

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- tive-behavioral treatment for adolescents with comorbid major depression and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:660-8.
32. Liddle B, Spence H. Cognitive-behaviour therapy with depressed primary school children: a cautionary note. *Behav Psychother* 1990;18:85-102.
 33. Stark KD, Rouse LW, Livingston R. Treatment of depression during childhood and adolescence: cognitive-behavioral procedures for the individual and family. I: Kendall PC, red. *Child and Adolescent Therapy*. New York: The Guilford Press, 1991:165-206.
 34. Weisz JR, Thurber CA, Sweeney L et al. Brief treatment of mild-to-moderate child depression using primary and secondary control enhancement training. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:703-7.
 35. Lewinsohn PM, Clarke GN. Psychosocial treatments for adolescent depression. *Clin Psychol Rev* 1999;19:329-42.
 36. Butler L, Mieziitis S, Friedman R et al. The effect of two school-based intervention programs on depressive symptoms in preadolescents. *Am Educ Res J* 1980;17:111-9.
 37. Fine S, Forth A, Gilbert M et al. Group therapy for adolescent depressive disorder: a comparison of social skills and therapeutic support. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:79-85.
 38. Vostanis P, Feehan C, Grattan E et al. A randomised controlled out-patient trial of cognitive-behavioural treatment for children and adolescents with depression: 9-month follow-up. *J Affect Disord* 1996;40:105-16.
 39. Sørensen MJ, Frydenberg M, Thastum M et al. The children's depression inventory and classification of major depressive disorder: validity and reliability of the Danish version. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;14:328-34.
 40. Sørensen MJ, Nissen JB, Mors O et al. Age and gender differences in depressive symptomatology and comorbidity: an incident sample of psychiatrically admitted children. *J Affect Disord* 2005;84:85-91.
 41. Birmaher B, Brent DA, Kolko D et al. Clinical outcome after short-term psychotherapy for adolescents with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:29-36.

D-vitamin og brystkræft

1. reservelæge Lars Rejmark Nielsen & professor Leif Mosekilde

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Resume

Aktivt D-vitamin fremmer differentieringen og virker antiproliferativt på kræftceller. I nyere studier har man påvist, at D-vitamin aktiveres lokalt i kræftceller. Man har i økologiske studier påvist, at dødeligheden som følge af brystkræft korrelerer inverst med graden af solekspostion og kostens indhold af D-vitamin. I kliniske studier har man påvist, at D-vitamin-mangel er associeret med en 20-30% øget forekomst af brystkræft og en 10-20% øget mortalitet. D-vitamin-mangel er udbredt i Danmark, hvorfor det er væsentligt at få nærmere afklaret, om D-vitamin-status er af prognostisk betydning for brystkræft.

Cancer mammae er den hyppigste kræftsygdom hos kvinder. I Danmark nydiagnosticeres der årligt over 4.000 tilfælde. Ingen enkeltstående årsag kan fuldt forklare, at brystkræft opstår, men en række forhold er associeret til risikoen for at brystkræft udvikles [1]. Således er familiær forekomst, tidlig menarche, sen menopause og eksposition for østrogen associeret til en øget risiko. Omvendt er ung alder ved første graviditet og ooforektomi før 35-års alderen associeret til en mindsket risiko for at få brystkræft [1 2]. Tillige er en række livsstilsfaktorer angiveligt af betydning. En vestlig livsstil med et højt indtag af animalsk fedt og alkohol sammen med et relativt lavt indtag af flerumættede fedtsyrer og et lavt fysisk aktivitetsniveau er associeret til en øget forekomst [3, 4], mens risikoen for brystkræft er mindsket ved et stort indtag af grøntsager og frugt [5]. Inden for de seneste 4-5 år er der publiceret en række studier, hvori man har påvist en inverst sam-

menhæng mellem D-vitamin-status og risiko for brystkræft. Hensigten med denne oversigtsartikel er at anskueliggøre mulige biologiske effekter af D-vitamin på tumorceller og at redegøre for den forhåndenværende epidemiologiske og kliniske evidens for betydningen af D-vitamin på forløbet af brystkræft og risikoen for at den udvikles.

