

# Vitamin D při léčbě nádorového onemocnění

## Vitamin D During Cancer Treatment

Tomáška M.<sup>1</sup>, Novotná Š.<sup>1</sup>, Klvačová L.<sup>1</sup>, Tůmová J.<sup>2</sup>, Janíková A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Oddělení klinické biochemie, FN Brno

### Souhrn

Nové poznatky o vitamínu D ukazují, že jeho aktivní forma reguluje nejen kalciofosfátový metabolismus, ale na lokální úrovni má také zřetelný účinek antimitotický a diferenciací. V nádorové tkáni může potlačovat proliferaci buněk, angiogenezi a metastazování. Nedostatečnou hladinu vitamínu D má 20–60 % pacientů již při zjištění nádoru. Deficit vitamínu D se podle mnoha autorů sdružuje s vyšší agresivitou nádoru a s kratším přežíváním nemocných. I když zatím chybí klinické studie, které by jednoznačně prokázaly příznivý vliv suplementace vitamínu D na celkový výsledek léčby nádorového onemocnění, máme už dnes jasná doporučení pro léčbu deficitu vitamínu D v organismu. Vzhledem k vysoké prevalenci nedostatku vitamínu D u onkologických pacientů a riziku jeho dalšího poklesu v průběhu protinádorové léčby je na místě zařadit stanovení hladiny 25-(OH)D a korekci deficitu ke standardním postupům v onkologii.

### Klíčová slova

nedostatek vitamínu D – 25-hydroxyvitamín D – karcinom – prognóza

### Summary

Recent knowledge on vitamin D has shown that its active form not only regulates calcium and phosphate metabolism but also has significant antimitotic and cell differentiation effects. It can inhibit proliferation, angiogenesis and metastatic potential in cancer tissue. Insufficient vitamin D plasma levels are found in 20–60% of cancer patients at diagnosis. By many authors, vitamin D deficiency is associated with higher aggressivity of tumor and shorter survival of patients. Even in the absence of clinical studies showing benefit of supplementation on outcome, clear recommendations are currently available for treatment of vitamin D deficiency. Owing to the high prevalence of vitamin D insufficiency in cancer patients and significant risks of its further decrease after antitumor therapy, it should become standard of care to examine 25-hydroxyvitamin D serum levels and correct vitamin D insufficiency in cancer patients.

### Key words

vitamin D deficiency – 25-hydroxyvitamin D – neoplasms – prognosis

Tato práce byla podpořena grantem specifického výzkumu MUNI/A/0723/2012.

This study was supported by the grant for specific research MUNI/A/0723/2012.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Miroslav Tomáška, CSc.  
Interní hematologická  
a onkologická klinika  
LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: mtomiska@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 11. 2014

Přijato/Accepted: 27. 1. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201599>

## Úvod

Vitamin D má v organismu širší význam než jen pro zdraví skeletu [1–3]. Ve vztahu k onkologii poznatky z posledních let ukazují, že nedostatek vitamínu D se sdružuje se zvýšeným rizikem vzniku kolorektálního nádoru a že nemocní s různými typy již diagnostikovaných nádorů mají při nedostatku vitamínu D vyšší riziko smrti na progresi nádoru. Přibývající klinické studie je třeba rozlišovat na ty, které zjišťují vztah mezi nedostatkem vitamínu D a vznikem nádorů, a na druhou skupinu prací, které analyzují vliv deficitu vitamínu D na mortalitu onemocnění.

Předkládaná práce pojednává o vlivu nedostatku vitamínu D na průběh již zjištěného nádorového onemocnění a pokouší se formulovat, jaký by dnes měl být přístup onkologa k diagnostice a léčbě nedostatku vitamínu D u onkologického pacienta.

## Patofyziologie vitamínu D

Až 90 % vitamínu D získává organismus působením ultrafialového záření typu B na kůži, kde dochází ke konverzi 7-dehydrocholesterolu na cholekalciferol, vitamin  $D_3$ . Dietní zdroje vitamínu  $D_3$ , především tučné ryby, maso, vaječný žloutek a fortifikované mléko a margaríny, jsou omezené a za normálních okolností přispívají k udržení stavu vitamínu D v organismu jen malým dílem. Příjem vitamínu D ve stravě však má větší úlohu v podmínkách nedostatku slunečního záření a také v době onemocnění. Rostlinná strava obsahuje ergokalciferol, vitamin  $D_2$ , který má menší účinnost [4].

Vitamíny  $D_2$  i  $D_3$  jsou přeměňovány v játrech na intermediární metabolity, souhrnně označované jako 25-hydroxyvitamin D, zkráceně 25-(OH)D, který je primární cirkulující formou vitamínu D. Metabolit 25-(OH)D má dlouhý plazmatický poločas eliminace 2–3 týdny a jeho hladina v plazmě je poměrně stabilní. Dnes je považován za ukazatel dlouhodobého stavu vitamínu D v organismu [1].

