

Rola witaminy D w karcynogenezie raka piersi i raka jajnika

The role of vitamin D in the carcinogenesis of breast and ovarian cancer

Małgorzata Walentowicz-Sadłecka, Paweł Sadłecki,
Paweł Walentowicz, Marek Grabiec

Katedra Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Streszczenie

W artykule omówiono aktualne poglądy dotyczące roli witaminy D w karcynogenezie. Przedstawiono hipotezę dotyczącą witaminy D, która produkowana w skórze pod wpływem światła słonecznego może mieć ochronne działanie na procesy prowadzące do powstawania nowotworów. Badania oceniające stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi potwierdziły istnienie ujemnej korelacji stężeń witaminy D z przeżyciami chorych na liczne nowotwory. Badania populacyjne i laboratoryjne przeprowadzone wśród pacjentek z rakiem piersi, spójnie potwierdziły ważną rolę jaką odgrywa witamina D w prewencji raka piersi. Odpowiednia podaż w diecie oraz suplementacja witaminą D jest bezpieczną, tanią i prostą metodą zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka piersi i powinna być powszechnie zalecana.

Wykazano istotną rolę witaminy D w karcynogenezie raka jajnika. Badania epidemiologiczne oraz randomizowane badania kliniczne potwierdziły hipotezę występowania zależności UVB-witamina D-nowotwór, co przeczy ogólnie rozprzestrzenionemu pogładowi dotyczącemu obaw i strachu przed promieniowaniem słonecznym. Randomizowane badania kliniczne i kontrolowane placebo dostarczają dowodów na korzystne działanie witaminy D, gdy stężenie 25(OH)D wynosi 30-80 ng/ml, a więc zapewnia warunki dla efektywnej syntezy hormonu 1,25(OH)2D we wszystkich kompartmentach organizmu. Warunek ten jest konieczny do ekspresji korzystnych zmian klinicznych, w tym związanych ze zmniejszeniem ryzyka występowania chorób nowotworowych.

Słowa kluczowe: **witamina D / rak piersi / rak jajnika /**

Abstract

The review evaluates the role of vitamin D in carcinogenesis. Based on ecological studies, the incidence of many cancers has been shown to be higher in northern countries, suggesting an association with latitude and solar radiation. Vitamin D produced in skin under the influence of sun exposure may play a protective role in the process leading to cancer. Vitamin D deficiency is now recognized as a pandemic, mainly due to lack of knowledge that sun exposure in moderation is the major source of vitamin D for most humans.

Adres do korespondencji:

Małgorzata Walentowicz-Sadłecka
Katedra Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Polska, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
tel.: +48 52 3655526, fax.: +48 52 3655242
e-mail: walentowiczm@cm.umk.pl

Otrzymano: 27.11.2012
Zaakceptowano do druku: 15.03.2013

Małgorzata Walentowicz-Sadlecka, et al. Rola witaminy D w karcynogenezie raka piersi i raka jajnika.

After vitamin D was discovered to be the necessary element of nourishment to prevent rickets at the beginning of the twentieth century, the theory concerning its role has evolved. It is now recognized that vitamin D, and particularly its active form 1,25(OH)2D, is an important hormone playing a crucial role in human homeostasis. 1,25(OH)2D3 has been shown to inhibit cancer cell growth, induce cancer cell maturation, induce apoptosis, and decrease angiogenesis. Several studies suggested that living at higher geographical latitudes increased the risk of developing and dying of colon, prostate, breast and other cancers. People exposed to sunlight were noted to less likely develop cancer. Several studies evaluated circulating levels of 25(OH)D and its possible association with cancer. Case-control studies and laboratory tests have consistently demonstrated that vitamin D plays an important role in the prevention of breast cancer.