Materiale og metoder

Litteratursøgning er foretaget i MEDLINE og Embase ved at kombinere med *Medical Subject Headings* (MeSH)-termene *vitamin D*, *calcifediol* og *calcitriol* med termene *breast cancer* og *mammary cancer*. Desuden er der søgt og gennemlæst engelsksprogede oversigtsartikler vedrørende D-vitamin og brystkræft. Ved udvælgelsen af artikler er der fokuseret på større klinisk epidemiologiske og økologiske undersøgelser samt forklarende basalvidenskabelige artikler om virkningsmekanismer.

D-Vitamins metabolisme

Vitamin D₂ (ergocalciferol) og vitamin D₃ (kolecalciferol) benævnes samlet D-vitamin. D-vitamin er et steroidhormon, som enten tilføres med kosten eller syntetiseres i huden. Kun få fødeemner, herunder fede fisk, indeholder større mængder D-vitamin. Dette medfører, at ca. 90% af kroppens samlede D-vitamin-indhold er derivet fra den dermale endogene syntese. Når huden udsættes for ultraviolette B (UVB)-stråler i bølglængden 290-315 nm, sker der en endogen omdannelse af 7-dehydrocholesterol til D-vitamin i huden [6]. Solens UVB-stråler absorberes delvist på deres vej gennem atmosfæren, specielt i ozonlaget. Den mængde UVB-stråler, der når jordoverfladen, afhænger således af skydække, graden af luftforurening og vinklen mellem solen og jordoverfladen (solhøjden). På høje breddegrader gennemtrænger UVB-strålerne kun atmosfæren, når solen står højt på himmelen (om

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sommeren: formiddag eller eftermiddag), hvorimod strålerne, når solen står lavt (vinter: morgen eller aften) helt absorberes på deres vej gennem atmosfæren. I Danmark indeholder sollyset derfor kun UVB-stråler i sommerhalvåret (marts-oktober), hvilket er forklaringen på, at der forekommer store årstidsvariationer i plasma-D-vitamin-koncentrationen [7].

Efter indtag med føden eller dannelse i huden aktiveres D-vitamin ved at blive hydroxyleret i leveren til 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) og i nyrerne til 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D).

1,25(OH)₂D betegnes aktivt D-vitamin og udøver sine effekter på perifere væv ved at binde sig til D-vitamin-receptorer (VDR) i cellekernen og på cellemembranen. Da leverens synteseevne er meget stor, antages det sædvanligvis, at P-25-OHD afspejler personens samlede D-vitamin-status, hvorimod plasma 1,25(OH)₂D er uegnet til vurdering af D-vitamin-status, da nyrenes dannelse af denne metabolit reguleres aktivt af bl.a. hormonale faktorer.

1 α -hydroxylerede D-vitamin-metabolitter og brystkræft

Det er velkendt at 1,25(OH)₂D er af væsentlig betydning for calciumhomøostasen og knogleomsætningen, idet 1,25(OH)₂D øger absorptionen af bl.a. calcium i tarmen og påvirker knoglevævets mineralisering. Desuden udøver 1,25(OH)₂D virkninger i mange andre væv. Der er således påvist VDR i stort set alle vævstyper, som er blevet undersøgt for deres indhold af VDR, hvilket tyder på, at 1,25(OH)₂D udøver generelle biologiske effekter [8]. 1,25(OH)₂D har funktioner som et steroidhormon (Figur 1). Når 1,25(OH)₂D bindes til nukleære VDR, påvirkes den intracellulære proteinsyntese, herunder faktorer af betydning for reguleringen af cellecycklus [9]. 1,25(OH)₂D kan således hæmme cellers proliferation samtidig med, at differentieringen øges [10]. Tillige påvirker 1,25(OH)₂D dannelsen af forskellige vækstfaktorer, hvorved 1,25(OH)₂D kan forårsage apoptose. I in vitro-studier har man således påvist, at 1,25(OH)₂D bl.a. hæmmer dannelsen af *insulin-like growth factor I* (IGF-I) i forskellige brystcancer-cellelinjer. I tumorceller hæmmer IGF-I den normale vækstregulering og mindsker tendensen til apo-