Aktivní metabolit vitamínu D, kterým je 1,25-(OH) $_2$ D, vzniká další hydroxylací působením **enzymu 1-alfa-hydroxylázy**, který je kódován genem *CYP27B1*. V případě vitamínu  $D_3$ , cholekalciferolu, je tímto aktivním metabolitem kalcitriol

neboli 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ . Poločas rozpadu kalcitriolu je krátký (přibližně 15 hod) a nevyhovává o dlouhodobém stavu vitamínu D v organismu [4].

Aktivní metabolit vitamínu D je steroidní hormon, který je přirozeným ligandem jaderného steroidního receptoru vitamínu D (VDR). VDR a kalcitriol spolu tvoří endokrinní systém vitamínu D [5].

Po vazbě 1,25-(OH) $_2$ D na VDR vzniká heterodimer s receptorem kyseliny retinové (retinoid-X receptor), a proto lze očekávat interakce mezi receptorovými systémy pro vitamíny D a A s překrývajícím se mechanismem účinku [6]. Přitom diferenciální účinek vitamínu A ve formě all-trans retinové kyseliny (ATRA) je dnes již běžně využíván v léčbě akutní promyelocytární leukemie [7]. Vazbou 1,25-(OH) $_2$ D na VDR je regulována exprese přibližně 200 genů, z nichž některé významně ovlivňují buněčnou biologii, zejm. ve smyslu podpory diferenciace a útlumu proliferace buněk [6].

Pro homeostázu vápníku je podstatná **aktivace vitamínu D v ledvinách**. Pouze v ledvinách je však produkce 1,25-(OH) $_2$ D regulována parathormonem (směrem nahoru) a vápníkem (směrem dolů) a kromě toho je také zpětnovazebně tlumena samotným vznikajícím produktem, tedy hormonem 1,25-(OH) $_2$ D, po jeho vazbě na VDR.

Taková regulace však není přítomna v jiných tkáních, kde vznik 1,25-(OH) $_2$ D je dán přímou nabídkou substrátu, tedy 25-(OH)D. V extrarenálních tkáních jde o lokální **autokrinní a parakrinní efekt**, který může měnit rovnováhu signálů buněčného přežívání směrem k apoptóze a zástavě růstu. Podobný efekt byl také prokázán u mnoha typů nádorových buněk *in vitro*, i když jen ve vysokých nanomolárních koncentracích. Ačkoliv takové koncentrace nejsou dosahovány v plazmě, mohou být přítomny ve tkáních [8].

Aktivovaný VDR působí v jádře jako transkripční faktor a v nádorových buňkách má antimitotický efekt s inhibicí buněčného cyklu ve fázi G1. Tím vede k potlačení proliferace a současně k podpoře diferenciace buněk, k inhibici invaze tumoru, potlačení angiogeneze a metastazování.

Při progresi nádoru je však častým jevem **ztráta citlivosti k aktivní formě**

**vitamínu D**, buď ztrátou exprese VDR, nebo ztrátou postreceptorové signalizace aktivovaného VDR anebo nadměrnou expresí enzymu **24-hydroxylázy**, který odbourává aktivní formu vitamínu D [8]. Nadměrná exprese genu *CYP24A1*, který kóduje 24-hydroxylázu, byla popsána jako onkogen u nádoru prsu [5].

Kalcitriol má také **potenciál potlačit zánět**, který jinak přispívá k vývoji a progresi mnoha nádorů. Protizánětlivý účinek aktivní formy vitamínu D je zprostředkován jednak inhibicí aktivity NF $\kappa$ B a jednak také snížením exprese enzymu COX-2. Vlivem kalcitriolu je tak potlačena tvorba IL-6, angiogenního faktoru IL-8 a také prozánětlivých prostaglandinů. Tímto protizánětlivým účinkem může vitamin D přispívat k potlačení progresu nádoru [9].

## Stanovení deficitu vitamínu D

Ve vědeckém světě panuje všeobecný konsenzus, že hladina 25-(OH)D v séru či plazmě je nejlepším ukazatelem stavu vitamínu D v organismu. Je vysoce reprodukovatelná a stabilní, avšak její stanovení je závislé na použité metodě.

Většina dnes dostupných komerčních souprav je založena na principu chemiluminiscence. Plně automatizovaná metoda chemiluminiscence stanovuje koncentraci celkového (totálního) 25-(OH)D, tedy jak 25-(OH)D $_2$ , tak 25-(OH)D $_3$ . Druhá generace této metody má podstatně vyšší citlivost a je dnes nejvíce používaným způsobem stanovení hladin vitamínu D v krvi v klinické praxi [10].

Zlatým standardem je složitá metoda kapalinové chromatografie s detekcí hmotnostní spektrometrií, která stanovuje vitamíny  $D_2$  a  $D_3$  odděleně. Rutinní komerční metody se ve výsledcích mohou od této referenční metody lišit až o 20 %, zejm. pokud nejsou kalibrovány na mezinárodní standardy [5].

