

Музафарова А.И.

студент

4 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Тимонина В.Н.

студент

3 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Шипилов И.С.

студент

4 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

СВЯЗЬ ВИТАМИНА D С РИСКОМ И ИСХОДОМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация: в работе представлено обобщение и анализ мнений разных ученых, изучающих связь между уровнем витамина D в сыворотке крови, диагнозом РПЖ и последующей смертностью мужчин. Выявлено отсутствие взаимосвязи между объемом простаты и дефицитом витамина D у мужчин, которым проводили биопсию предстательной железы. Поставлена вероятная мишень и тактика для лечения рака предстательной железы.

Ключевые слова: витамин D, рак простаты, биопсия, терапия рака простаты, эпидемиология, риск.

Annotation: *This work presents a generalization and analysis of the opinions of various scientists studying the relationship between the level of vitamin D in the blood serum, the diagnosis of prostate cancer and subsequent mortality in men. There was found no correlation between prostate volume and vitamin D deficiency in men who underwent prostate biopsy. A likely target and tactic for the treatment of prostate cancer has been set.*

Key words: *vitamin D, prostate cancer, biopsy, prostate cancer therapy, epidemiology, risk.*

Эта статья представляет собой обзор исследований витамина D при раке простаты. Потенциальная роль соединений витамина D в возникновении и лечении рака рассматривается с начала 1970-х годов. Было доказано, что лечение соединениями витамина D ингибирует развитие рака у хомяка, вызванном канцерогеном; Рецептор витамина D (VDR) был обнаружен в раковых клетках человека и остановил их рост *in vitro* [1, с. 6]. Еще одной из причин изучения роли витамина D в развитии рака простаты является большое количество эпидемиологических исследований, связывающих витамин D с риском и исходом рака простаты. Подобно случаям со многими другими опухолями (например, колоректальной, молочной железы, легкого и неходжкинской лимфомы), исследования показали более высокий риск рака простаты или летального рака простаты у мужчин, живущих в северных широтах, и более высокий общий риск рака простаты и/или плохой прогноз у мужчин, у которых расчетное потребление витамина D низкое или у которых был измерен 25 (ОН) D₃. Один из наиболее убедительных случаев связи между витамином D и раком простаты основан на исследованиях афроамериканских мужчин. У этих мужчин уровни 25 (ОН) D₃ часто низкие (в первую очередь из-за эффекта пигментации кожи, снижающей внутрикожный синтез витамина D), а риск рака простаты и смертность явно выше, чем у мужчин европеоидной расы [4, с. 8]. Хотя эта взаимосвязь описывалась много раз, механизмы этой

связи неясны. Очевидно, что одним из факторов, способствующих неблагоприятному исходу среди афроамериканских мужчин, является неравенство в доступе к медицинской помощи [5, с. 7]. Если бы удалось доказать, что пониженные уровни 25 (ОН) D3 в сыворотке крови способствовали риску рака простаты и других видов рака, можно было бы предположить, что изоформы генов, метаболизирующих витамин D, и, возможно, даже витамин D-связывающий белок могут быть связаны с различными рисками рака или исходами. Хотя существует четкая связь между полиморфизмами генов пути витамина D и уровнями витамина D в сыворотке, связь между такими полиморфизмами и риском или прогнозом рака простаты остается неуловимой. Исследование VITAL (исследование витамина D и Omega-3, рандомизированное исследование с участием 20000 человек в возрасте 55 лет и старше, получающих 2000 МЕ витамина D3 или омега-3 жирных кислот или их обоих или плацебо) предоставляет важную информацию относительно роль добавок витамина D и риск рака и сердечно-сосудистых заболеваний [7, с. 9]. Это очень важное испытание по двум важным причинам: цель начисления достаточна, чтобы сделать вероятным, что эффекты добавок можно будет определить со значительной статистической мощностью; это одно из двух «крупных» испытаний, в которых пациенты получали дозу витамина D, которая могла повысить уровень 25 (ОН) D3 у большинства пациентов.

