

Il ruolo della vitamina D in oncologia: a che punto siamo?

VITAMIN D

UpDates

2021;4(2):34-36

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-4>

Michele Milella

Sezione di Oncologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona – Scuola di Medicina e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona

INTRODUZIONE

Studi preclinici in modelli *in vitro* e *in vivo* dimostrano che la vitamina D (vitD) è in grado di inibire la trasformazione e progressione neoplastica, attraverso l'induzione della differenziazione cellulare, l'inibizione della proliferazione del clone neoplastico e molteplici altre attività biologiche di tipo anti-infiammatorio, immunomodulante, pro-apoptotico e anti-angiogenico.

Da un punto di vista clinico, i livelli circolanti di vitD e dei suoi metaboliti attivi sono stati collegati a una maggiore sopravvivenza dei pazienti oncologici e numerosi studi randomizzati sono stati condotti, sebbene con risultati contrastanti, sul possibile impatto della supplementazione di vitD sull'incidenza, sulla mortalità e sulla sopravvivenza per cancro nell'uomo.

Questa breve revisione della letteratura si propone l'obiettivo di fare il punto sui più recenti dati preclinici e clinici e sul possibile ruolo della vitD in ambito oncologico.

MECCANISMI BIOLOGICI D'AZIONE

La vitD, prodotta per conversione del 7-deidro-colesterolo a opera delle radiazioni UV a livello cutaneo, è il precursore del potente ormone multifunzionale calcitriolo [1,25-diidrossi-vitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃)], prodotto per di-idrossilazione a livello epatico e renale a opera del citocromo P450¹⁻⁴. Attraverso il legame con il suo recettore (VDR), il calcitriolo regola, direttamente o indirettamente, il 3-5% del genoma umano.

Un primo livello di interazione tra la vitD e la trasformazione e progressione neoplastica fa riferimento alla capacità biosintetica locale da parte dell'enzima CYP27B1, la cui espressione è ridotta in alcuni tumori in maniera dipendente dallo stadio e dal grado di differenziazione; in questo contesto, anche le variazioni nell'espressione del VDR a livello intra-tumorale possono influenzare l'aggressività biologica della neoplasia, modulando l'azione autocrina, paracrina e intracrina della vitD¹⁻⁴.

La potenziale azione anti-tumorale della vitD si esplica attraverso meccanismi prevalentemente genomici, ma anche attraverso dei meccanismi non genomici, che coinvolgono, ad esempio, il VDR e la *endoplasmic reticulum stress protein 57* (ERP57; 5). Le azioni genomiche della vitD coinvolgono la modulazione di una vasta serie di mediatori, che regolano *pathways* di proliferazione, apoptosi, e differenziazione delle cellule tumorali. Ad esempio, nelle tre neoplasie con maggior evidenza, anche clinica, di potenziale sensibilità agli effetti anti-neoplastici di vitD/VDR (carcinoma mammario, prostatico e coloretale), tale azione si esplica attraverso la modulazione dei *pathways* proliferativi regolati da estrogeni, androgeni e dal sistema WNT/ β -catenin, rispettivamente sia a livello di popolazioni cellulari tumorali parzialmente differenziate, che di popolazioni neoplastiche staminali (CSC). Inoltre, la segnalazione attraverso l'asse vitD/VDR può influenzare in senso anti-tumorale l'interazione tra le cellule tumorali e il microambiente circostante (*tumor microenvironment*, TME); tale azione si esplica attraverso la modulazione della capacità invasiva e metastatica, l'inibizione dei *pathways* pro-infiammatori e pro-angiogenetici¹⁻⁴. Tra i meccanismi molecolari implicati nella regolazione delle attività anti-tumorali della vitD si può ipotizzare un ruolo bi-direzionale di un ampio pannello di micro-RNA (miRNA), che da un lato sono regolati dal sistema vitD/VDR, mediandone a valle gli effetti anti-tumorali, e dall'altro possono regolare l'espressione di VDR e CYP24A1, modulando la sensibilità delle cellule tumorali all'azione di vitD¹⁻⁴.

Nella maggior parte, sebbene non in tutti gli studi in modelli animali, la supplementazione dietetica di vitD e/o la somministrazione di calcitriolo e di suoi analoghi ritarda la trasformazione e inibisce la progressione neoplastica; tali modelli includono quelli di progressione di lesioni pre-neoplastiche, xenotrapianti di tumori umani, modelli di cancerogenesi spon-

Corrispondenza

Michele Milella

michele.milella@univr.it

Conflitto di interessi

Michele Milella dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Milella M. Il ruolo della vitamina D in oncologia: a che punto siamo? *Vitamin D – Updates* 2021;4(2):34-36. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-4>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

tanea o indotta dall'alimentazione, modelli di cancerogenesi chimica o indotta da cancerogeni noti e modelli transgenici di sviluppo tumorale ¹⁴.