Optimální status vitamínu D může být posuzován podle parametrů homeostázy vápníku. **Nedostatečná hladina 25-(OH)D**, který je substrátem a zároveň prekurzorem 1,25-(OH) $_2$ D, má za následek pokles hladiny aktivního hormonu, snížení resorpce vápníku ve stěvě a naopak zvýšení hladiny parathormonu. Na základě měření střešní resorpce váp-

**Tab. 1. Interpretace hladin celkového 25-hydroxyvitaminu D [4,10].**

	Hladina celkového 25-(OH)D nmol/l
deficit	< 25
insuficience	25–50
normální rozmezí	50–200
optimální hladina	75–125
riziko toxicity	> 250

níku a stanovení sérových hladin parathormonu bylo možno za dolní hranici normálního rozmezí stanovit hladinu 25-(OH)D 50 nmol/l (20 ng/ml), nad níž již nedochází ke zpětnovazebnému nárůstu parathormonu v séru. Využití hladin parathormonu je v tomto případě založeno na podobném principu jako všeobecně přijaté využívání TSH pro hodnocení thyreoidálních funkcí, přičemž 25-(OH)D je prekurzorem aktivní látky, podobně jako je thyroxin prekurzorem aktivního trijodthyroninu [5].

Přestože v publikovaných zdrojích není úplná jednota v posuzování hranic nedostatku vitamínu D v organismu, je **deficit vitamínu D** podle většiny autorů definován hladinou 25-(OH)D nižší než 25 nmol/l, zatímco hodnoty 25–50 nmol/l odpovídají **insuficienci** tohoto vitamínu [11]. Někteří autoři používají pro deficit vitamínu D hranici 30 nmol/l, jak ji stanovil americký Institute of Medicine [12].

**Optimální stav vitamínu D** v organismu je však třeba posuzovat nejen podle renální produkce kalcitriolu a homeostázy vápníku, ale také s ohledem na extrarenální parakrinní tvorbu kalcitriolu v mnoha dalších tkáních. K udržení dostatečné renální produkce kalcitriolu dostačují pravděpodobně již hladiny nad 38 nmol/l, alespoň při normální funkci ledvin. Pro extrarenální účinky jsou však předpokládány jako optimální hladiny vyšší než 75–80 nmol/l [5]. Suplementace vitamínem D zvyšuje hladinu aktivního hormonu jen při hodnotách 25-(OH)D do 70 nmol/l, při vyšších hodnotách již k dalšímu zvýšení hladin kalcitriolu v plasmě nedochází [5]. Interpretaci hladin 25-(OH)D ukazuje tab. 1.

**Tab. 2. Faktory predikující dlouhodobě nízkou hladinu 25-(OH)D v séru [2,15].**

Nízká expozice slunečnímu záření (nedostatečný pobyt na slunci, oděv, ochranné krémy)
Místo trvalého pobytu (zeměpisná šířka nad 42 °, městská aglomerace, znečištěné ovzduší)
Nedostatečný příjem vitamínu D ve stravě (nízká konzumace ryb, masa, vajec, margarínu)
Tmavší barva pleti
Obezita
Vyšší věk (snížená citlivost kůže k účinku slunečního záření)

Sezónní variace hladin vitamínu D u onkologických pacientů jsou podle řady studií překvapivě malé. Mezi zimní a letní sezónou byl rozdíl mediánů hladin 25-(OH)D u nádorů plic pouze 7,5 nmol/l, u nádoru prsu u žen 9 nmol/l, u chronické lymfatické leukemie 12 nmol/l a u kolorektálního nádoru 19 nmol/l [13–16]. U nádoru prsu byla korelace s obezitou výraznější než vliv sezóny [14].

Přes všechny výhody posuzování hladin 25-(OH)D může být pro hodnocení dlouhodobého stavu vitamínu D v organismu tato informace významně doplněna podle parametrů dlouhodobého **příjmu vitamínu D. Predikované skóre stavu vitamínu D** u konkrétního pacienta bere do úvahy všechny známé faktory, zejm. vliv slunečního záření a dlouhodobý dietní příjem, což může vést k lepšímu odhadu dlouhodobého stavu vitamínu D v organismu než samotná hladina 25-(OH)D [17].

Některé práce proto k posouzení dlouhodobého stavu používají kombinaci jednorázové hladiny 25-(OH)D a zhodnocení faktorů rizika nízkého stavu vitamínu D (tab. 2).

**Vliv nedostatku vitamínu D na vznik nádorů**

Metaanalýzy epidemiologických studií vcelku konzistentně ukazují, že nedostatek vitamínu D je sdružen s vyšším výskytem kolorektálního nádoru [18]. Nejvyšší riziko bylo zjišťováno u jedinců s hladinami 25-(OH)D nižšími než 50 nmol/l. Recentní studie používající metodu mo-

delování kauzality podporuje příčinný vztah mezi nízkou hladinou 25-(OH)D a vyšším rizikem vzniku kolorektálního nádoru [19].