Витамин D играет роль в обмене костной ткани и потенциально метастатическом распространении рака простаты (РПЖ) в кости [8, с. 3].

Поэтому теоретически существует связь между уровнями витамина D в сыворотке крови, диагнозом РПЖ и последующей смертностью у мужчин, перенесших биопсию простаты.

Были идентифицированы все мужчины, перенесшие биопсию простаты в Датском регистре РПЖ (DaPCaR) и имевшие уровень витамина D в сыворотке крови в период с 2004 по 2010 год (n = 4065). Мужчины были

разделены на категории по клиническим критериям на основе сезонно скорректированных уровней витамина D в сыворотке: <25 (дефицит), 25-50 (недостаточный), 50-75 (достаточный) и > 75 нмоль / л (высокий) уровень витамина D в сыворотке. Была применена регрессионная модель для ассоциации между витамином D и риском диагноза РПЖ и многомерный анализ выживаемости.

Связи между витамином D в сыворотке крови и риском РПЖ обнаружено не было. При дефиците витамина D в сыворотке крови общая выживаемость была самой низкой, а также была значительно повышена смертность от рака предстательной железы (ОР: 2,37, 95% ДИ: 1,45–3,90, $p < 0,001$) и других причин (ОР: 2,08, 95% ДИ: 1,33–3,24), $p = 0,001$) у пациентов с РПЖ и дефицитом витамина D в сыворотке, по сравнению с пациентами с достаточным содержанием витамина D. Недавние исследования демонстрируют, что витамин D обратно коррелирует с заболеваемостью доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и раком простаты (РПЖ).

Это наблюдательное исследование, изучающее связь сывороточного ПСА, плотности ПСА и объема предстательной железы с 25-гидроксивитамин D (25-ОН D) в сыворотке крови у пациентов с РПЖ и мужчин с отрицательными биопсиями, наблюдаемыми в амбулаторных урологических клиниках в Чикаго, штат Иллинойс, США [9, с. 21]. В исследовании участвовал 571 мужчина (40-79 лет) с повышенным уровнем ПСА или аномальным пальцевым ректальным исследованием с доступным объемом простаты, зарегистрированным при первичной биопсии. Основными исходами были нескорректированные ассоциации дефицита 25-ОН D в сыворотке крови с объемом простаты. Вторичные исходы представляли собой скорректированные ассоциации с использованием линейного и логистического регрессионного анализа.

При однофакторном анализе сывороточный 25-ОН D <20 нг / мл обратно коррелировал с объемом простаты у всех мужчин, подвергшихся трансректальному ультразвуковому исследованию ($P = 0,02$), и эта взаимосвязь оставалась значимой для мужчин с отрицательной биопсией при стратифицированном анализе. В скорректированных моделях, учитывающих возраст, сывороточный уровень ПСА, использование ингибиторов 5- α -редуктазы, ожирение и диагностику РПЖ, объем простаты был обратно связан с витамином D ($P < 0,05$) с использованием витамина D в сыворотке в качестве непрерывной и категориальной переменной. Модель логистической регрессии также продемонстрировала обратную связь между витамином D (непрерывным и категориальным) и объемом простаты ≥ 40 граммов.

Уровни 25-ОН D в сыворотке обратно пропорциональны общему объему простаты и увеличению предстательной железы (≥ 40 г), особенно у мужчин с доброкачественным заболеванием предстательной железы. Учитывая в значительной степени нетоксичный эффект добавок, следует рассмотреть возможность оценки уровня витамина D у мужчин с доброкачественными заболеваниями предстательной железы в дополнение к злокачественным заболеваниям предстательной железы.