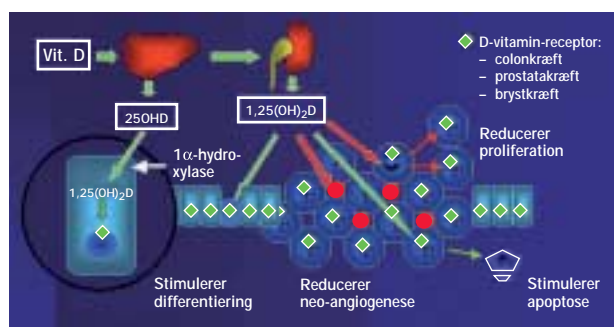
ptose [11, 12]. Tilsætning af 1,25(OH)₂D til sådanne cellelinjer modvirker de antiapoptotiske og proliferative effekter af IGF-I [13]. Tillige har man i flere studier påvist, at effekten af 1,25(OH)₂D er mest udtalt i østrogenreceptorpositive (ER+) cancerceller, hvor 1,25(OH)₂D øger cellernes differentiering og nedregulerer ekspresionen af østrogenreceptoren [14, 15].

Det er således biologisk plausibelt, at 1,25(OH)₂D kan hæmme udviklingen af cancer og modificere forløbet. Som følge heraf har man i en lang række studier afprøvet, om 1,25(OH)₂D og andre 1 α -hydroxylerede metabolitter kan anvendes i behandlingen af forskellige kræftformer. Imidlertid har behandlingen været uigennemførlig pga. bivirkninger i form af hyperkalkæmi.

Gennem mange år er D-vitamin og 25-OHD blevet anset for at være prohormoner, som først blev metabolisk aktive efter 1 α -hydroxyleringen i nyrerne. I nyere studier har man imidlertid påvist, at 1 α -hydroxylering af 25-OHD ikke kun forekommer i nyretubuli, men også i andre vævstyper, herunder brystvæv. Det er således påvist, at celler fra normalt brystvæv såvel som brystcancer-celler lokalt kan omdanne 25-OHD til aktivt D-vitamin [16-18]. Disse fund har øget interessen for, om organismens overordnede D-vitamin-status, vurderet ved kostindtag, soleksposition eller plasma 25-OHD, er af betydning for udvikling af brystkræft, og har ført til en række studier, hvori man har søgt at belyse sammenhæng mellem brystkræft og soleksposition samt kostindtag af D-vitamin.

Intensiteten af UVB-bestråling og risiko for brystkræft

Inden for veldefinerede geografiske områder er der store forskelle i forekomst og dødelighed af brystkræft. Forskellene kan kun i begrænset omfang forklares ud fra variationer i de oven for nævnte potentielle risikofaktorer. Et eksempel er USA, hvor dødeligheden af brystkræft i de nordøstlige stater er omkring dobbelt så høj som i de sydvestlige stater [19, 20]. Dette til trods for, at kostens sammensætning kun varierer med 10-20% staterne imellem [21]. I flere økologiske studier har man påvist, at det højere indhold af UVB-stråler i de sydvestlige stater i forhold til i de nordøstlige stater i USA til dels kan forklare de geografiske variationer i såvel brystkræftincidens [22] som -mortalitet [19, 20, 23-27]. Således påviste *Garland et al* [20] i en undersøgelse, hvor brystkræftmortaliteten blev sammenlignet i 87 forskellige områder i USA, en invers korrelation mellem dødelighed som følge af brystkræft og sollysintensiteten ($r = -0,80, p = 0,0001$). Den inverse korrelation vedblev efter korrektion for tykkelsen af ozonlaget i de undersøgte områder ($r = -0,82, p = 0,0001$). En tilsvarende sammenhæng er påvist i Canada [26], Europa [23] og det tidligere Sovjetunionen [28]. I et økologisk studium fra Norge blev der imidlertid ikke fundet nogen sammenhæng mellem geografisk region og brystcancer-mortalitet. Derimod fandt man i studiet en signifikant interaktion mellem årstid for diagnose og mortalitet. Kvinder, der blev diagnosticeret med brystkræft i sommer- og efterårsmånederne, havde således en



