

22. April 2010

Vitamin D und Mammakarzinom

Der Fokus des Interesses in Bezug auf Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel lag lange Zeit auf den Antioxidantien. Vitamin D fand seine Indikation in der Osteoporoseprävention. Mit zunehmender Enttäuschung über die fehlende Wirkung von Antioxidantien in der Prävention wie in der Therapie wurden die älteren Daten zur redifferenzierenden und antitumoralen Wirkung des Vitamin D Ausgangspunkt neuer Studien. Dabei ist die wirksame Substanz das Vitamin D3 oder 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)Vitamin D; Calcitriol).

Die Synthese und der Abbau werden bestimmt durch Hydroxylasen aus der Gruppe der Cytochrom P 450 Enzyme. Vitamin D ist in den Vorstufen in einer gesunden Ernährung ausreichend vorhanden. Es ist ein fettlösliches Vitamin und die Resorption setzt deshalb eine gewisse Fettmenge in der Mahlzeit voraus. Bei Patienten mit Malabsorption können Mangelzustände auftreten. Der wesentliche Schritt zur aktiven Form des Vitamin D3 erfolgt unter Einfluss von UV-Licht. Bei geringer Exposition gegenüber Sonnenlicht sind Mangelzustände deshalb auch in Europa möglich. Typische Beispiele sind ältere Menschen, die das Haus nicht oder nur selten verlassen können oder Berufstätige in den Wintermonaten.

Prävention

In epidemiologischen Untersuchungen ist der Zusammenhang zwischen Tumor, UV-Licht-Einstrahlung und Hauttumoren, insbesondere dem Melanom, aufgefallen. Eine verminderte Inzidenz anderer Tumoren wurde bei Patienten mit Hauttumoren berichtet. Ein Zusammenhang mit einem höheren Vitamin D3-Spiegel wird als wahrscheinliche Erklärung gesehen. In einem systematischen Review der epidemiologischen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Sonnenlicht, Vitamin D und der Prävention von Karzinomen untersucht. Es zeigten sich bei den meisten Studien eine signifikant inverse Assoziation für kolorektale Karzinome, Prostata-, Mammakarzinome und Non-Hodgkin-Lymphome in Bezug auf die Sonnenlichtexposition. Die Daten für Vitamin D waren weniger eindeutig. Die Ergebnisse der Interventionsstudien deuten auf einen protektiven Effekt hin, werden aber kontrovers diskutiert [1]. In den Harvard-Kohortenstudien (Nurses' Health Study, Health professionals Follow-Up Study, Physicians' Health Study) wurde der Vitamin D-Serumspiegel, die Nahrungsaufnahme von Vitamin D sowie die Supplementierung mit Vitamin D untersucht. Es zeigte sich eine inverse Assoziation mit dem Mammakarzinom [2].

In einer großen amerikanischen Studie erhielten postmenopausale Patientinnen Vitamin D und Calcium bzw. Placebo. Es konnte keine Veränderung der Inzidenz des Mammakarzinoms gezeigt

werden. Allerdings hatten Patientinnen, die bereits zuvor Vitamin D eingenommen hatten, ein niedrigeres Risiko. Die Wirkung ist wahrscheinlich nur zu erzielen, wenn Vitamin D bereits frühzeitig, also vor der Menopause gegeben wird [3]. In einer epidemiologischen Studie mit 759 Patientinnen mit hormonabhängigem Mammakarzinom und 1135 Kontrollen konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Aufnahme von Vitamin D mit einem signifikant reduzierten Risiko für die Entwicklung von Östrogen- und Progesteronrezeptor-positiven Tumoren einhergeht (OR=0,776, 95% CI 0,59-0,97). Nicht signifikante Assoziationen ergaben sich für Rezeptor-negative Karzinome sowie Östrogenrezeptor-positive, aber Progesteronrezeptor-negative [4]. Eine Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse ist, dass die erreichten Serumspiegel von Vitamin D entscheidend sind. Bei 1026 Frauen mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms waren die Vitamin D-Spiegel invers assoziiert mit dem Mammakarzinomrisiko. Ein Spiegel über 40 ng/ml 25-Hydroxyvitamin D hatte einen schützenden Effekt (OR 0,56, 95% CI 0,41-0,78). Die Verminderung des Risikos war besonders bei postmenopausalen Frauen ausgeprägt und unabhängig vom Hormonrezeptorstatus [5].