Хотя биохимические изменения, связанные с противораковыми эффектами обработки клеток витамином D, широко изучались при раке простаты и других линиях раковых клеток, подробные механизмы, лежащие в основе ингибирования выживания и пролиферации раковых клеток, остаются малоизученными. Кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол) представляет собой соединение, наиболее тщательно изученное *in vitro* и *in vivo*. Кальцитриол подавляет рост опухоли в связи со следующими биохимическими эффектами:

Остановка клеточного цикла с увеличением количества клеток в G0 / G1 и модуляцией ингибиторов циклин-зависимой киназы (CDK), таких как p21 и p27 [10, с. 18];

Индукция апоптоза за счет расщепления поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP), связывания аннексина и увеличения отношения $bax / bcl-2$;

Подавление «пролиферативных» сигнальных молекул, таких как фосфорилированная митоген-активированная протеинкиназа (P-МАРК) (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами [ERK] 1/2), фосфорилированный-АКТ (P-АКТ), АКТ и МАРК. / ERK киназа (МЕКК) -1;

Индукция каспаззависимого расщепления МАРК / ERK-киназы (МЕК);

Индукция гомолога p53 p73;

Ингибирование ангиогенеза;

Подавление моторики и инвазии;

Индукция дифференцирования;

Модуляция экспрессии факторов роста, связанных с опухолью [14, с. 4].

Было описано, что каждый из этих механизмов ингибирования опухоли происходит на моделях рака простаты и других моделей *in vitro* и *in vivo*.

Кроме того, имеется много данных, подтверждающих роль передачи сигналов витамина D в иммунной функции и воспалении. Нарушение регуляции иммунитета и воспаление все чаще признаются в качестве жизнеспособных мишеней в терапии и профилактике рака. Хотя точная роль витамина D в регуляции иммунной функции еще не определена, существует множество исследований, демонстрирующих влияние передачи сигналов витамина D на дифференцировку моноцитов / макрофагов, функцию Т-клеток и продукцию цитокинов [17, с. 24].

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), фермент, катализирующий синтез простагландинов (PG), широко исследуется в качестве мишени в терапии и профилактике рака [18, с. 14]. ЦОГ-2 сверхэкспрессируется в предполагаемых воспалительных поражениях предстательной железы, являющихся предшественниками рака, установленной карциноме простаты и инфильтрирующих опухоль макрофагах и других клетках в микросреде простаты. Кальцитриол регулирует экспрессию нескольких гены пути PG в

простате; исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что кальцитриол + нестероидные противовоспалительные агенты, которые ингибируют ЦОГ-2, усиливают подавляющие рост эффекты кальцитриола[20]. 1,25 (ОН) 2D могут подавлять воспаление, а также экспрессию и активность СОХ-2 прямо или косвенно.

1,25 (ОН) 2D может изменять метаболизм андрогенов в клетках рака простаты и обеспечивать другой противоопухолевый механизм. СYP3A4, СYP3A5, СYP3A43, AKR1C1-3, UGT2B15 / 17, HSD17B2 и SULT2B1b являются ферментами, важными для метаболизма холестерина и стероидных гормонов; активность этих ферментов может снизить внутриклеточные концентрации тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и андростандиола. Соединения витамина D активируют эти ферменты в клеточных линиях простаты и, в конечном итоге, могут снизить доступность этих андрогенных стероидов, способствующих выживанию. Нет прямых доказательств того, что соединения витамина D модулируют «внутрикринный» метаболизм андрогенов у пациентов, но доклинические исследования согласуются с гипотезой о том, что это дополнительный механизм, посредством которого соединения 1,25 (ОН) 2D могут подавлять рост опухоли простаты [21, с. 34].

Анализ монотерапии кальцитриола мешал тому факту, что в большинстве исследований он сочетался с глюкокортикоидами. Это было сделано для обеспечения максимальной и безопасной дозировки кальцитриола, поскольку было показано, что глюкокортикоиды блокируют гиперкальциемический эффект кальцитриола. Однако, поскольку глюкокортикоиды обладают противоопухолевой активностью у мужчин с раком простаты, определение скорости ответа на кальцитриол в исследованиях с одной группой с использованием кальцитриола + дексаметазона проблематично. В крупных испытаниях, в которых однокомпонентные глюкокортикоиды использовались в качестве контрольной

