

Sara Gandini

Responsabile di gruppo, Dipartimento di Oncologia Sperimentale,
Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

INTRODUZIONE

Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che il metabolita della vitamina D fisiologicamente attivo (1,25(OH)D o calcitriolo), il quale esercita la sua azione tramite il recettore della vitamina D (VDR), ha effetti antiproliferativi in vari tipi di cellule, si è scoperto che regola l'espressione dei geni correlati con la tumorigenesi, ed è un mediatore nell'inibizione della crescita cellulare, dell'adesione, della migrazione cellulare, delle metastasi e dell'angiogenesi. Inoltre, numerosi studi epidemiologici hanno mostrato un'associazione inversa con l'incidenza di alcuni tumori e l'incremento di 25-idrossicolecalciferolo (25(OH)D). Tuttavia, gli studi osservazionali sono inficiati dal rischio di causalità inversa, mentre gli studi interventistici non hanno confermato tali associazioni. Discrepanze con le sperimentazioni cliniche randomizzate (RCT) suggeriscono che un basso 25(OH)D potrebbe essere semplicemente un indicatore di un peggioramento della salute. I processi infiammatori coinvolti nell'evento patologico e il decorso clinico ridurrebbero il 25(OH)D, il che spiegherebbe perché un basso livello di vitamina D (misurato attraverso il 25OHD) viene rilevato in un vasto gruppo di disturbi.

Risultati più convincenti sono stati ottenuti relativamente alla mortalità: infatti, la dimostrazione proviene non solo da studi basati sull'osservazione ma anche da sperimentazioni cliniche. Una meta-analisi di studi osservazionali ha mostrato una relazione non lineare del rischio complessivo di mortalità e il 25(OH)D in circolo, con concentrazioni ottimali intorno a 30-35 ng/ml. Una meta-analisi di sperimentazioni cliniche randomizzate in soggetti sani ha mostrato che dosi ordinarie di integratori di vitamina D sono associate a una significativa diminuzione della mortalità complessiva per l'integrazione di vitamina D₃, mentre non è stata rilevata nessuna associazione con la vitamina D₂.

Studi recenti suggeriscono di indagare il legame tra vitamina D, sopravvivenza al cancro

e mortalità, individuando in questo tema una delle aree di ricerca più promettenti.

STUDI BASATI SULL'OSSERVAZIONE

Una meta-analisi internazionale di studi di coorte¹ ha dimostrato che le persone con un elevato 25(OH)D di base avevano un rischio di morte per cancro significativamente minore. Le stime di rischio sono state: rischio relativo riassuntivo (SRR) = 0,91 (intervallo di confidenza al 95% (IC 95%): 0,85-0,98) e 0,69 (IC 95%: 0,61-0,78) per le coorti di prevenzione primaria (partecipanti non selezionati sulla base di patologia cronica preesistente) e per le coorti di prevenzione secondaria (condizioni di base preesistenti), rispettivamente, tenendo conto anche degli altri fattori di rischio potenziali. Le analisi di sottogruppo hanno indicato che le associazioni inverse di 25(OH)D con la mortalità specifica per cancro erano notevolmente più forti nelle popolazioni con un ridotto uso di integratori di vitamina D (< 10%).

In una meta-analisi di dati individuali appartenenti a 8 studi di coorte è stato osservato un aumento della mortalità per i soggetti con concentrazioni di 25(OH)D < 40 nmol/L. La prevalenza delle concentrazioni di 25(OH)D < 40 nmol/L è stata valutata intorno al 20%. Non è stata dimostrata una chiara relazione tra 25(OH)D e la mortalità per cancro², tuttavia in una precedente analisi aggregata è stata osservata una significativa associazione con la mortalità per cancro tra i soggetti con un'anamnesi di cancro (tasso di rischio = 1,70 (IC 95%: 1,00-2,88))³.

Un'analisi aggregata mendeliana della Biobanca del Regno Unito ha valutato se le concentrazioni di 25(OH)D predeterminate geneticamente siano associate alla mortalità per cancro riassumendo i dati di 438.870 soggetti e di 6.998 decessi specifici per cancro. I risultati hanno mostrato che basse concentrazioni plasmatiche di 25(OH)D non erano associate alla mortalità per cancro⁴.