EVIDENZE CLINICHE

Sebbene le evidenze dagli studi epidemiologici e dagli studi clinici randomizzati non abbiano documentato in maniera conclusiva un impatto clinicamente rilevante dei livelli di vitD sugli esiti oncologici più significativi, i dati a oggi disponibili indicano complessivamente un effetto maggiore sulla mortalità per cancro piuttosto che sulla sua incidenza, suggerendo un possibile effetto biologico sui meccanismi di progressione/promozione piuttosto che su quelli di trasformazione/iniziazione neoplastica. Tali evidenze (brevemente ricapitolate di seguito) collocherebbero gli interventi basati sulla supplementazione dietetica o sulla somministrazione farmacologica di vitD, calcitriolo e molecole correlate nell'ambito concettuale della chemioprevenzione.

Impatto sull'incidenza di tumori

In tre recenti revisioni sistematiche della letteratura con metanalisi dei dati cumulati ⁶⁻⁸ (Tab. I) il rischio relativo (RR) di sviluppare una patologia neoplastica maligna, nel gruppo sottoposto a intervento con supplementazione con vitD, varia dallo 0,98 allo 1,03, senza una significativa eterogeneità; tali dati, come del resto i risultati dei tre singoli studi più importanti (RECORD, ViDA e VITAL ⁹⁻¹¹), non suppor-

tano un'associazione significativa tra una supplementazione di vitD e l'incidenza del cancro. In generale, negli studi analizzati, non vi è evidenza di un effetto differenziale in particolari sottogruppi.

Impatto sulla mortalità per tumore

Sebbene nei singoli studi non sempre la riduzione della mortalità per cancro abbia raggiunto la significatività statistica, in tre dei quattro studi principali ^{9,11,12} vi è una sorprendente uniformità nella stima della riduzione del rischio di morte per cancro, che varia dal 14 al 18%, con l'eccezione dello studio ViDA ¹⁰, nel quale tale riduzione è minima (7%). Conseguentemente, le quattro metanalisi disponibili ^{6-8,13} documentano un RR di mortalità per cancro variabile dallo 0,85 allo 0,88, in favore dell'intervento basato sulla supplementazione di vitD, senza una significativa eterogeneità, che raggiunge la significatività statistica in 3 studi di metanalisi (Tab. I) ^{6,7,13}. Alcune analisi di sottogruppo indicano una maggiore probabilità di vantaggio in termini di riduzione di mortalità, per gli studi che hanno incluso soggetti di entrambi i sessi e senza storia precedente di cancro, per gli studi che hanno utilizzato una somministrazione quotidiana di vitD e per gli studi con dosi di vitD relativamente basse e che hanno raggiunto livelli di 25(OH)D circolanti < 100 nmol/L ⁶⁻⁸. Un'ulteriore analisi di sottogruppo suggerisce che la riduzione della mortalità per cancro è ristretta agli interventi che utilizzano vitD₃, ma non è evidente per gli interventi che utilizzano vitD₂ ¹³.

INTERPRETAZIONE DEI DATI DISPONIBILI E LINEE DI SVILUPPO FUTURE

Le evidenze cliniche precedentemente citate suggeriscono, come già accennato, un effetto prevalente della vitD sui meccanismi di progressione/promozione, piuttosto che su quelli di trasformazione/iniziazione neoplastica. In questo senso vanno anche i risultati di una sottoanalisi dello studio VITAL, che indicano una riduzione significativa nell'incidenza di cancri avanzati (metastatici o fatali, hazard ratio – HR – 0,83, 95% CI 0,69-0,99, P = 0,04) nel gruppo trattato con vitD, particolarmente nel sottogruppo di soggetti con *body mass index* normale (P per l'interazione = 0,03) ¹⁴. In linea con questi risultati, il primo studio randomizzato, condotto in pazienti con neoplasia coloretta- le avanzata in trattamento chemioterapico, ha rilevato un *trend* in favore delle alte dosi di vitD₃ rispetto alle dosi standard, con un vantaggio di circa 2 mesi nella mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS; 13 vs 11 mesi, *log-rank* P = 0,07) e un HR in analisi multivariata di 0,64 (1-sided 95% CI, 0-0,90; P = 0,02) ¹⁵.

Va, infine, ricordato l'impatto tutt'altro che trascurabile della supplementazione di vitD nel contesto della prevenzione delle complicanze scheletriche e della palliazione dei sintomi in fasi avanzate di malattia ^{16,17}. Nonostante l'interesse e il notevole numero di studi sia preclinici che clinici sinora riportati, lacune importanti rimangono nelle conoscenze relative al potenziale effetto della vitD nel ridurre la progressione tumorale e

Tabella I. Principali metanalisi condotte sull'impatto di vitD sull'incidenza e mortalità per cancro negli anni recenti.