U ostatních typů nádorů jsou však výsledky studií nepřesvědčivé. Naopak se nepotvrdilo riziko vyšší incidence nádoru pankreatu při vysoké hladině 25-(OH)D ani při suplementaci vitamínu D, jak ukázala recentní metaanalýza hodnotící devět klinických studií [20].

Suplementace vitamínem D v relativně nízkých dávkách denní potřeby nesnížila incidenci nádorů podle dosud provedených studií, což znamená, že se nepodařilo prokázat kauzalitu a v současné době nemůže být suplementace doporučována v primární ani sekundární prevenci nádorů [5].

Vliv vitamínu D se pravděpodobně neuplatňuje ve fázi iniciace nádoru, ale významně zasahuje až do fáze růstu tumoru [17].

### Prevalence nedostatku vitamínu D při nádorovém onemocnění

Klinické studie testující výskyt nedostatku vitamínu D u nově zjištěného nádorového onemocnění nezřídka hodnotí hladiny 25-(OH)D odebrané až po zahájení léčby, někdy až do 90 dnů po stanovení diagnózy.

Podle recentní analýzy australských autorů, která zhodnotila 36 klinických studií z posledních 12 let, je prevalence nedostatečné hladiny 25-(OH)D (< 50 nmol/l) u různých typů a pokročilosti nádorů udávána v rozmezí 20–60 % nemocných [11]. Vyšší prevalence byla v rámci tohoto rozmezí zjišťována u hematologických malignit, u nemocných

s pokročilejší chorobou a u již dříve léčených. Naše vlastní práce u nově diagnostikovaných pacientů s non-hodgkinským lymfomem (n = 206) ukazuje prevalenci hladiny 25-(OH)D < 50 nmol/l bez ohledu na vliv sezóny u 58,7 % případů (nepublikovaná data). Podle jiných autorů měli nemocní s nádory hlavy a krku prevalenci snížené hladiny 25-(OH)D před léčbou 65 % [21].

Při srovnání se zdravou populací nebyl výskyt nedostatku vitamínu D u nemocných s nově diagnostikovanou akutní myeloblastickou leukémií významně odlišný [22].

### Vliv nedostatku vitamínu D na průběh nádorového onemocnění

V posledním desetiletí přibývá dokladů o vlivu nedostatku vitamínu D na celkový výsledek léčby nádorového onemocnění.

Studie norských autorů u 658 nemocných s nádory prsu, tlustého střeva, plic a s maligním lymfomem prokázala kratší celkové přežívání u pacientů se vstupní nízkou hladinou 25-(OH)D pod 46 nmol/l [23]. Ve skupině nemocných s nevyšším kvantilem hladiny 25-(OH)D (> 81 nmol/l) bylo signifikantně nižší riziko úmrtí na nádor proti nejnižšímu kvantilu (< 46 nmol/l), relativní riziko RR 0,36 (95% CI 0,25–0,49), a to po přizpůsobení věku, sezóně odběru krve a klinickému stadiu onemocnění. Rozdíly v přežívání mezi krajními kvantily hladiny vitamínu D byly výrazné zejména u nádoru plic (5,3 měsíce v nejnižším kvantilu proti 22,6 měsíce v nejvyšším) [23].

Američtí autoři hodnotili u 447 nemocných s časným stadiem nemalobuněčného nádoru plic vliv nízké hladiny 25-(OH)D na přežívání, přičemž u 309 těchto pacientů byl současně stanoven i příjem vitamínu D v posledním roce podle dotazníku frekvence příjmu stravy (ukazatel dlouhodobého stavu vitamínu D) [13]. Nemocní byli v každém z těchto dvou parametrů rozděleni podle mediánu na dvě skupiny a ti s hladinou 25-(OH)D větší než 40 nmol/l a současně s příjmem vyšším než 370 IU vitamínu D denně měli proti skupině s opačnými hodnotami signifikantně nižší riziko smrti (RR 0,64; 95% CI 0,42–0,98) i rekurence nádoru (RR 0,67; 95% CI 0,45–0,99) [13].

V jiné studii u 294 nemocných s pokročilým nemalobuněčným nádorem plic nebyl zjištěn vztah hladiny 25-(OH)D k celkovému přežívání, ale byla prokázána významná souvislost polymorfismu VDR k celkovému přežívání [24].

V jiné studii amerických autorů, která zhodnotila 515 nemocných s generalizovaným, dosud neléčeným kolorektálním nádorem (Intergroup Trial N9741), měla polovina pacientů sníženou hladinu 25-(OH)D pod 50 nmol/l, avšak nebyl u nich zjištěn negativní vliv na celkový výsledek léčby [16]. Odpověď na léčbu v celém souboru však mělo jen 46 % nemocných a medián celkového přežívání byl 18 měsíců.