Figur 1. Antikarcinogene effekter af D-vitamin. Aktivering af 25-hydroxyvitamin D til 1,25-dihydroxyvitamin D i nyrerne og lokalt i forskellige vævstyper hæmmer udviklingen af cancer gennem 1,25-dihydroxyvitamin D's antiproliferative og proapoptopiske effekter.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

betydelig lavere dødelighed end kvinder, som fik stillet diagnosen i vinter- og forårsmånederne, hvilket tyder på, at UVB-bestråling og dermed D-vitamin-status kan være af betydning for forløbet af sygdommen [24]. Tilsvarende er der i et britisk studium fundet en lavere mortalitet blandt kvinder, der blev diagnosticeret med brystkræft i sommerhalvåret, end blandt kvinder, som fik stillet diagnosen i vinterhalvåret (hazard ratio: 0,86; 95% konfidensinterval (KI): 0,83-0,89), ligesom den kumulative soleksposition i månederne forud for diagnosen var inverst relateret til overlevelsen [29].

Foruden geografisk lokalisation er også graden af luftforurening af betydning for mængden af UVB-stråler, som når jordens overflade. I denne sammenhæng er luftforurening med svovldioxid af speciel interesse, da svovldioxid i særlig grad absorberer de UVB-stråler, som forårsager syntese af D-vitamin i huden. I relation hertil blev der i et økologisk studium fra Canada fundet en positiv association ($r = 0,69$; $p = 0,007$) mellem mortalitet som følge af brystkræft og luftkoncentrationen af svovldioxid [26].

Tillige med brystkræft er også forekomsten og mortaliteten af andre cancerformer vist at variere med ekspositionen for UVB-stråler. Således er der fundet en negativ association mellem ekspositionen for UVB-stråler og forekomsten af cancer i lunger, nyrer, mave og blære [21].

Kliniske studier

I lighed med resultaterne fra de økologiske studier har man i kohorte- og case-kontrol-studier påvist en sammenhæng mellem D-vitamin-status og brystkræft. I en kohorte bestående af 5.009 kaukaside kvinder (NHANES 1) blev der således fundet en 15-33% reduceret risiko for brystkræft hos de kvinder, som havde et højt kostindtag af D-vitamin, og som var udsat for megen solbestråling [30]. I et lignende kohortestudium, der var baseret på populationen fra the Nurses Health Study, blev der tilsvarende fundet en 28% (95% KI: 6-45%) reduceret risiko for brystkræft hos præmenopausale kvinder med et højt D-vitamin-indtag (> 500 IU/dag), hvorimod der ikke blev påvist nogen sammenhæng hos postmenopausale kvinder [31]. I et nested case-kontrol-studie, der ligeledes var baseret på populationen fra the Nurses Health Study, blev der også påvist en invers sammenhæng mellem risiko for brystkræft og D-vitamin-status. Imidlertid gjorde denne sammenhæng sig kun gældende for kvinder over 60 år, hvor P-25-OHD-koncentrationen var signifikant lavere hos dem med nyttilkommen brystkræft end hos dem uden brystkræft [32]. Omvendt blev der i en analyse fra the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort ikke påvist nogen overordnet sammenhæng mellem kostindtag af D-vitamin og risiko for brystkræft [33]. Imidlertid påviste man i en subanalyse en mindsket risiko for østrogenreceptorpositive brystkræftfælde (RR: 0,74; 95% KI: 0,59-0,93) hos kvinder med et højt indtag (> 300 IE/dag) end hos kvinder med et lavt indtag (< 100 IE/dag) af D-vitamin. Endvidere viste analysen en in-

Faktaboks

Hovedbudskabet

D-vitamin-mangel er udbredt i Danmark bl.a. pga. et lavt indtag af fødeemner, som er rige på D-vitamin (fede fisk), manglende berigelse af kosten og ringe soleksposition

Nye forskningsresultater tyder på, at D-vitamin-mangel øger risikoen for brystkræft, og at mortaliteten er øget med 10-20% hos brystkræftpatienter med mangel på D-vitamin

Plasma 25-hydroxyvitamin D-koncentrationen skal angiveligt være større end 75 nmol/l, for at man kan opnå en antikarcinogen effekt

Hvad er betydningen af den viden som præsenteres?