Ähnliche Daten zeigten zwei Fallkontrollstudien in Deutschland mit 1394 Patientinnen im Alter von 50 und 74 Jahren und 1365 Kontrollen bzw. 289 jungen Patientinnen und 595 Kontrollen. Eine niedrige Serumkonzentration von Vitamin D korrelierte mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms [6,7].

Ein möglicher Effekt der die verminderte Inzidenz erklärt, wurde in einer Studie bei jungen gesunden Frauen im Alter von 18-22 Jahren nachgewiesen: eine Zunahme von 25(OH)D führte zu einer Abnahme von Östradiol und Progesteron [8]. Wahrscheinlich ist aber auch der Serumspiegel nicht der allein entscheidende Faktor. In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen am Vitamin D-Rezeptor mit dem Risiko für das Mammakarzinom korrelieren. Dabei sind die Ergebnisse in Bezug auf spezielle Polymorphismen noch nicht einheitlich [9,10].

Ergänzend sei noch erwähnt, dass im Tierversuch eine Fütterung mit Soja oder Genistein, dem hauptsächlichen Isoflavon zu einer Zunahme der Hydroxylase für die Vitamin D₃-Synthese und zu einer Abnahme der abbauenden Hydroxylase führt [11]. Dies könnte einer der Mechanismen für die in Asien verminderte Brustkrebsinzidenz sein.

Fazit

Vitamin D₃ ist im Hinblick auf eine Karzinomprävention eine interessante Substanz. Eine generelle Empfehlung für eine Substitution, die über die derzeit in Bezug auf Osteoporoseschutz gültige hinaus geht, kann aufgrund der noch geringen Datenmenge aus prospektiven Interventionsstudien nicht abgeleitet werden. Eine Optimierung der Vitamin D-Versorgung in allen Alterstufen ist aber weiterhin anzustreben.

Untersuchungen zu Polymorphismen und davon abhängigen Risiken könnten einen Weg hin zu einer individualisierten Risikoabschätzung und Therapie eröffnen und vielleicht in Zukunft erlauben, die Indikation zu einer Supplementierung zu stellen.

Vitamin D in der Therapie: Wirkung gegen den Tumor?

Vitamin D₃ hat auf viele Tumorarten in vitro und in vivo eine proliferationshemmende Wirkung. Dabei kommt es zu einem Zellzyklusstillstand am Übergang von der G₀- in die G₁-Phase. Zu den modulierten Proteinen gehören unter anderem p21 und p27. Vitamin D induziert die Apoptose in unterschiedlichen Tumorzellmodellen. Dabei werden Apoptose-fördernde Proteine vermehrt und

Apoptose-hemmende vermindert – Beispiele sind Erk, Akt, p38 und NF-κB. Die Freisetzung von Cytochrom C aus den Mitochondrien führt zur Aktivierung der Caspasen. Darüber hinaus kommt es zu einer Herabregulation des EGF-Rezeptors.

In vitro ist Vitamin D3 in der Lage, die Invasivität von Tumorzellen zu reduzieren.

Metalloproteinasen als die Metastasierung fördernde Enzyme werden supprimiert. Im Tiermodell konnte eine verminderte Metastasierung nachgewiesen werden. Im Zusammenhang mit aktuellen Forschungsergebnissen zur Bedeutung von Sport und Ernährung auf die Karzinogenese ist IGFBP-3 (insulin-like-growth factor binding protein 3) ein interessantes Molekül mit nachgewiesener Schutzwirkung. Vitamin D3 erhöht IGFBP-3.