Ve studii kanadských autorů u 512 žen s časným stadiem nádoru prsu byla hladina 25-(OH)D stanovena průměrně dva měsíce po stanovení diagnózy [14]. Deficit (< 50 nmol/l) byl zjištěn u 37,5 % a nedostatečná hladina (50–72 nmol/l) u dalších 38,5 %, takže dostatečnou hladinu mělo jen 24 % pacientek, přičemž žádná neměla vysokou toxickou hladinu (> 375 nmol/l). V multivariantní analýze po zohlednění 10 známých rizikových faktorů bylo u deficitních pacientek zjištěno signifikantně vyšší riziko vzniku vzdálených metastáz (RR 1,7; 95% CI 1,16–3,25) a hraničně vyšší riziko smrti (RR 1,6; 95% CI 0,96–2,4) [14].

Metaanalýza pěti studií pacientek s karcinomem prsu prokázala signifikantně vyšší mortalitu na tento nádor u nemocných s nejnižším kvantilem hladiny 25-(OH)D proti pětina nemocných s nejvyššími hodnotami (RR 0,53; 95% CI 0,4–0,7; p < 0,0001) [25].

Studie 1 476 nemocných s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty naopak neprokázala vliv deficitních hladin 25-(OH)D na nádorovou mortalitu ani na výskyt progresse nebo rekurence nádoru prostaty [26]. Autoři uzavírají, že sérové hodnoty 25-(OH)D nemusí odrážet lokální tkáňovou expozici ani aktivitu VDR.

V souboru 983 nemocných s nově diagnostikovaným non-hodgkinským lymfomem v MD Anderson Cancer Center v Houstonu mělo nedostatečnou hladinu 25-(OH)D na počátku léčby celkem 44 % pacientů [27]. Podle typu lymfomu měli nemocní s difúzním velkobuněčným B lymfomem s nízkou hladinou vitamínu D (52 % těchto pacientů) kratší celkové pře-

žívání (RR 1,99; 95% CI 1,27–3,13) i kratší přežívání bez přítomnosti lymfomu (RR 1,41; 95% CI 0,98–2,04) proti nemocným s normální hladinou vitamínu D, v obou případech po zohlednění prognózy podle mezinárodního prognostického indexu (International prognostic index – IPI) a typu léčby. Podobně nemocní s T buněčnými lymfomy s nízkou hladinou vitamínu D (57 % těchto pacientů) měli kratší celkové přežívání (RR 2,38; 95% CI 1,04–5,41) i kratší přežívání bez přítomnosti lymfomu (RR 1,94; 95% CI 1,04–3,61) proti nemocným s normální hladinou vitamínu D, opět po adjustaci pro IPI a typ léčby. Ani zohlednění sezóny při diagnóze či zohlednění zeměpisné šířky trvalého pobytu nezměnilo uvedené nálezy [27].

Výsledky této studie silně podporují vztah mezi nízkou hladinou vitamínu D a horší prognózou nemocných s difúzním velkobuněčným B lymfomem a s T buněčnými lymfomy, i když to neznamena, že tento vztah musí být kauzální. Z uvedené studie však naopak není pravděpodobné, že by nízká hladina 25-(OH)D byla způsobena vyšší konverzí na aktivní formu 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> v nádorové tkáni, protože hladina aktivní formy vitamínu D byla dodatečně měřena a s prognózou korelovala podobně [27].

V prospektivní studii RICOVER-60 německých autorů bylo u 359 starších nemocných s agresivním B buněčným lymfomem v podskupině nemocných s těžkým deficitem vitamínu D (hladina 25-(OH)D < 20 nmol/l) proti nemocným s hladinou 25-(OH)D > 20 nmol/l významně kratší tříleté OS [28]. V multivariantní analýze byl rozdíl v progression free survival statisticky významný jen v podskupině nemocných léčených rituximabem v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison), ale nikoliv při léčbě samotným CHOP. Autoři uzavírají, že deficit vitamínu D může interferovat s léčbou rituximabem [28].

V souboru 390 nemocných s chronickou lymfatickou leukémií (chronic lymphocytic leukemia – CLL) mělo hladinu 25-(OH)D pod 62,5 nmol/l celkem 30,5 % pacientů [14]. Deficit vitamínu D nekoreloval s klinickým stadiem ani s cytogenetickým rizikem leukémie. U nemoc-



ných s deficitem byl zjištěn signifikantně kratší čas do nutného zahájení léčby po iniciálním sledování (RR 1,66; 95% CI 1,16–2,37;  $p = 0,005$ ) a vyšší riziko smrti (RR 2,39; 95% CI 1,21–4,70;  $p = 0,01$ ). Tyto výsledky byly týmiž autory potvrzeny v následujícím nezávislém validačním souboru 153 pacientů, kde deficit vitamínu D mělo 39,9 % nemocných [14].

Recentní studie amerických autorů provedená u 97 pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloblastickou leukémií s intenzivní léčbou prokázala nedostatečnou vstupní hladinu 25-(OH)D < 50 nmol/l ve 30 % případů a tito nemocní měli signifikantně kratší dobu do relapsu než pacienti s normální hladinou 25-(OH)D > 80 nmol/l ( $p = 0,01$ ) [22].