Vitamin D supplementation is a much needed, low cost, effective, and safe intervention strategy for breast cancer prevention that should be implemented. It has been shown that vitamin D levels are lower in ovarian cancer patients. Low 25(OH) D concentration associated with lower overall survival rate might suggest for the important role of severe deficiency in more aggressive course of ovarian cancer. Testing for 25(OH)D in the standard procedure could help to find ovarian cancer patients with worse prognosis, who would benefit from special attention and supplementation. Vitamin D3 supplementation in moderate doses achieving 25(OH)D concentrations of 30-80ng/ml, can be recommended as many benefits may be expected, including decreased risk of developing cancer.

Key words: **vitamin D / breast cancer / ovarian cancer /**

Już ponad 80 lat temu Frank Apperly zauważył, iż u mieszkańców wyższych szerokości geograficznych w Stanach Zjednoczonych występuje zwiększone ryzyko śmierci z powodu chorób nowotworowych [1]. Kolejne badania potwierdziły istnienie takiej korelacji. Następnie, w roku 1980, na podstawie wyników badań dotyczących raka jelita grubego w powiązaniu z promieniowaniem słonecznym, Cedric i Frank Garland przedstawili hipotezę łączącą promieniowanie UVB, witaminę D ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów [2]. Przeprowadzone od tamtej pory liczne badania naukowe potwierdzają hipotezę wysuniętą przez braci Garland [3].

Obecnie uważa się, że niedobór witaminy D jest zjawiskiem powszechnie występującym (pandemicznym), co związane jest z niewystarczającą ekspozycją na światło słoneczne [4, 5]. Wykazano, że w populacji europejskiej rasy białej nawet wysoka synteza skórna w okresie letnim (ekspozycja na promieniowanie słoneczne latem około 35% powierzchni ciała przez minimum 90 minut dziennie) też wymaga suplementacji witaminą D w okresie zimowym, co dopiero pozwala na utrzymanie zalecanego poziomu 25(OH)D w surowicy krwi, wynoszącego ponad 30ng/ml. Jest to niezwykle istotne, gdyż prawidłowe stężenie witaminy D zmniejsza ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych, chorób autoimmunologicznych, nowotworowych i infekcyjnych, co ujawniły wyniki badań populacyjnych i epidemiologicznych [6, 7].

Po odkryciu witaminy D, jako składnika pożywienia zapobiegającego krzywicy, na początku XX wieku, poglądy na jej rolę w homeostazie ustroju znacznie ewoluowały [8]. Obecnie uważa się, iż witamina D, a w szczególności jej najbardziej aktywny metabolit 1,25(OH)2D3 (kolcytriol) jest hormonem biorącym udział w złożonych układach wewnątrzwydzielniczych organizmu oraz modulującym wzrost i różnicowanie się komórek różnych linii tkankowych. Analiza prac opublikowanych w ostatnich latach prowadzi do wniosku, iż właściwe zaopatrzenie organizmu w witaminę D nie jest tylko problemem żywieniowym, lecz istotnym problemem endokrynologicznym [7]. Kalcytriol należy do superrodziny hormonów bezpośrednio modulujących aktywność licznych genów (około 500 genów). Poprzez wiązanie z receptorem VDR (Vitamin D Receptor) witamina D reguluje aktywność

około 5% ludzkiego genomu, co wskazuje na działanie wielonarządowe i plejotropowe tego hormonu. Chociaż synteza witaminy D, katalizowana przez 1- α -hydroksylazę, odbywa się głównie w płucach, trzustce, przytarczycach oraz monocytach, to receptor VDR został dotychczas zidentyfikowany w 36 innych lokalizacjach ludzkiego organizmu, m. in. w gruczole piersiowym, łożysku, macicy, jajniku [9]. Opierając się na właściwościach antyproliferacyjnych, aktywna forma witaminy D uważana jest za istotny czynnik hamujący wzrost guza. Witamina D wpływa na indukcję apoptozy, angiogenezę oraz na różnicowanie się komórek [10, 11].