Risultati più promettenti, che suggerivano un'associazione inversa del 25(OH)D con

Corrispondenza

SARA GANDINI

sara.gandini@ieo.it

VITAMIN D - UpDates

2019;2(4):112-116

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2019-08>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

TABELLA I.
Recenti meta-analisi su 25(OH)D e sopravvivenza/mortalità per cancro.

	Sedi tumorali	Primo autore, anno di pubblicazione	N. studi	N. soggetti	Endpoint	Valutazione di rischio in sintesi (IC 95%)	Contrasti
Meta-analisi	Pancreas	Zhang, 2017	8	2166	Mortalità	0,81 (0,68-0,96)	Alta rispetto a bassa
	Seno	Hu, 2018	6	5984	Sopravvivenza complessiva	0,67 (0,56-0,79)	Massima rispetto a minima
	Polmone	Huang, 2017	8	2166	Sopravvivenza complessiva	0,80 (0,59-1,08)	Alta rispetto a bassa
		Feng, 2017	4	17919	Mortalità	0,76 (0,61-0,94)	Alta rispetto a bassa
			5		Sopravvivenza complessiva	1,01 (0,88-1,16)	Alta rispetto a bassa
	Prostata	Song, 2018	7	7808	Sopravvivenza complessiva	0,91 (0,87-0,97)	20 nmol/L aumento
	Colon retto	Maalmi, 2018	11	7718	Sopravvivenza complessiva	0,67 (0,57-0,78)	Massima rispetto a minima
	Ematologico	Wang, 2015	7	2643	Sopravvivenza complessiva	0,54 (0,45-0,65)	Normale rispetto a bassa
	Qualsiasi	Chowdhury, 2014	17	120735	Mortalità	0,80 (0,70-0,91)	Alta rispetto a bassa
	Analisi aggregata	Qualsiasi	Ong, 2018*		6998	Mortalità	0,97 (0,84-1,11)
		Gaksch, 2017	8	26916	Mortalità	0,79 (0,60-1,04)	> 100 rispetto a 75-99 nmol/L
		Schöttker, 2014	8	26018	Mortalità	0,60 (0,35-1,00)	Quintili superiori rispetto a inferiori

* Randomizzazione mendeliana.

la mortalità per cancro, sono stati riscontrati con meta-analisi che indagavano in particolare alcune specifiche sedi tumorali: pancreas, seno, polmone, prostata, colon retto ed ematologico (Tab. I). Alcuni studi di coorte singoli hanno anche rilevato un rischio di mortalità per cancro significativamente minore per i pazienti con bassi livelli di 25(OH)D affetti da un tumore del tratto aerodigestivo superiore e per i tumori gastrici (Tab. II).

Dato che l'esposizione al sole è un fattore di rischio riconosciuto per il melanoma, il consiglio comunemente dato ai pazienti di melanoma dopo la diagnosi è di ridurre la loro esposizione al sole, ma ciò potrebbe ulteriormente aggravare la loro insufficienza di

vitamina D. Inoltre, in una coorte potenziale di 1.171 pazienti di melanoma la variazione di 25(OH)D rispetto allo standard di base è risultata associata al rischio di recidiva: un aumento del rischio è stato rilevato con una riduzione o un aumento nel 25(OH)D⁵. I pazienti che non avevano cambiato le loro abitudini e avevano trascorso vacanze al sole dopo la diagnosi di melanoma corrispondono probabilmente alla categoria di riferimento con nessun cambiamento nel 25(OH)D, dello studio di Saiag et al.⁵. In una coorte di 691 pazienti di melanoma abbiamo rilevato che il rischio di ricomparsa del melanoma era significativamente minore nei pazienti che trascorrevano vacanze al sole dopo la diagnosi di melanoma⁶, aven-

do cura di non esporsi nelle ore calde. Inoltre, si è rilevato che vacanze al sole prima della diagnosi di melanoma erano significativamente associate a un minore spessore di Breslow, il principale fattore prognostico del melanoma. Più settimane di vacanze al sole erano anche significativamente e inversamente correlate con lo spessore, in modo dipendente dalla durata dell'esposizione⁶. Una vasta coorte di 1.042 pazienti di melanoma, dopo un tempo medio di follow-up pari a 7 anni, ha mostrato che la vitamina D bassa era significativamente associata ai peggiori fattori prognostici del melanoma (elevato spessore del tumore, tumore ulcerato e melanoma in stadio avanzato). Le stime di rischio provenienti dai modelli multiva-