### Souhrn výsledků klinických studií

Z přehledu uvedených prací vyplývá, že pouze ve dvou studiích nebyla prokázána asociace deficitu vitamínu D s parametry přežívání onkologických pacientů. V obou případech šlo o nemocné s pokročilými nádory, u nichž vliv vitamínu D může být méně významný.

Tomuto závěru odpovídá i přehledová práce australských autorů z roku 2013, která zhodnotila celkem 15 klinických studií zabývajících se vlivem nízkých hladin vitamínu D na výsledek léčby nádorového onemocnění [11]. Pouze sedm z těchto 15 studií hodnotilo parametry přežívání, přičemž čtyři studie prokázaly lepší celkové přežívání a čtyři ze šesti studií lepší přežívání bez přítomnosti nádoru u nemocných s vyšší koncentrací 25-(OH)D [11].

### Vitamin D při léčbě nádorového onemocnění

Důvody pro rutinní vyšetřování vitamínu D u nádorového onemocnění vyplývají z poměrně velké pravděpodobnosti jeho nedostatku a z možnosti úpravy deficitu ve snaze příznivě ovlivnit prognózu choroby.

Deficit vitamínu D se v řadě studií sdružuje s vyšší agresivitou nádoru nebo s větším rozsahem nádoru a s jeho metastazováním. Toto sdružení však nemusí nutně znamenat kauzální vztah, naopak je třeba zvažovat i možnost obráceného vztahu.

**Reverzní kauzalita**, tedy obrácený vztah, kdy progredující nádor vede ke

snížení hladiny 25-(OH)D, však podle nor-ských autorů není pravděpodobná [23]. Asociace hladin vitamínu D s prognózou totiž zůstává zachována i při subanalýze po vyloučení nemocných s nejkratším celkovým přežíváním a je patrná i v podskupinách nemocných podle klinického stadia onemocnění, kdy statistická významnost zůstala téměř nezměněna. Podle našich vlastních výsledků u agresivních typů maligního lymfomu (Ki67 > 80 %) také nebyly shledány významně nižší hladiny vitamínu D než u ostatních, méně agresivních lymfomů [29]. Ani žádná experimentální studie dosud neprokázala, že nádor může redukovat hladinu 25-(OH)D v séru [25]. V USA je mortalita na nádor prsu mnohem nižší v oblastech s vyšší než s nízkou úrovní slunečního záření, což nemůže být vysvětleno reverzní kauzalitou [25].

Hladiny 25-(OH)D, který vzniká v játrech, nebyly významně závislé ani na poruše funkce jater u nemocných s metastazujícím kolorektálním nádorem, kdy nízké hladiny nebylo možno vysvětlit přítomností jaterních metastáz [16].

Zatím nelze zcela vyloučit možnost reverzní kauzalit mezi zánětem a sníženou hladinou vitamínu D, to znamená, že k nádoru přidružená zánětlivá aktivita by potenciálně mohla být příčinou snížení hladin vitamínu D [9].

Kauzální vztah mezi deficitem vitamínu D a horší prognózou by mohly prokázat **intervenční studie se suplementací vitamínu D**. Až dosud bylo publikováno sedm větších studií, které posuzovaly efekt suplementace vitamínu D při nádorovém onemocnění, ale zatím žádná z nich nehodnotila přežívání nemocných [11]. Většina z nich byla provedena u pacientek s nádorem prsu s cílem ovlivnit muskuloskeletární manifestaci choroby. V jedné studii vedla intervence trvající 3–4 měsíce k signifikantnímu zvýšení hladin 25-(OH)D až při dávkách nad 2 000 IU denně, ale nikoliv po obvyklých dávkách 800–1 000 IU denně, zatímco po dávkách doporučené denní potřeby 600 IU došlo k dalšímu poklesu hladin [11]. U pacientek s metastazujícím karcinomem prsu byl po vysokých dávkách 10 000 IU denně snížen výskyt kloubních a svalových potíží, zejm. v případě dosažení hladin 25-(OH)D nad 75 nmol/l.

Bez ohledu na kauzalitu ukazuje větší část klinických studií, že u nemocných s vyššími hladinami 25-(OH)D je přítomno statisticky významně delší celkové přežívání i přežívání bez přítomnosti choroby. U nádoru prsu se jako optimální pro celkové přežívání jeví hladiny 80–110 nmol/l [14]. U nemocných s nádory plic odpovídaly hladiny 25-(OH)D vyšší o 25 nmol/l redukci mortality na nádor o 29 % [13].

I když v onkologii dosud chybí klinické studie, které by jednoznačně prokázaly příznivý vliv léčby vitamínem D na prognózu nádorového onemocnění, pro klinickou praxi existují již dnes jasná **obecná doporučení pro suplementaci vitamínu D při jeho prokázaném deficitu**.