W badaniach epidemiologicznych analizowano wpływ poszczególnych nawyków żywieniowych, promieniowania UV-B na zachorowalność i śmiertelność na poszczególne nowotwory. W Stanach Zjednoczonych zaobserwowano, iż częstość występowania i zachorowalność na wiele nowotworów jest wyższa w stanach północnych, w obszarach geograficznych o niższej ekspozycji na światło słoneczne. Wysunięto hipotezę, iż witamina D produkowana w skórze pod wpływem światła słonecznego może mieć ochronne działanie na procesy prowadzące do powstawania nowotworów [12].

W badaniach typu *case-control* potwierdzono istnienie odwrotnej korelacji pomiędzy stężeniem 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] w surowicy mierzonym w czasie rozpoznania nowotworu, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu. Badania typu *nested case-control studies* (NCCS), w których uwzględniono wieloletni czas obserwacji po pobraniu krwi nie potwierdziły istnienia zależności pomiędzy wartościami stężeń 25(OH)D na wiele lat przed zachorowaniem na nowotwór, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby. Udowodniono, że dla raka piersi maksymalny czas istnienia zależności wynosił 3 lata przed zachorowaniem [13].

W Norwegii, kraju gdzie stężenia witaminy D w surowicy krwi różnią się znacząco między latem a zimą, dostrzeżono około 15 – 25% niższe ryzyko zachorowania na raka piersi, jelita grubego i prostaty, w czasie lata lub jesieni, gdy poziomy witaminy D są wyższe w porównaniu do pacjentów diagnozowanych zimą [14].

Małgorzata Walentowicz-Sadlecka, et al. Rola witaminy D w karcynogenezie raka piersi i raka jajnika.

Następne badania, dotyczące związku witaminy D z przeżyciami chorych na nowotwory przeprowadzane były z oceną stężenia 25-hydroksywitaminy D(25(OH)D) w surowicy krwi, czyli akceptowalnej metody odzwierciedlającej indywidualny stan metabolizmu witaminy D w organizmie [15]. Istotne statystycznie korelacje pomiędzy poziomami 25(OH)D a przeżyciami chorych stwierdzono w przypadku badań dotyczących raka jelita grubego [16, 17], raka piersi [18], raka prostaty [19], chłoniaka typu non-Hodgkin [20], przewlekłej białaczki limfocytarnej [21] oraz raka jajnika [22]. Pomimo, iż w wielu badaniach przedstawiona była dodatnia korelacja pomiędzy 25(OH)D a przeżyciami chorych, należy pamiętać, że nie wszystkie z tych badań uwzględniały wpływ zaawansowanego procesu nowotworowego na poziomy 25(OH)D [23]. Dla przykładu wykazano, iż stężenia 25(OH)D są wyższe w raku piersi w niskim stopniu zaawansowaniu, w porównaniu do poziomów u chorych w zaawansowanym stadium choroby [24].

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów spowodowanych nowotworami zarówno w Polsce, jak i w większości rozwiniętych krajów świata, dlatego też zapobieganie rozwojowi raka piersi stanowi istotną kwestię współczesnej onkologii [25, 26]. Istnienie związku pomiędzy promieniowaniem UVB, podażą witaminy D, stężeniami 25(OH)D daje nadzieje na choćby niewielkie zmniejszenie zachorowalności na raka piersi w przypadku zastosowania suplementacji witaminą D. Badania epidemiologiczne dotyczące powiązania raka piersi z witaminą D spełniają kryteria Hilla [27]. Randomizowane badanie przeprowadzone przez Lappe i wsp., potwierdziło zmniejszone ryzyko wystąpienia raka piersi w grupie kobiet otrzymujących 1100 IU/dobę witaminy D3 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [28]. Drugim badaniem, w którym stwierdzono zmniejszenie zachorowalności na raka piersi przy stosowaniu suplementacji witaminą D było badanie WHI [29, 30]. Analizując grupę kobiet przyjmujących witaminę D oraz wapno stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko występowania raka piersi (o 14%). Podobnie, w metaanalizie 11 badań przeprowadzonej przez Mohr i wsp., wykazano 13% niższe ryzyko raka piersi w grupie kobiet, w której stwierdzono wysokie stężenia 25(OH)D w porównaniu do kobiet z niskimi poziomami [26].