TABELLA II.
Studi di coorte su 25(OH)D e sopravvivenza/mortalità per cancro in base alle sedi tumorali

Sede tumorale	Primo autore, PY	Paese	N. di soggetti	Valutazione di rischio (IC 95%)	Contrasti*
Melanoma	Fang, 2016			0,71 (0,55-0,93)	> 20 rispetto a < 20
Tratto aerodigestivo superiore	Gugatschka, 2011	Austria	88	0,89 (0,83-0,97)	> 10 rispetto a < 10
Gastrico	Ren, 2012 (NHANES)	Cina	197	0,59 (0,37-0,91)	> 50 rispetto a < 50
Testa e collo	Meyer, 2011	Canada	522	0,85 (0,57-1,28)	> 78 rispetto a < 48

PY: anno di pubblicazione; * ng/mL.

TABELLA III.

Sperimentazione clinica randomizzata (CRT) sulla vitamina D e sulla sopravvivenza/mortalità per cancro

Struttura dello studio	Sede tumorale	Primo autore, PY	Bracci	N. sperimentazioni	Endpoint	N. di decessi	HR (IC 95%)
RTC	Seno	Chlebowski, 2008	Vitamina D + calcio Placebo	1	Mortalità	46	0,99 (0,55-1,76)
Meta-analisi di RCT	Prostata	Shahvazi, 2019	Vitamina D rispetto a controllo	3	Sopravvivenza	477	1,05 (0,81-1,36)
RTC	Qualsiasi	Trivedi, 2003	Vitamina D Placebo	1	Mortalità	63	0,86 (0,61-1,20)
RTC	Qualsiasi	Wactawski-Wende, 2006; Brunner, 2011	Vitamina D + calcio Placebo	1	Mortalità	744	0,90 (0,77-1,05)
RTC	Qualsiasi	Avenell, 2011 (UFFICIALE)	Vitamina D Calcio Vitamina D + calcio Placebo	1	Mortalità	329	0,85 (0,68-1,06)
Meta-analisi di RCT	Qualsiasi	Keum, 2019	Vitamina D rispetto a controllo	5	Mortalità	1591	0,87 (0,79-0,96)

PY: anno di pubblicazione.

riabili hanno confermato un rischio significativamente ridotto di recidiva, un aumento della sopravvivenza complessiva e di quella relativa al melanoma per valori crescenti di 25(OH)D⁷, tenendo conto dei marcatori di infiammazione.

SPERIMENTAZIONI CLINICHE RANDOMIZZATE

Alcuni RCT hanno indagato l'effetto dell'integrazione di vitamina D sulla mortalità per cancro e sulla sopravvivenza nei pazienti oncologici (Tab. III).

La collaborazione Cochran nel 2014 ha esaminato 18 sperimentazioni cliniche e ha dimostrato che la vitamina D₃ (colecalciferolo), somministrata da sola (senza calcio), è associata a una diminuzione della mortalità per cancro e della mortalità per qualsiasi causa, anche se sono state delineate delle limitazioni dovute alla bassa potenza statistica e al rischio di bassa aderenza al trattamento⁸.

Una sperimentazione a livello nazionale, randomizzata, controllata tramite placebo (VITAL), con vitamina D₃ a un dosaggio di 2.000 IU/die, condotta su 25.871 partecipanti, non ha mostrato nel complesso nessun risultato su tutti i principali endpoint,

come l'incidenza tumorale. Tuttavia, quando i primi 1-2 anni di follow-up sono stati esclusi per prendere in considerazione l'effetto latenza, è stata stimata una significativa diminuzione del rischio di morte per cancro nel braccio con vitamina D; rapporto di rischio (HR) = 0,75 (IC 95%: 0,59-0,96)⁹.

Una sperimentazione randomizzata in doppio cieco su 155 pazienti con cancro al polmone, che hanno ricevuto integrazioni di vitamina D (1,200 IU/die) per 1 anno dopo l'intervento chirurgico o un placebo, non ha rilevato risultati nel complesso. Tuttavia, selezionando pazienti con adenocarcinoma in fase iniziale con basso 25(OH)D, l'integrazione di vitamina D si è dimostrata significativamente associata a ridotto rischio del 63% (HR = 0,37; IC 95%: 0,15-0,95)¹⁰.