Incidenza									
Autore	N. trial	N. pazienti	Casi (vitD)	Casi (cont)	RR	95% IC	P	Eterogeneità	Ref
Zhang et al.	10	81.362	3716 (9,16%)	3799 (9,26%)	0,99	0,94-1,03	0,532	No	6
Keum et al.	10	-	6.537		0,98	0,93-1,03	0,420	No	7
Goulão et al.	24	18.440	540 (5,66%)	521 (5,85%)	1,03	0,91-1,15	n.s.	No	8
Mortalità									
Autore	N. trial	N. pazienti	Casi (vitD)	Casi (cont)	RR/HR	95% IC	P	Eterogeneità	Ref
Zhang et al.	7	77.653	821 (2,11%)	942 (2,43%)	0,87	0,79-0,95	0,003	No	6
Keum et al.	5	-	1,591		0,87	0,79-0,96	0,005	No	7
Goulão et al.	7	11.202	150 (2,67%)	170 (3,04%)	0,88	0,70-1,09	n.s.	No	8
Zhang et al.	5	39.197	397 (2,02%)	468 (2,39%)	0,85	0,74-0,97	0,01	No	13

la mortalità per cancro¹⁸. Da un punto di vista preclinico la letteratura recente dimostra un ruolo importante di vitD nel revertire fenomeni di *multidrug resistance*, attraverso l'interferenza con i meccanismi di transizione epitelio-mesenchimale (EMT), che supportano la resistenza farmacologica e favoriscono la diffusione metastatica, e attraverso la modulazione di specifici miRNA legati alla progressione neoplastica¹⁹, suggerendone quindi l'uso in contesti di malattia avanzata e in combinazione con altre strategie terapeutiche. Da un punto di vista clinico, tuttavia, ulteriori studi sono necessari non solo per confermare l'effetto di riduzione della mortalità per cancro, ma soprattutto per chiarire il potenziale ruolo di vitD in tumori di specifici distretti anatomici, le possibili interazioni con specifiche alterazioni genetiche tumorali *driver*, la possibile modulazione degli effetti protettivi in specifici contesti genetici individuali (ad esempio polimorfismi di VDR)¹⁸, al fine di ricondurre l'utilizzo terapeutico o preventivo di vitD a un contesto di Oncologia di precisione.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14:342-357. <https://doi.org/10.1038/nrc3691>
- 2 Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21:319-329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- 3 Campbell MJ, Trump DL. Vitamin D receptor signaling and cancer. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2017;46:1009-1038. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.007>
- 4 El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D signaling in inflammation and cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Molecules* 2020;25:3219. <https://doi.org/10.3390/molecules25143219>
- 5 Sequeira VB, Rybchyn MS, Tongkao-Onet W, et al. The role of the vitamin D receptor and ERp57 in photoprotection by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Endocrinol* 2012;26:574-582. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1161>
- 6 Zhang X, Niu W. Meta-analysis of randomized controlled trials on vitamin D supplement and cancer incidence and mortality. *Biosci Rep* 2019;39:BSR20190369. <https://doi.org/10.1042/BSR20190369>
- 7 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>
- 8 Goulão B, Stewart F, Ford JA, et al. Cancer and vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2018;107:652-663. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx047>
- 9 Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:614-622. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1309>
- 10 Scragg R, Khaw KT, Toop L, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation and cancer risk: a post hoc analysis of the vitamin D assessment randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e182178. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178>
- 11 Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>
- 12 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>
- 13 Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4673. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4673>
- 14 Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, et al. Effect of vitamin D₃ supplements on development of advanced cancer: a secondary analysis of the vital randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2025850. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25850>
- 15 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;321:1370-1379. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2402>
- 16 Helde-Frankling M, Höjjer J, Bergqvist J, et al. Vitamin D supplementation to palliative cancer patients shows positive effects on pain and infections-Results from a matched case-control study. *PLoS One* 2017;12:e0184208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184208>
- 17 Klasson C, Helde-Frankling M, Sandberg C, et al. Vitamin D and fatigue in palliative cancer: a cross-sectional study of sex difference in baseline data from the palliative D cohort. *J Palliat Med* 2021;24:433-437. <https://doi.org/10.1089/jpm.2020.0283>
- 18 Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, et al. Vitamin D and cancer risk and mortality: state of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev* 2017;39:28-48. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxx005>
- 19 Negri M, Gentile A, de Angelis C, et al. Vitamin D-induced molecular mechanisms to potentiate cancer therapy and to reverse drug-resistance in cancer cells. *Nutrients* 2020;12:1798. <https://doi.org/10.3390/nu12061798>