Obserwacje epidemiologiczne zostały potwierdzone przez badania laboratoryjne. Udowodniono, że 1,25(OH)D umożliwia większe różnicowanie komórek raka piersi oraz hamuje aromatyzację poprzez liczne mechanizmy, w tym zahamowanie enzymu COX-2 [31]. Ekspresja aromatazy jest niezbędna do syntezy estrogenu i być może gra rolę w ochronnym działaniu witaminy D w ER(+) rakach piersi. W liniach komórkowych raka piersi 1,25(OH)D indukuje apoptozę i hamuje czynniki stymulujące proliferację, jak również hamuje angiogenezę poprzez hamowanie VEGF[32]. Ponadto witamina D wpływając supresyjnie na COX-2, który promuje angiogenezę, wpływa dodatkowo hamująco na angiogenezę [31]. Oprócz powyższych zaproponowano jeszcze kilka innych mechanizmów próbujących wyjaśnić ochronny wpływ witaminy D w raku piersi. Jedną z głównych cech komórek w raku piersi jest utrata właściwości adhezyjnych pomiędzy komórkami nabłonka w końcowych przewodnikach [33]. Za utratę zdolności adhezyjnych może być częściowo odpowiedzialny mechanizm obniżonej syntezy e-kadheryny, który występuje w przypadku niedoboru witaminy D. E-kadheryna

jest glikoproteina, która działa jako rodzaj „kleju”, który umożliwia komórkom pozostawanie w bliskim kontakcie, co z kolei umożliwia osiągnięcie wyższego zróżnicowania. Rokowanie w raku piersi jest zdecydowanie gorsze w przypadku nieobecności ekspresji e-kadheryny, ze względu na mniejsze zróżnicowanie komórek i większą zdolność przerzutowania [34]. Witamina D zwiększając syntezę e-kadheryny może mieć wpływ na przebieg choroby u kobiet z rakiem piersi [35, 36].

Reasumując, przeprowadzone badania populacyjne i laboratoryjne spójnie potwierdzają ważną rolę jaką odgrywa witamina D w prewencji raka piersi. Odpowiednia podaż w diecie oraz suplementacja witaminą D jest bezpieczną, tanią i prostą metodą zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka piersi i powinna być powszechnie zalecana [26, 37].

Wykazano istotną rolę witaminy D w karcynogenezie raka jajnika [38, 39, 40], jednakże dopiero analiza 25(OH)D w surowicy krwi przeprowadzana w ostatnich latach pozwoliła ustalić bardziej dokładny związek witaminy D z rakiem jajnika. Wyniki metaanaliz nie dostarczają nam jednoznacznych odpowiedzi [41, 42]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Lu Yin, w 2011 roku, na podstawie badań z ostatniej dekady, wykazano istnienie słabego związku pomiędzy stężeniem witaminy D a ryzykiem zachorowania na raka jajnika [42]. Zmniejszone wartości witaminy D związane były ze zwiększonym ryzykiem zachorowania [43 - 46]. Bakhru i wsp., podkreślają występowanie istotnie niższych stężeń witaminy D w populacji pacjentek z rakiem jajnika [47]. W badaniach przeprowadzonych w grupie Polek z rakiem jajnika stwierdzono niedoborowe wartości 25(OH)D w populacji chorych kobiet. Średnie stężenie witaminy D w surowicy krwi u pacjentek z rakiem jajnika wynosiło 12,4 ng/ml i było istotnie statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej (22,4 ng/ml) porównywalnej wiekowo. Pacjentki z rakiem jajnika miały 3,6 razy częściej wartości 25(OH)D poniżej 20 ng/ml (OR=3,63, 95% CI, p=0,009). W podgrupie pacjentek z rakiem jajnika i poziomem witaminy D poniżej 10 ng/ml zaobserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek przeżyć 5-letnich, co sugerować może wpływ niedoboru witaminy D na bardziej agresywny przebieg choroby. Być może rutynowe oznaczanie stężenia witaminy D u pacjentek z rakiem jajnika pozwoliłoby wyłonić grupę chorych szczególnie źle rokujących, wymagających bardziej agresywnego leczenia i częstego monitorowania, jak i odpowiedniej suplementacji witaminowej, co wymaga dalszych badań [22].