Una sperimentazione clinica randomizzata su 417 pazienti con cancro del tratto digestivo ha valutato l'effetto della vitamina D (2.000 IU/g), rispetto al placebo, sulla sopravvivenza senza recidiva (sperimentazione AMATERASU). Nel complesso non è stato rilevato nessun effetto, tuttavia nei pazienti con livelli sierici basali di 25(OH)D medi (tra 20 e 40 ng/mL), si è osservato che l'integrazione è associata ad una signifi-

cativa diminuzione del rischio di recidiva (HR = 0,46; IC 95%, 0,24-0,86). Nessuna associazione è stata rilevata per i pazienti con 25(OH)D al di sotto di 20 ng/mL. La dose di vitamina D potrebbe essere stata insufficiente per aumentare i livelli di vitamina D in quel sottogruppo¹¹.

Lo studio SUNSHINE, una sperimentazione clinica randomizzata di fase 2 su 139 pazienti avanzati/metastatici con tumore del colon retto, ha valutato l'efficacia di un alto dosaggio di vitamina D₃ rispetto al dosaggio standard (+ chemioterapia standard): 8.000 IU/g per 14 giorni, in seguito 4.000 IU/die rispetto a 400 IU/g durante tutti i cicli. L'analisi multivariabile ha evidenziato un rischio di recidiva significativamente ridotto: HR = 0,64 (IC 95%: 0-0,90). L'effetto di un elevato dosaggio di vitamina D₃ sulla sopravvivenza senza progressione è apparso maggiore tra i pazienti con un IMC (indice di massa corporea) più basso, più sedi metastatiche e tumori KRAS di tipo normale (p = 0,04, p = 0,02 e p = 0,04 rispettivamente per l'interazione). Inoltre, la vitamina D era associata a una minore frequenza di episodi diarroici di grado 3 o superiore¹².

Nel 2019 una meta-analisi ha riassunto 5

sperimentazioni cliniche e ha incluso 1.591 decessi per cancro. I livelli di 25OHD raggiunti erano tra 54 e 135 nmol/l nel gruppo di intervento; la stima riassuntiva di rischio indicava una significativa riduzione del rischio di morte per cancro: SRR = 0,87 (IC 95%: 0,79-0,96), senza eterogeneità tra studi. Stranamente, l'effetto era in larga parte attribuibile a interventi con dosaggio giornaliero (in contrapposizione a un infrequente dosaggio in bolo). Non è stata osservata nessuna eterogeneità statisticamente significativa riguardo ai livelli raggiunti di 25(OH)D in circolo¹³.

DISCUSSIONE

I risultati degli studi osservazionali costituiscono prove indicative della relazione tra vitamina D e sopravvivenza/mortalità al cancro, ma sono insufficienti per stabilire una causalità. I principali risultati delle RCT non hanno dimostrato, nel complesso, alcun effetto sulla mortalità/sopravvivenza al cancro, tuttavia le analisi di sottogruppo sono indicative e robuste a sufficienza per considerare che i RCT potrebbero non aver affrontato correttamente la questione. Sono state mosse diverse critiche relativamente alla validità delle conclusioni. Innanzitutto, i RCT includevano partecipanti allo studio senza riguardo al loro livello di 25(OH)D e potrebbero quindi aver mancato di individuare significativi effetti trattamenti in soggetti con carenza di vitamina D. Le dosi usate nella maggior parte delle sperimentazioni erano dosi ordinarie di integratori di vitamina D per quanto riguarda la prevenzione delle fratture, e non conosciamo la dose esatta che potrebbe essere efficace per la mortalità/sopravvivenza al cancro.

Un caso particolare è quello dei pazienti di melanoma. Dato che l'esposizione ai raggi ultravioletti è un fattore di rischio riconosciuto per il melanoma, un consiglio comune dopo la diagnosi di melanoma è di interrompere l'esposizione al sole. Pertanto, nel Regno Unito le linee guida per il melanoma raccomandano di controllare i livelli di vitamina D in tutti i pazienti di melanoma al momento della diagnosi e di proporre un'integrazione se necessario. Tuttavia, vi sono alcune perplessità riguardo al fatto che l'integrazione di vitamina D per via orale potrebbe non essere efficace quanto un'esposizione al sole limitata e controllata; in questo campo sono necessari ulteriori studi.