**Doporučený denní příjem vitamínu D** ve formě cholekalciferolu je pro širokou populaci dospělých stanoven na 600 IU (15 µg) a pro seniory nad 70 let 800 IU [4]. Společnost endokrinologů však doporučuje vyšší hodnoty denního příjmu vitamínu D v rozmezí 800–2 000 IU, tedy 20–50 µg, což je v souladu s názory mnoha expertů [4].

**Doporučení pro úpravu deficitu** jsou však mnohem vyšší než dávka denní potřeby při vyrovnaném stavu. Po suplementaci obvyklou denní dávkou 800 IU by očekávaný vzestup hladiny 25-(OH)D při déletrvajícím užívání byl jen o 15 nmol/l.

Pro **rychlou úpravu deficitu**, tedy hladin nižších než 25–30 nmol/l, je některými autory doporučen až 10násobek obvyklé denní dávky, tedy 7 000 IU denně po dobu dvou měsíců nebo jednou týdně 50 000 IU **po dobu dvou měsíců** [30]. Po této době a po úpravě hladiny nad hodnotu 50 nmol/l by měla být udržovací dávka k prevenci opakování deficitu na úrovni 2 000 IU denně. Riziko toxicity těchto dávek je poměrně malé, protože **horní tolerovatelný limit** pro dlouhodobé užívání vitamínu D byl stanoven na 4 000 IU denně [30].

Suplementace může být prováděna také 1- $\alpha$  kalcidolem, který je v organizmu účinně měněn na kalcitriol pomocí 25-hydroxylázy v játrech, což má za následek prodlouženou elevaci plazmatických hladin kalcitriolu.

## Současný přístup k vitamínu D při léčbě nádorového onemocnění

Přibývající poznatky o vitamínu D při nádorovém onemocnění podporují doporučení zařadit stanovení hladiny 25-(OH)D mezi rutinní vyšetření hned při zjištění diagnózy nádoru a u nemocných s nedostatečnou hladinou zahájit suplementaci [25,31]. Podle některých autorů je však takové doporučení zatím předčasné [32].

Pro rutinní vyšetřování stavu vitamínu D při zjištění nádoru hovoří následující fakta. Nedostatek vitamínu D má již na počátku při stanovení diagnózy 20–60 % onkologických pacientů. V době léčby nádoru je expozice slunečnímu záření u mnoha nemocných velmi nízká a hladina 25-(OH)D často klesá. Suplementace má zvláštní význam při zákazu slunění, jako je tomu při léčbě kožních nádorů nebo při užívání některých léků. Také hormonální terapie při karcinomu prsu nebo prostaty, která zvyšuje riziko ztráty kostní hmoty, je důvodem k rutinnímu vyšetřování hladiny 25-(OH)D a suplementaci deficitu [32].

Faktem je, že u většiny studií je limitujícím faktorem měření pouze jediné hladiny vitamínu D. I když byla publikována spolehlivost jediné hladiny 25-(OH)D pro období pěti let, nemusí tato vždy ukazovat na dlouhodobý stav [26]. Pokles hladiny je možno predikovat při **kumulaci známých rizikových faktorů**, jako jsou nedostatečné slunění, nedostatečný příjem ve stravě a fortifikovaných potravinách, porucha vstřebávání tuků, obezita a vyšší věk (tab. 2).

Suplementace vitamínu D po zjištění diagnózy nádorového onemocnění má potenciál ovlivnit prognózu. Aktivní metabolit vitamínu D kalcitriol má v organismu kromě dobře definované **endokrinní funkce** také lokální **autokrinní** a **parakrinní úlohu**, pomocí níž je tlumena proliferace a podporována diferenciace mnoha druhů nádorových buněk. Substituce vitamínu D významně zvyšuje hladinu 25-(OH)D v plazmě a nabídka tohoto substrátu ve tkáních je pak rozhodujícím faktorem pro tvorbu kalcitriolu na buněčné úrovni.

Je nepochybné, že skutečný přínos suplementace vitamínu D u onkologických pacientů je třeba prokázat vel-

kými intervenčními studiemi, které však dosud k dispozici nejsou.

Na druhé straně **existují obecná doporučení pro léčbu deficitu vitamínu D** a tato by měla být aplikována bez ohledu na přítomnost nádorového onemocnění. Úprava deficitních hladin 25-(OH)D, tedy nižších než 25–30 nmol/l, je nepochybně indikována už nyní, s cílem dosáhnout hladiny vyšší než 50 nmol/l. V rámci léčby nádorového onemocnění by úprava deficitu měla být provedena neprodleně.

Vzhledem k vysoké prevalenci nízkých hladin 25-(OH)D a jejich potenciálnímu vlivu na celkový výsledek protinádorové terapie je na místě zařadit zjišťování nedostatku vitamínu D a účinnou korekci jeho nedostatečných hladin ke standardním postupům v onkologii.

