow-up (mo) [‡]		89.0 ± 29.73	80.12 ± 28.19	
Negative	375 (86)	204 (91.5)	171 (80.3)						
Unknown	4 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)						

BMI = body mass index; BCS = breast-conserving surgery; AJCC = American Joint Committee on Cancer; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

*Serum 1,25(OH)₂D level < 29.75 ng/mL; †Serum 1,25(OH)₂D level ≥ 29.75 ng/mL; ‡Mean ± SD.

Table 2. Univariate and multivariate analyses for survival

	Disease-free survival		Overall survival		Breast cancer-specific survival	
	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Overall patients						
Group 1 [†]	1.799 (1.004–3.223)*	2.100 (1.143–3.861)*	1.559 (0.630–3.858)	2.389 (0.891–6.409)	1.142 (0.438–2.977)	1.784 (0.608–5.237)
Group 2 [‡]	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Luminal type						
Group 1	2.281 (1.090–4.774)*	2.459 (1.087–5.561)*	1.841 (0.564–6.012)	3.067 (0.730–12.887)	1.620 (0.485–5.413)	2.060 (0.490–8.653)
Group 2	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Nonluminal type						
Group 1	1.186 (0.451–3.115)	1.889 (0.597–5.980)	1.072 (0.261–4.410)	7.042 (0.898–55.205)	0.515 (0.100–2.655)	1.105 (0.135–9.043)
Group 2	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference

HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

*Statistical significance with $p < 0.05$; [†]Serum 1,25(OH)₂D level < 29.75 ng/mL; [‡]Serum 1,25(OH)₂D level ≥ 29.75 ng/mL. **Figure 1.** Association between the 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) status and survival in overall patients. (A) Disease-free survival. (B) Overall survival. (C) Breast cancer-specific survival.

상태가 DFS에 대하여 통계적으로 유의한 위험 인자로 확인되었으며, 이는 전체 환자 중 luminal 아형 환자군에서만 유의한 것으로 조사되었다(Table 2). 하지만, OS와 BCSS에서는 1,25(OH)₂D 상태와의 관계에 통계적 유의성이 없는 것으로 확인되었다.

고 찰

본 연구에서는 한국 유방암 환자를 대상으로 혈청 1,25(OH)₂D 수치와 유방암 환자의 예후와의 관계를 조사하였다. 전체 환자에서 group 1은 group 2에 비해 통계적으로 유의하게 좋지 않은 DFS를 보여 주었고, 분자학적 아형에 의한 소집단 분석을 시행한 결과, 이러한 DFS의 차이는 전체 환자 중 luminal 아형 유방암 환자에 대해서만 유의한 것으로 조사되었다.

비타민 D는 세포 주기에 관여하는 여러 분자들의 조절을 통해 세포분열 과정 중 S phase로의 진행을 방해함으로써 유방암 세포의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다[18-21]. 또한, Saez 등[22]은

Figure 2. Association between the 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) status and disease-free survival in luminal type breast cancer.

1,25(OH)₂D가 유방암 세포의 자멸사와 분화를 촉진하여 항암 작용을 나타낸다고 보고하였고, Lundqvist 등[10]은 인간 유방암 세포

주인 MCF-7을 대상으로 하여 유방암 세포에 대한 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 항암 작용을 보고하였다. 이러한 결과들을 통하여, 기존의 연구들은 체내 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 상태의 개선이 유방암에 대한 일종의 보호 작용을 가질 가능성을 시사하였다.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 는 근위 신 세뇨관에서 발현되는 1α -hydroxylase에 의해 생성되고, 부갑상선호르몬, 성장호르몬, 칼시토닌에 의해서 조절된다[23]. 또한 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 생성 과정 중 유방 조직에서 발현되는 1α -hydroxylase에 의한 국소적인 합성 역시 체내 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 생산 원 중 하나인데[24], 이러한 국소적인 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 합성들은 혈액으로 인한 측정치에 잘 반영되지 않는다고 알려져 있다. 따라서, 혈청 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 수치는 25 -hydroxyvitamin D 수치에 비해 체내 비타민 D 상태를 정확히 반영할 수 없다는 이전 보고들이 있어왔던 것이 사실이다. 하지만, Janowsky 등[25]은 유방암 환자에서 정상인에 비해서 낮은 혈청 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 수치를 나타내고 있음을 보고하였고, Stoica 등[26]은 ER 양성 유방암 세포주인 MCF-7 세포주를 대상으로 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 가 ER 유전자의 전사과정에 직접적으로 관여할 수 있음을 보고하였는데, 이는 비록 진단 당시 혈청 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 상태가 체내 비타민 D 상태를 반영해 주는 지표로서의 역할은 적지만, 대신 유방암 환자에서 진단 이후의 예후를 반영할 수 있는 여러 인자들 중 하나로 사용될 수 있는 가능성을 제시한 것으로 받아들일 수 있다.