группы для тестирования новых агентов, сообщалось, что уровень ответа ПСА находится в диапазоне от 3% до 10% [22, с. 68]. Принимая во внимание эти данные, можно сделать вывод, что уровень ответа на ПСА в 19% после приема кальцитриола перорально + дексаметазон «интересен» [23]. Однако в нескольких небольших исследованиях только глюкокортикоидов сообщается о 25–45% [24, с. 142]. Факторы, способствующие этому широкому изменению в ответе ПСА на глюкокортикоиды, включают небольшое количество пациентов, участвовавших во многих исследованиях, различия в предшествующем лечении и степени заболевания, даже если все были устойчивы к кастрации. Есть интригующие данные о том, что частота ответа на разные глюкокортикоиды может отличаться. В целом, однако, данные указывают на частоту ответа на терапию кальцитриол + дексаметазон, которую трудно отличить от скорости, которую можно было бы ожидать от одного дексаметазона.

Хотя существуют ограниченные данные о том, что одноразовый кальцитриол или его аналоги обладают важной клинической активностью, эти испытания четко демонстрируют, что кальцитриол можно вводить в очень высоких дозах по прерывистой схеме и что безопасная доза вводимого кальцитриола может быть увеличена, если сопутствующие глюкокортикоиды заняты.

Однако не существует подходящей композиции кальцитриола для перорального приема высоких доз. Две группы показали, что стандартно доступный пероральный препарат (Рокалтрол®) не подходит для приема высоких доз. Были исследованы дозы Rocaltrol® до 40 мкг QD × 3; этот график неудобен (требуется 80 таблеток в день) и, что более важно, ошибочен с фармацевтической точки зрения. При дозах, превышающих 15–20 мкг QD, ожидаемая линейная зависимость между введенной дозой и достигнутым уровнем 1,25 (ОН) 2D в плазме теряется, по-видимому, из-за нарушения

всасывания. Использование жидкого препарата кальцитриола не решает этой проблемы [25, с 32].

В то время как соединения 1,25 (ОН) 2D3 продемонстрировали обнадеживающую активность на доклинических моделях, отдельные агенты обычно имеют ограниченный эффект в клинической терапии рака.

Комбинированная терапия на основе соединений 1,25 (ОН) 2D3 изучается и повышает противоопухолевую эффективность. Доклинические исследования демонстрируют синергетический противоопухолевый эффект кальцитриола и глюкокортикоидов в ксенотрансплантатах рака простаты человека, а способность дексаметазона противодействовать гиперкальциемии, вызванной кальцитриолом, привела ко многим клиническим испытаниям, включающим дексаметазон с кальцитриолом.

Комбинация кальцитриола и генистеина (который конкурентно ингибирует активность CYP24a1) синергетически подавляет рост опухоли на моделях простаты человека [26, с. 89]. Муинди и его коллеги ясно продемонстрировали на модели рака простаты (PC-3), что кетоконазол усиливает противоопухолевый эффект высоких доз, периодически вводимых кальцитриолом. Клиническая оценка этого режима продолжается.

Ингибирование синтеза простагландинов может усиливать активность соединений витамина D. Исследование фазы II, оценивающее комбинацию неселективного нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) напроксена и высоких доз кальцитриола у пациентов с ранним рецидивирующим раком простаты, продемонстрировало некоторые преимущества с точки зрения сокращения времени удвоения простат-специфического антигена (ПСА).

Учитывая взаимодействие между 1,25 (ОН) 2D3– VDR и ретиноидным X-рецептором (RXR) -9-цисретиноевой кислотой, можно предположить, что лиганды ретиноидных рецепторов, рецепторов ретиноевой кислоты (RAR) и RXR могут модифицировать 1,25 (ОН) 2D3 действие. В нескольких

исследованиях сообщается об усилении противоопухолевого действия кальцитриола ретиноидными соединениями [27, с. 120].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что соединения витамина D усиливают цитотоксичность многих противораковых агентов. Это взаимодействие связано с повышенной экспрессией p21 и нарушением кинетики клеточного цикла, усилением индукции апоптоза и повышенной экспрессией p73. Эти эффекты наиболее выражены, когда соединения витамина D вводятся до или одновременно с цитотоксическим агентом. Соединения витамина D усиливают противоопухолевые эффекты ионизирующего излучения, а также фотодинамической терапии.