In vitro Daten belegen, dass Tumorzellen bereits früh in ihrer Entwicklung die Expression des Vitamin D-Rezeptors supprimieren, was mit einer verminderten Empfindlichkeit einhergeht. Gleichzeitig scheint es auch zu einer Beeinflussung der 24-Hydroxylase zu kommen und damit zu einer verminderten Vitamin D3-Konzentration. Möglicherweise bedeutet dies für die Therapie, dass höhere Spiegel des Vitamin D erforderlich sind. Dieser Ansatz wurde bisher noch nicht in klinischen Studien überprüft.

Synergie mit der antitumoralen Therapie

Die antitumorale Wirkung von Vitamin D geht einher mit einer Herabregulation von Survivin und einer erhöhten Sensibilität gegenüber Chemotherapeutika. Dies konnte nachgewiesen werden für 5-FU, Docetaxel, Paclitaxel, Platinderivate, Mitoxantron, Adriamycin und Doxorubicin. Auch Vitamin D und eine Radiatio wirken synergistisch.

Beim Prostatakarzinom wurde die Kombination von Vitamin D3 und Docetaxel bereits klinisch untersucht, allerdings ergaben sich keine signifikanten Effekte auf progressionsfreies oder Gesamtüberleben. Im Tiermodell führt die Kombination von Calcitriol und Tamoxifen zu einer verstärkten Inhibition der Karzinogenese und erhöhten Apoptose. Vitamin D3 hemmt die Aromatase im Tumorgewebe, nicht jedoch im Ovarialgewebe.

Eine interessante Untersuchung aus Norwegen zeigt, dass Patientinnen, deren Erstdiagnose (und Therapie) im Sommer oder Herbst, also zu Zeiten eines hohen Vitamin-D-Spiegels, erfolgt, eine bessere Prognose haben, als Patientinnen im Winter [12]. Dies könnte ein Hinweis auf eine auch klinisch relevante Synergie sein.

Vitamin D und Krankheitsverlauf

In zwei Studien wurde gezeigt, dass bei über 75% der Frauen nach Mammakarzinom ein Vitamin D-Mangel vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit für einen Mangel steigt mit zunehmendem Tumorstadium an [13,14]. In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 512 Frauen mit Mammakarzinom untersucht. Bei einem Follow-up von 11,6 Jahren konnte gezeigt werden, dass ein Vitamin D-Mangel mit einem erhöhten Risiko für Fernmetastasierung (HR=1,94, 95% CI 1,16-3,25) und Tod (HR=1,73, 95% CI 1,05-2,86) einhergeht [15].

In diesem Zusammenhang erscheint eine weitere Arbeit interessant, in der gezeigt werden konnte, dass bestimmte Polymorphismen am Vitamin D-Rezeptor mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Knochenmetastasen einhergehen [16]. Ob sich hieraus therapeutische oder prophylaktische Konsequenzen ableiten lassen, wurde bisher nicht überprüft.

Bei Patientinnen mit einer Bisphosphonat-Therapie wegen Knochenmetastasen weist ein höherer

Anteil einen Vitamin D-Mangel auf [17].

fazit

Vitamin D hat präklinisch eine antitumorale Wirkung mit Beeinflussung der Proliferation sowie der Apoptose. Die zusätzliche synergistische Wirkung mit Chemo-, Strahlen- und antihormoneller Therapie macht diese Substanz zu einem interessanten Kombinationspartner für klinische Studien.

Fortgeschrittene Tumorstadien gehen mit einem erniedrigten Spiegel einher. Ob eine Anhebung des Spiegels durch Supplementierung das Rezidivrisiko beeinflusst, wurde noch nicht prospektiv untersucht.

Aus der Arbeit zum Metastasierungsrisiko müsste bei einer Bestätigung der Daten die Indikation zur aktiven adjuvanten Therapie in einer prospektiven Studie überprüft werden.