비록 명확한 원인을 찾을 수는 없었지만, 본 연구에서 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 와 유방암 환자의 예후와의 유의한 관계는 luminal 아형에서만 나타나는 것으로 조사되었다. Swami 등[27]은 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 가 ER 양성 유방암 세포주인 MCF-7에서 에스트로겐의 작용을 억제함으로써 유방암 세포에 대한 항암 작용을 나타냄을 보고하였다. 하지만, Flanagan 등[28]은 ER 음성 유방암 세포주를 대상으로도 유사한 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 항암 작용을 보고하였다. 이처럼 과거의 생체외 연구들에서 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 항암 작용은 ER 양성 유방암 세포주에서만 뿐만 아니라, ER 음성 유방암 세포주에서도 유의한 것으로 조사되었는데, 이는 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 항암 작용이 에스트로겐을 통한 과정 이외의 다른 기전에 의해서도 발현될 가능성이 있다는 것을 시사하고 있다. 따라서, 호르몬 수용체 발현 및 분자학적 아형에 따른 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 의 항암 작용의 기전을 명확히 밝히기 위해서는 향후 이에 대한 추가적인 연구가 요구된다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫 번째로, 상대적으로 적은 환자 수와 짧은 추적관찰 기간을 들 수 있겠으며, 이는 향후 좀 더 대규모의 긴 추적관찰 기간을 가지는 무작위 전향적 연구를 진행함으로써 극복될 수 있을 것으로 생각된다. 두 번째로, 본 연구의 후향적 연구 설계로 인한 선택 편향의 발생 가능성을 생각할 수 있다. 세 번째로 본 연구에 포함된 환자들에 대하여 시행되었던 항암,

방사선 및 호르몬치료에 대한 적응증이 명확하지 않다는 점, 또는 칼슘 및 비타민 제제 등의 약물 복용력이 명확하게 조사되지 않은 점을 들 수 있겠는데, 이 역시 후향적 자료분석에 따르는 본 연구의 제한점으로 고려되어야 할 것으로 생각된다. 마지막으로, 본 연구에서 유방암 환자의 예후와 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 상태의 관계에 대한 분석이 진단 당시의 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 상태에 대해서만 국한되어 시행되었다는 점이다. 체내 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 수치는 유방암 진단 이후 환자의 생활습관 변화 및 항암치료 등의 추가치료 여부에 따라 달라질 수 있으며, 추적관찰 기간 중의 비타민 D 상태 변화는 장기적으로 환자의 예후에 영향을 끼치는 요인이 될 수 있기 때문에, 진단 당시의 측정치뿐만 아니라 장기적인 비타민 D 상태의 변화에 대한 조사 역시 향후 이루어져야 할 과제라고 생각된다. 그럼에도 불구하고, 본 연구는 동양인 유방암 환자를 대상으로 하여 혈청 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 상태와 유방암 환자의 예후와의 관계를 조사한 첫 번째 보고라는 점에서 의미를 부여받을 수 있을 것이며, 이 연구를 토대로 향후 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 상태와 유방암 환자의 예후와의 관계에 대한 좀 더 폭넓은 연구가 진행될 수 있을 것으로 생각한다.