Муинди и его коллеги продемонстрировали, что системное воздействие кальцитриола, достигаемое на мышинных моделях, в которых кальцитриол эффективен в подавлении роста рака, может быть достигнуто у людей при высоких, но безопасных и переносимых дозах кальцитриола перорально и внутривенно.

Имеется множество данных, указывающих на важность передачи сигналов витамина D при раке простаты. Передача сигналов витамина D является вероятной мишенью для лечения устойчивых форм рака - либо в виде агентов витамина D, либо в сочетании с другими противоопухолевыми агентами. Потребуется тщательные исследования добавок витамина D, чтобы определить, можно ли применить эти биологические наблюдения в стратегиях профилактики. К сожалению, существует ограниченная информация о роли соединений витамина D в лечении рака простаты. Для уточнения клинических исследований витамина D при раке простаты можно использовать два подхода: (1) исследования, устанавливающие надежные биомаркеры ответа на витамин D, позволят отобрать пациентов с большей вероятностью ответа и (2) хорошо спланированные клинические испытания необходимы биологически подходящие дозы соединений витамина D. Существующие данные убедительно подтверждают дальнейшее развитие этих подходов.

Использованные источники:

1. Schenk JM, Till CA, Tangen CM, Goodman PJ, Song X, Torkko KC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of prostate cancer: Results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug;23(8):1484–1493. -<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25085836/>
2. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: Results from the selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug;23(8):1494–1504. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4119495/>
3. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, Jordan G, Batai K, Dixon M, et al. Associations between serum vitamin D and adverse pathology in men undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2016 Feb;22 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4872348/>
4. Blutt SE, McDonnell TJ, Polek TC, Weigel NL. Calcitriol-induced apoptosis in Incap cells is blocked by overexpression of bcl-2. *Endocrinology.* 2000 Jan;141(1):10–17. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10614618/>
5. Zhao XY, Ly LH, Peehl DM, Feldman D. Induction of androgen receptor by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 9-cis retinoic acid in Incap human prostate cancer cells. *Endocrinology.* 1999 Mar;140(3):1205–1212. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10067845/>
6. Blutt SE, Allegretto EA, Pike JW, Weigel NL. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 9-cis-retinoic acid act synergistically to inhibit the growth of Incap prostate cells and cause accumulation of cells in G1. *Endocrinology.* 1997 Apr;138(4):1491–1497. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9075707/>
7. Haghsheno M-A, Mellström D, Behre C-J, Damber J-E, Johansson H, Karlsson M, et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2013 Aug;190(2):608–614. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23399651/>
8. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press; 2011.

- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland) *Cancer Causes Control*. 2000 Oct;11(9):847–852. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11075874/>
9. Murphy AB, Nyame Y, Martin IK, Catalona WJ, Hollowell CMP, Nadler RB, et al. Vitamin D deficiency predicts prostate biopsy outcomes. *Clin Cancer Res*. 2014 May 1;20(9):2289–2299. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4104275/>
10. Maria G., Grammatikopoulou Konstantinos, Gkiouras Stefanos Papageorgiou, Ioannis Myrogiannis, Ioannis Mykoniatis, Theodora Papamitsou, Dimitrios P. Bogdanos, Dimitrios, G. Goulis. Dietary Factors and Supplements Influencing Prostate Specific-Antigen (PSA) Concentrations in Men with Prostate Cancer and Increased Cancer Risk: An Evidence Analysis Review Based on Randomized Controlled Trials *Nutrients*. 2020; 12(10): 2985 <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/2985>
11. Michal Ciebiera, Mohamed Ali, Lillian Prince, Tia Jackson-Bey, Ihor Atabiekov, Stanislaw Zgliczynski, Ayman Al-Hendy
The Evolving Role of Natural Compounds in the Medical Treatment of Uterine Fibroids
Journal of Clinical Medicine. 2020; 9(5): 1479 <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1479>
12. Sachin Bhoora, Yuvelia Pather, Sumari Marais, Rivak Punchoo
Cholecalciferol Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis in the CaSki Cell Line
Medical Sciences. 2020; 8(1): 12 <https://www.mdpi.com/2076-3271/8/1/12>
13. Ko Igarashi, Yoshihiro Yui, Kenta Watanabe, Jun Kumai, Yasuko Nishizawa, Chisato Miyaura, Masaki Inada, Satoru Sasagawa
Molecular evidence of IGFBP-3 dependent and independent VD3 action and its nonlinear response on IGFBP-3 induction in prostate cancer cells
BMC Cancer. 2020; 20(1)
<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07310-5>