I soggetti obesi sono solitamente carenti di vitamina D a causa dell'"intrappolamento" del composto precursore della vitamina D, il colecalciferolo, nel tessuto adiposo. Oltre a ciò, l'obesità è associata in modo inverso all'attività fisica, la quale è associata in modo positivo al 25(OH)D nelle persone con IMC normale o in sovrappeso, ma non nelle persone con IMC obeso. L'associazione tra attività fisica e stato della vitamina D è stata spesso attribuita all'attività fisica come surrogato dell'esposizione al sole; tuttavia, nei pochi studi in cui entrambe le stime tenevano conto dell'esposizione al sole, la relazione attività fisica-vitamina D persisteva¹⁴. Si è anche ipotizzato che la capacità immunomodulante della vitamina D potrebbe fornire indicazioni per un'innovativa applicazione nei pazienti oncologici che ricevono un'immunoterapia, per rinforzare la risposta anti-tumorale e per prevenire e/o limitare l'insorgenza di eventi avversi sul piano immunitario¹⁵.

Le risultanze delle RTC non consentono risposte definitive, ma fanno sorgere l'ipotesi che la terapia di combinazione sia necessaria per la sopravvivenza/mortalità dei pazienti oncologici. Nuovi RCT dovrebbero essere organizzati tenendo conto di questi aspetti, poiché abbiamo bisogno di maggiori informazioni sulle dosi di integrazione di vitamina D relativamente a ciascuna sede tumorale e a ciascuno stadio, e abbiamo bisogno di valutare i benefici nei pazienti con uno stato di bassa vitamina D alla diagnosi. Nuovi studi dovrebbero prendere in considerazione anche l'IMC e avere un buon follow-up di tutti i partecipanti, al fine di ridurre la bassa aderenza al trattamento o la perdita di informazioni al follow-up e inoltre di valutare l'effetto della vitamina D sulla tossicità della terapia oncologica.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi

Bibliografia

- Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. *Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomized intervention studies*. *BMJ* 2014;348:g1903. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1903>
- Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. *Vitamin D and mortality: Individual partic-*

ipant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 2017;12:e0170791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791>.

- Schöttker B, Jorde R, Peasey A, et al. *Consortium on health and ageing: network of cohorts in Europe and the United States. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States*. *BMJ* 2014;348:g3656. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3656>.
- Ong J.S, Gharakhani P, An J, et al. *Vitamin D and overall cancer risk and cancer mortality: a Mendelian randomization study*. *Hum Mol Genet* 2018;27:4315-22. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy307>.
- Saiag P, Aegerter P, Vitoux D, et al. *Prognostic value of 25-hydroxyvitamin d3 levels at diagnosis and during follow-up in melanoma patients*. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv264. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv264>.
- Gandini S, De Vries E, Tosti G, et al. *Sunny holidays before and after melanoma diagnosis are respectively associated with lower Breslow thickness and lower relapse rates in Italy*. *PLoS One* 2013;8:e78820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078820>.
- Fang S, Sui D, Wang Y, et al. *Association of vitamin D levels with outcome in patients with melanoma after adjustment for c-reactive protein*. *J Clin Oncol* 2016;34:1741-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.1357>
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. *Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD007470. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub2>.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al.; VITAL Research Group. *Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease*. *N Engl J Med* 2019;380:33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>.
- Akiba T, Morikawa T, Odaka M, et al. *Vitamin D supplementation and survival of patients with non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Clin Cancer Res* 2018;24:4089-97. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0483>.
- Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, et al. *Effect of vitamin D supplementa-*

- tion on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers: the AMATERASU randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1361-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2210>.
- ¹² Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D3 supplementation on progression-free survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer: the SUNSHINE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1370-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2402>.
- ¹³ Keum N, Lee DH, Greenwood DC, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019;30:733-743. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz059>.
- ¹⁴ Brock K, Huang WY, Fraser DR, et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:462-6. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.091>.
- ¹⁵ Stucci LS, D'Oronzo S, Tucci M, et al.; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Vitamin D in melanoma: controversies and potential role in combination with immune check-point inhibitors. *Cancer Treat* 2018;69:21-28. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.05.016>.