Badania epidemiologiczne oraz randomizowane badania kliniczne potwierdzają hipotezę występowania zależności UVB-witaminy D-nowotwór, co przeczy ogólnie rozpowszechnionemu pogładowi dotyczącemu obaw i strachu przed promieniowaniem słonecznym [37].

Bilans korzyści i zagrożeń stosowania witaminy D w dawkach dostosowanych do pory roku i masy ciała w zależności od pory roku i masy ciała w oparciu o dostępne badania kliniczne uprawnia do powszechnego zalecania suplementacji. Randomizowane badania kliniczne i kontrolowane placebo dostarczają dowodów na korzystne działanie witaminy D, gdy stężenie 25(OH)D wynosi 30-80 ng/ml, a więc zapewnia warunki dla efektywnej syntezy hormonu 1,25(OH)2D we wszystkich kompartmentach organizmu [48]. Warunek ten jest konieczny do ekspresji korzystnych zmian klinicznych, w tym związanych ze zmniejszeniem ryzyka występowania chorób nowotworowych [7, 49].

Piśmiennictwo

- Apperly F. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res.* 1941, 1, 191-195.
- Garland C, Garland F. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980, 9, 227-231.
- Grant B. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res.* 2012, 32, 223-236.
- Holick F, Binkley C, Bischoff-Ferrari A, [et al.]. Weaver CM Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97, 1153-1158.
- Holick F. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008, 3, 1548-1554.
- Aloia J, Patel M, Dimaano R, [et al.]. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* 2008, 87, 1952-1958.
- Lorenc R, Karczmarewicz E, Kryśkiewicz E, [i wsp.]. Zasady suplementacji i standardy oceny zaopatrzenia organizmu w witaminę D w świetle jej działania plejotropowego. *Standardy medyczne, pediatria.* 2012, 9, 595-604.
- Sutton A, MacDonald P. Vitamin D: more than a „bone-a-fide” hormone. *Mol Endocrinol.* 2003, 17, 777-791.
- Souberbielle J, Body J, Lappe J, [et al.]. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010, 9, 709-715.
- Moreno J, Krishnan A, Feldman D. Molecular mechanisms mediating the anti-proliferative effects of Vitamin D in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005, 97, 31-36.
- Mocellin S Vitamin D and cancer: Deciphering the truth. *Biochim Biophys Acta.* 2011, 1816, 172-178.
- Lefkowitz E, Garland C. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol.* 1994, 23, 1133-1136.
- Grant W. Effect of interval between serum draw and follow-up period on relative risk of cancer incidence with respect to 25-hydroxyvitamin D level: Implications for meta-analyses and setting vitamin D guidelines. *Dermatoendocrinol.* 2011, 3, 199-204.
- Robsaht T, Tretli S, Dahlback A, [et al.]. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control.* 2004, 15, 149-158.
- Freedman D, Looker A, Chang S, [et al.]. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2007, 99, 1594-1602.
- Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, [et al.]. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008, 26(18), 2984-91.
- [17] Mezawa H, Sugiura T, Watanabe M, [et al.]. Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: post-hoc analysis of a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2010, 10, 347.
- Goodwin P, Ennis M, Pritchard K, [et al.]. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 3757-3763.
- Fang F, Kasperzyk J, Shui I, [et al.]. Prediagnostic plasma vitamin D metabolites and mortality among patients with prostate cancer. *PLoS One.* 2011, 6, e18625.
- Drake M, Maurer M, Link B, [et al.]. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010, 28, 4191-4198.
- Shanafelt T, Drake M, Maurer M, [et al.]. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011, 117, 1492-1498.
- Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Sadlecki P, [et al.]. 25(OH)D3 in patients with ovarian cancer and its correlation with survival. *Clin Biochem.* 2012, 45, 1568-1572.