14. Rui Pang, Ye Xu, Xiaonan Hu, Bo Liu, Jiawei Yu
Vitamin D receptor knockdown attenuates the antiproliferative, pro-apoptotic and anti-invasive effect of vitamin D by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway in papillary thyroid cancer
Molecular Medicine Reports. 2020;
<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.11522>
15. Anna Markowska, Michal Antoszczak, Zbigniew Kojs, Wieslawa Bednarek, Janina Markowska, Adam Huczynski
Role of vitamin D3 in selected malignant neoplasms
Nutrition. 2020; 79-80: 110964
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900720302471?via%3Dihub>
16. Oksana V. Maksymchuk, Vladimir I. Kashuba
Altered expression of cytochrome P450 enzymes involved in metabolism of androgens and vitamin D in the prostate as a risk factor for prostate cancer
Pharmacological Reports. 2020;
<https://link.springer.com/article/10.1007/s43440-020-00133-y>
17. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. J Bone Miner Res. 2008;23(7):974–979.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18442312/>
18. Lips P, et al. Management of endocrine disease: current vitamin D status in European and middle east countries and strategies to prevent vitamin D deficiency; a position statement of the European calcified tissue society. Eur J Endocrinol. 2019;180(4):P23–P54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721133/>
19. Doherty D, Dvorkin SA, Rodriguez EP, Thompson PD. Vitamin D receptor agonist EB1089 is a potent regulator of prostatic “intracrine” metabolism. Prostate 2014; 74: 273–85.

20. Seo YK, Mirkheshti N, Song CS, Kim S, Dodds S, et al. SULT2B1b sulfotransferase: induction by vitamin D receptor and reduced expression in prostate cancer. *Mol Endocrinol* 2013; 27: 925–39.
21. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005.
22. Osborn JL, Schwartz GG, Smith DC, Bahnson R, Day R, et al. Phase II trial of oral 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) in hormone refractory prostate cancer. *Urol Oncol* 1995; 1: 195–8.
23. Muindi JR, Peng Y, Potter DM, Hershberger PA, Tauch JS, et al. Pharmacokinetics of high-dose oral calcitriol: results from a phase 1 trial of calcitriol and paclitaxel. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 648–59.
24. Beer TM, Munar M, Henner WD. A phase I trial of pulse calcitriol in patients with refractory malignancies: pulse dosing permits substantial dose escalation. *Cancer* 2001; 91: 2431–9.
25. Swami S, Krishnan AV, Peehl DM, Feldman D. Genistein potentiates the growth inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in DU145 human prostate cancer cells: role of the direct inhibition of CYP24 enzyme activity. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 241: 49–61.
26. Rao A, Woodruff RD, Wade WN, Kute TE, Cramer SD. Genistein and vitamin D synergistically inhibit human prostatic epithelial cell growth. *J Nutr* 2002; 132: 3191–4.
27. Gocek E, Marchwicka A, Bauraska H, Chrobak A, Marcinkowska E. Opposite regulation of vitamin D receptor by ATRA in AML cells susceptible and resistant to vitamin D-induced differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 132: 220–6.