Hvis forekomsten og dødeligheden som følge af brystkræft kan reduceres, ved at man optimerer D-vitamin-status, kan det vise sig at være et væsentligt behandlingsmæssigt fremskridt

Hvilken yderligere viden er der brug for?

Resultaterne fra de kliniske epidemiologiske studier bør valideres i randomiserede kliniske studier i en D-vitamin-insufficient population

teressant interaktion mellem kostindtag og soleksposition. Blandt kvinder, der var bosiddende i stater med en relativt lav UVB-bestråling, var risikoen for brystkræft således mindre ved et højt end ved et lavt kostindtag af D-vitamin (RR: 0,81; 95% KI: 0,67-0,97). Derimod beskyttede et højt kostindtag af D-vitamin ikke mod brystkræft blandt kvinder, der var bosiddende i stater med megen UVB-bestråling (RR: 1,05; 95% KI: 0,82-1,35).

Sammenhæng mellem D-vitamin-status og risiko for brystkræft er endvidere belyst i studier, hvori man har undersøgt densiteten af brystvæv. Hos præmenopausale kvinder korrelerede densiteten af brystvæv positivt til risikoen for brystkræft [34]. I flere studier har man fundet en invers association mellem indtag af D-vitamin og brystvævs densitet [35, 36]. I et nyere studie blev det fundet en interessant interaktion mellem IGF-1 og sammenhængen mellem kostindtag af D-vitamin og brystvævs densitet [36]. Således var den inverse korrelation mellem kostindtag af D-vitamin og brystvævs densitet mest udtalt hos kvinder med IGF-1-koncentrationer over gennemsnittet, hvilket er i overensstemmelse med resultaterne af de in vitro studier, hvori man har påvist, at aktivt D-vitamin kan modvirke de antiapoptotiske og proliferative effekter af IGF-I [13].

Sammenfatning

Gennem adskillige år har det været kendt, at aktivt D-vitamin påvirker kræftceller ved at virke antiapoptotisk, fremme

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

cellernes differentiering og forårsage apoptose. Imidlertid har aktivt D-vitamin ikke kunnet anvendes i behandling af kræft pga. hyperkalkæmiske bivirkninger. I laboratoriestudier har man nu påvist, at D-vitamin lokalt i tumorceller kan omdannes til aktivt D-vitamin, hvilket har ført til en øget interesse for, om den overordnede D-vitamin-status er af betydning for udviklingen og forløbet af brystkræft. I en række økologiske studier har man påvist, at geografisk bosted under hensyntagen til intensiteten af solbestrålingen påvirker brystkræftmortaliteten. Resultaterne af kliniske epidemiologiske studier har ligeledes bekræftet, at kostindtaget af D-vitamin tillige med intensiteten af solbestråling er af betydning for risikoen for at få brystkræft. Imidlertid foreligger der kun få kliniske studier, og det er uvist, om menopausestatus og tumorcellernes østrogenreceptorstatus er af betydning for de mulige positive effekter af D-vitamin. P.t. er der ikke igangværende kliniske studier, hvor man har til hensigt at afklare de mulige positive effekter af D-vitamin [37]. Forhåbentligt vil sådanne studier snart blive iværksat. Da D-vitamin-mangel er særdeles hyppig i Danmark, og eftersom behandling med D-vitamin i det væsentligste er uden bivirkninger, kan det vise sig at være et stort fremskridt i cancerbehandlingen, hvis resultaterne fra de epidemiologiske og kliniske studier kan reproduceres i et randomiseret design. De randomiserede undersøgelser bør udføres i populationer, hvor der er en høj forekomst af D-vitamin-insufficiens, da D-vitamin-intervention må antages at være af mindre betydning i sufficente befolkninger.