- Tretli S, Schwartz G, Torjesen P, [et al.]. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study. *Cancer Causes Control.* 2012, 23, 363-370.
- Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, [et al.]. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer. *J Clin Pathol.* 2006, 59, 1334-1336.
- Pieta B, Grodecka-Gazdecka S, Chmaj-Wierzchowska K, [et al.]. Analysis of the odds ratio for developing breast cancer in women. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 755-760.
- Mohr S, Gorham E, Alcaraz J, [et al.]. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res.* 2011, 31, 2939-2948.
- Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965, 58, 295-300.
- Lappe J, Cullen D, Haynatzki G, [et al.]. Thompson K Calcium and vitamin d supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *J Bone Miner Res.* 2008, 23, 741-749.
- Bolland M, Grey A, Gamble G, [et al.]. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr.* 2011, 94, 1144-1149.
- Bolland M, Grey A, Avenell A, [et al.]. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011, 342, d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
- Krishnan A, Feldman D. Review Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2011, 51, 311-336.
- Mantell D, Owens P, Bundred N, [et al.]. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000, 87, 214-220.
- Pearson G, Hunter T. Real-time imaging reveals that noninvasive mammary epithelial acini can contain motile cells. *J Cell Biol.* 2007, 179, 1555-1567.
- Berx G, Van Roy F. Review The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 289-293.
- Páimer H, González-Sancho J, Espada J, [et al.]. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol.* 2001, 154, 369-387.
- Lopes N, Carvalho J, Durães C, [et al.]. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces de novo E-cadherin expression in triple-negative breast cancer cells by CDH1-promoter demethylation. *Anticancer Res.* 2012, 32, 249-257.
- Grant W. Role of solar UVB irradiance and smoking in cancer as inferred from cancer incidence rates by occupation in Nordic countries. *Dermatoendocrinol.* 2012, 4, 203-211.
- Lefkowitz E, Garland C. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol.* 1994, 23, 1133-1136.
- Freedman D, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occup Environ Med.* 2002, 59, 257-262.
- Garland C, Mohr S, Gorham E, [et al.]. Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. *Am J Prev Med.* 2006, 31, 512-514.
- Cook L, Neilson H, Lorenzetti D, [et al.]. A systematic literature review of vitamin D and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2010, 203, 70.e1-70.e8.
- Yin L, Grandi N, Raum E, [et al.]. Meta-analysis: Circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2011, 121, 369-375.
- Toriola A, Surcel H, Agborsangaya C, [et al.]. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2010, 46, 364-369.
- Twoogor S, Lee I, Buring J, [et al.]. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D and the risk of incident ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007, 16, 783-788.
- Zheng W, Danforth K, Twoogor S, [et al.]. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 2010, 72, 70-80.
- Arslan A, Clendenen T, Koenig K, [et al.]. Circulating vitamin D and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Oncol.* 2009, 672492. doi: 10.1155/2009/672492.
- Bakhr A, Mallinger J, Buckanovich R, [et al.]. Casting light on 25-hydroxyvitamin D deficiency in ovarian cancer: a study from the NHANES. *Gynecol Oncol.* 2010, 119, 314-318.
- Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A, [i wsp.]. Prophylaxis of vitamin D deficiency – Polish recommendation 2009. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 149-153.
- Grant W, Juzeniene A, Moan J. Review Article: Health benefit of increased serum 25(OH)D levels from oral intake and ultraviolet-B irradiance in the Nordic countries. *Scand J Public Health.* 2011, 39, 70-78.