결과적으로, 본 연구에서는 유방암 환자의 진단 당시 혈청 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 수치와 luminal 아형의 유방암 환자의 DFS와의 유의한 관련성을 보여주었다. 본 연구의 결과에 따라 한국 유방암 환자들의 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 상태의 개선을 위한 노력이 환자들의 예후의 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대되며, 이에 대한 좀 더 자세한 연구들이 수행되어야 한다고 생각한다.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Jung KW, Park S, Kong HJ, Won YJ, Boo YK, Shin HR, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality and survival in 2006-2007. *J Korean Med Sci* 2010;25:1113-21.
3. Lee JH, Yim SH, Won YJ, Jung KW, Son BH, Lee HD, et al. Population-based breast cancer statistics in Korea during 1993-2002: incidence, mortality, and survival. *J Korean Med Sci* 2007;22 Suppl: S11-6.
4. The Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean breast cancer data of 2004 using breast cancer registration program. *J Breast*

- Cancer 2006;9:151-61.
5. Son BH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, Lee JS, et al. Changing patterns in the clinical characteristics of Korean patients with breast cancer during the last 15 years. *Arch Surg* 2006;141:155-60.
 6. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Shin A, Lee JS. Survival of Korean adult cancer patients by stage at diagnosis, 2006-2010: national cancer registry study. *Cancer Res Treat* 2013;45:162-71.
 7. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003;164:3-28.
 8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
 9. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
 10. Lundqvist J, Yde CW, Lykkesfeldt AE. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits cell growth and NF κ B signaling in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Steroids* 2014;85:30-5.
 11. Neuhouwer 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.
 12. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1594-602.
 13. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3757-63.
 14. 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.
 15. 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;33:1319-26.
 16. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Ambis A, Bernstein L, Baumgartner K, Baumgartner R, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with overall and breast cancer-specific mortality in a multiethnic cohort of breast cancer survivors. *Cancer Causes Control* 2013;24:759-67.
 17. McCullough ML, Weinstein SJ, Freedman DM, Helzlsouer K, Flanders WD, Koenig K, et al. Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2010;172:21-35.
 18. Matthews D, LaPorta E, Zinser GM, Narvaez CJ, Welsh J. Genomic vitamin D signaling in breast cancer: insights from animal models and human cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:362-7.
 19. Escalera MT, Brentani MM. Vitamin D₃ receptor (VDR) expression in HC-11 mammary cells: regulation by growth-modulatory agents, differentiation, and Ha-ras transformation. *Breast Cancer Res Treat* 1999;54:123-33.
 20. Katayama ML, Pasini FS, Folgueira MA, Snitcovsky IM, Brentani MM. Molecular targets of 1,25(OH)₂D₃ in HC11 normal mouse mammary cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:57-69.
 21. Verlinden L, Verstuyf A, Van Camp M, Marcelis S, Sabbe K, Zhao XY, et al. Two novel 14-Epi-analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibit the growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2000;60:2673-9.
 22. Saez S, Falette N, Guillot C, Meggouh F, Lefebvre MF, Crepin M. McGuire Memorial Symposium. 1,25(OH)₂D₃ modulation of mammary tumor cell growth in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 1993;27:69-81.
 23. Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr* 2003;133(7 Suppl):2425S-33S.
 24. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol* 2000;25:141-8.
 25. Janowsky EC, Lester GE, Weinberg CR, Millikan RC, Schildkraut JM, Garrett PA, et al. Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Public Health Nutr* 1999;2:283-91.
 26. Stoica A, Saceda M, Fakhro A, Solomon HB, Fenster BD, Martin MB. Regulation of estrogen receptor- α gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D in MCF-7 cells. *J Cell Biochem* 1999;75:640-51.
 27. Swami S, Krishnan AV, Feldman D. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ down-regulates estrogen receptor abundance and suppresses estrogen actions in MCF-7 human breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000;6:3371-9.
 28. Flanagan L, Packman K, Juba B, O'Neill S, Tenniswood M, Welsh J. Efficacy of vitamin D compounds to modulate estrogen receptor negative breast cancer growth and invasion. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:181-92.