Korrespondance: Lars Rejnmark Nielsen, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: rejnmark@post6.tele.dk

Antaget: 30. november 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Snyderwine EG. Diet and mammary gland carcinogenesis. *Recent Results Cancer Res* 1998;152:3-10.
- Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:49-56.
- Wolk A, Bergstrom R, Hunter D et al. A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 1998;158:41-5.
- Caygill CP, Charlett A, Hill MJ. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer* 1996;74:159-64.
- Toniolo P, van Kappel AL, Akhmedkhanov A et al. Serum carotenoids and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001;153:1142-7.
- Lund B, Sorensen OH. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in serum and its relation to sunshine, age and vitamin D intake in the Danish population. *Scand J Clin Lab Invest* 1979;39:23-30.
- Mosekilde L, Nielsen LR, Larsen ER et al. Vitamin D-mangel. *Ugeskr Læger* 2005;167:29-33.
- Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989;320:980-91.
- Zhang Y, Zhang J, Studzinski GP. AKT pathway is activated by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and participates in its anti-apoptotic effect and cell cycle control in differentiating HL60 cells. *Cell Cycle* 2006;5:447-51.
- Saramaki A, Banwell CM, Campbell MJ et al. Regulation of the human p21(waf1/cip1) gene promoter via multiple binding sites for p53 and the vitamin D3 receptor. *Nucleic Acids Res* 2006;34:543-54.
- Pollak MN. Insulin-like growth factor physiology and cancer risk. *Eur J Cancer* 2000;36:1224-8.
- Pollak MN. Endocrine effects of IGF-I on normal and transformed breast epithelial cells: potential relevance to strategies for breast cancer treatment and prevention. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:209-17.
- Pirianov G, Colston KW. Interaction of vitamin D analogs with signaling pathways leading to active cell death in breast cancer cells. *Steroids* 2001;66:309-18.
- 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. *Clinical Cancer Research* 2000;6:3371-9.
- Demirpence E, Balaguer P, Trousse F et al. Antiestrogenic effects of all-trans-retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in breast cancer cells occur at the estrogen response element level but through different molecular mechanisms. *Cancer Research* 1994;54:1458-64.
- Kemmis CM, Salvador SM, Smith KM et al. Human mammary epithelial cells express CYP27B1 and are growth inhibited by 25-hydroxyvitamin D-3, the major circulating form of vitamin D-3. *J Nutr* 2006;136:887-92.
- Friedrich M, Rafi L, Mitschele T et al. Analysis of the vitamin D system in cervical carcinomas, breast cancer and ovarian cancer. *Recent Results Cancer Res* 2003;164:239-46.
- Segersten U, Holm PK, Bjorklund P et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase expression in breast cancer and use of non-1 α -hydroxylated vitamin D analogue. *Breast Cancer Res* 2005;7:R980-R986.
- Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer* 2002;94:272-81.
- Garland FC, Garland CF, Gorham ED et al. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Preventive Medicine* 1990;19:614-22.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002;94:1867-75.
- Gorham A, Levshin VF. Geographic variation in cancer incidence in the USSR: estimating the proportion of avoidable cancer. *Preventive Medicine* 1992;21:151-61.
- Grant WB. Ecologic studies of solar UV-B radiation and cancer mortality rates. *Recent Results Cancer Res* 2003;164:371-7.
- Robsahm TE, 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;15:149-58.
- Sturgeon SR, Schairer C, Gail M et al. Geographic variation in mortality from breast cancer among white women in the United States. *JNCI Cancer Spectrum* 1995;87:1846-53.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Acid haze air pollution and breast and colon cancer mortality in 20 Canadian cities. *Can J Public Health* 1989;80:96-100.
- Freedman DM, 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;59:257-62.
- Gorham ED, Garland FC, Garland CF. Sunlight and breast cancer incidence in the USSR. *Int J Epidemiol* 1990;19:820-4.
- Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J et al. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer* 2006;119:1530-6.
- John EM, Schwartz GG, Dreon DM et al. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:399-406.
- Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1301-11.
- Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1991-7.
- McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR et al. Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2898-904.
- Heine JJ, Malhotra P. Mammographic tissue, breast cancer risk, serial image analysis, and digital mammography. Part 1. Tissue and related risk factors. *Acad Radiol* 2002;9:298-316.
- Berube S, Diorio C, Masse B et al. Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1653-9.
- Diorio C, Berube S, Byrne C et al. Influence of insulin-like growth factors on the strength of the relation of vitamin D and calcium intakes to mammographic breast density. *Cancer Res* 2006;66:588-97.
- www.clinicaltrials.gov /20. aug 2006.