## Literatura

1. Cirmanová V, Kančeva R, Vondra K et al. Renesance vitamínu D. DMEV 2010; 13(3): 139–145.
2. Matějovská Kubešová H, Tůmová J, Polcarová V et al. Vitamin D – připomínka známých a přehled méně známých skutečností. Vnitř Lék 2012; 58(3): 196–201.
3. Vřešek J, Kubišová M, Lášticová M et al. Komplexní účinky vitamínu D v lidském organismu. DMEV 2012; 15(4): 258–263.
4. Toner CD, Davis CD, Milner JA. The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target. J Amer Dietol Association 2010; 110(10): 1492–1500. doi: 10.1016/j.jada.2010.07.007.
5. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(8): E1283–E1304. doi: 10.1210/jc.2013-1195.
6. Drábová K, Bienertová-Vašků J, Lokaj P et al. Vitamin D – jeho fyziologie, patofyziologie a význam v etiopatogenezi nádorových onemocnění. Čas Lék Česk 2013; 152(1): 20–30.
7. Gocek E, Studzinski GP. Induction of differentiation in cancer cells by vitamin D: recognition and mechanisms. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Business Media LLC 2011: 143–173.
8. Cross HS. Vitamin D: synthesis and catabolism – considerations for cancer causation and therapy. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Business Media LLC 2011: 1–23.
9. Krishnan AV, Feldman D. Anti-inflammatory activity of calcitriol in cancer. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Business Media LLC 2011: 53–71.
10. Hollis BW. Assessment of vitamin D status in the 21st century. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Business Media LLC 2011: 327–338.
11. Teleni L, Baker J, Koczwara B et al. Clinical outcomes of vitamin D deficiency and supplementation in cancer patients. Nutrition Reviews 2013; 71(9): 611–621. doi: 10.1111/nure.12047.
12. Schottker B, Haug U, Schomburg L et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. Am J Clin Nutr 2013; 97(4): 782–793. doi: 10.3945/ajcn.112.047712.
13. Zhou W, Heist RS, Liu G et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage

non-small-cell lung cancer patients. J Clin Oncol 2007; 25(5): 479–485.

14. Goodwin P, Ennis M, Pritchard KI et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(23): 3757–3763. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0725.
15. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 117(5): 1492–1498. doi: 10.1182/blood-2010-07-295683.
16. Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup Trial N9741. J Clin Oncol 2011; 29(12): 1599–1606. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7255.
17. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer risk. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Business Media LLC 2011: 73–96.
18. Ma Y, Zhang P, Wang F et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. J Clin Oncol 2011; 29(28): 3775–3782. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7566.
19. Zgaga L, Agakov F, Theodoratou E et al. Model selection approach suggests causal association between 25-hydroxyvitamin D and colorectal cancer. PLoS One 2013; 8(5): e63475. doi: 10.1371/journal.pone.0063475.
20. Liu SL, Zhao YP, Dai MH et al. Vitamin D status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. Chin Med J 2013; 126(17): 3356–3359.
21. Orell-Kotikangas H, Schwab U, Osterlund P et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in patients with head and neck cancer at diagnosis. Head Neck 2012; 34(10): 1450–1455. doi: 10.1002/hed.21954.
22. Lee HJ, Muindi JR, Tan W et al. Low 25(OH) vitamin D3 levels are associated with adverse outcome in newly diagnosed, intensively treated adult acute myeloid leukemia. Cancer 2014; 120(4): 521–529. doi: 10.1002/cncr.28368.
23. Tretli S, Schwartz GG, Torjesen PA 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(2): 363–370. doi: 10.1007/s10552-011-9885-6.
24. Heist RS, Zhou W, Wang Z et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D, VDR polymorphisms and survival in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26(34): 5596–5602. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0406.
25. Mohr SB, Gorham ED, Kim J et al. Meta-analysis of vitamin D sufficiency improving survival of patients with breast cancer. Anticancer Research 2014; 34(3): 1163–1166.
26. Holt SK, Kolb S, Fu R et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer prognosis. Cancer Epidemiol 2013; 37(5): 666–670. doi: 10.1016/j.canep.2013.07.005.
27. Drake MT, Maurer MJ, Link BK et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4191–4198. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6674.
28. Bittenbring JT, Achenbach M, Altmann B et al. Inferior outcome of elderly DLBCL patients with 25-OH vitamin D deficiency treated with CHOP plus rituximab (R): results of the RICOVER-60 trial of the German High-Grade non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Hematol Oncol 2013; 31 (Suppl 1): 130–131.
29. Tomiska M, Novotna S, Charouzova J et al. Vitamin D insufficiency is not associated with disease aggressivity in newly diagnosed non-Hodgkin lymphoma patients. Hematol Oncol 2013; 31 (Suppl 1): 213.
30. Boullata JI. A rational approach to vitamin D supplementation. Nutrition 2012; 28(11–12): 1204–1205. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.002.
31. Obermannová R, Demlová R, Drábová K et al. Vitamin D jako významný steroidní hormon u karcinomu prsu. Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S143–S149. doi: 10.14735/amko2014S143.
32. Kennel KA, Drake MT. Vitamin D in the cancer patient. Curr Opin Support Palliat Care 2013; 7(3): 272–277. doi: 10.1097/SPC.0b013e3283640f74.