Vitamin D in der supportiven Therapie

Die Indikation der Vitamin D-Gabe bei Osteoporoserisiko oder eingetretener Osteoporose ist unbestritten. Die im Anschluss vorgestellten Arbeiten weisen auf eine weitere mögliche klinische Indikation hin:

In einer Pilotstudie war bei einer kleinen Gruppe von Frauen unter Aromatasehemmer-Therapie gezeigt worden, dass bei Muskel- und Gelenkbeschwerden der 25(OH)D-Spiegel trotz einer Supplementierung häufiger erniedrigt ist [18]. Deshalb wurde bei 60 Frauen mit Gelenkschmerzen und Fatigue unter Letrozol-Therapie eine Standarddosis von Calcium und Vitamin D gegeben. 4 Wochen später erhielten die Frauen mit einem 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel ≤ 40 ng/ml zusätzlich 50.000 IU Vitamin D3 wöchentlich. Bei den Frauen, die nach 16 Wochen einen Vitamin D-Spiegel > 66 ng/ml hatten, fanden sich weniger Einschränkungen durch Gelenkbeschwerden als bei Frauen mit den geringeren Spiegeln [19].

Der Stellenwert einer Vitamin D-Therapie wurde in einer Phase-II-Studie bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen überprüft. Die Patientinnen erhielten neben der Bisphosphonat-Therapie 10.000 IU/d Vitamin D3 und 1000 mg Calcium/Tag über 4 Monate. Bei insgesamt 40 Patientinnen konnte kein Einfluss auf Serummarker der Knochenresorption gesehen werden. Auch in Bezug auf die Intensität der Knochenschmerzen ergab sich kein Effekt, allerdings nahm die Anzahl der schmerzenden Lokalisationen deutlich ab. Der Serumcalciumspiegel veränderte sich nicht signifikant [20].

Fazit

Vitamin D3 hat eine unbestrittene Indikation bei der Osteoporose. Bei Patientinnen unter antihormoneller Therapie sollte grundsätzlich und rechtzeitig an eine Substitution gedacht werden. Möglicherweise kann die Compliance der Patientinnen durch den Hinweis auf die positiven präklinischen Daten zur antitumoralen und synergistischen Wirkung verstärkt werden. Eine eigenständige Indikation ergibt sich derzeit daraus noch nicht. Da Muskel- und Gelenkbeschwerden zu den häufigsten Gründen für den Abbruch einer antihormonellen Therapie gehören ist ein Therapieversuch in diesen Fällen eine Option. Er ersetzt bei Nichtansprechen nicht das Angebot einer adäquaten Therapie mit NSAR.

Literatur:

1. Rhee, H. V., J. W. Coebergh, and E. D. Vries. „Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies.“ *Eur.J.Cancer Prev.* (2009)
2. Giovannucci, E.. „Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts.“ *Ann.Epidemiol.* 19.2 (2009): 84-88
3. Chlebowski, R. T., et al. „Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer.“ *J.Natl.Cancer Inst.* 100.22 (2008): 1581-91
4. Blackmore, K. M., et al. „Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer.“ *Am.J.Epidemiol.* 168.8 (2008): 915-24
5. Crew, K. D., et al. „Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk.“ *Cancer Prev.Res.(Phila Pa)* 2.6 (2009): 598-604
6. Abbas, S., J. Linseisen, and J. Chang-Claude. „Dietary vitamin D and calcium intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study.“ *Nutr. Cancer* 59.1 (2007): 54-61
7. Abbas, S., et al. „Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer--results of a large case-control study.“ *Carcinogenesis* 29.1 (2008): 93-99
8. Knight, J. A., et al. „Vitamin D association with estradiol and progesterone in young women.“ *Cancer Causes Control* (2009)
9. Kostner, K., et al. „The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature.“ *Anticancer Res.* 29.9 (2009): 3511-36
10. Raimondi, S., et al. „Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk.“ *Carcinogenesis* 30.7 (2009): 1170-80
11. Cross, H. S., et al. „Phytoestrogens and vitamin D metabolism: a new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate, and mammary carcinomas.“ *J.Nutr.* 134.5 (2004): 1207S-12S
12. Robsahm, T. E., et al. „Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway).“ *Cancer Causes Control* 15.2 (2004): 149-58
13. Neuhauser, M. L., et al. „Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors.“ *Am.J.Clin.Nutr.* 88.1 (2008): 133-39.
14. Palmieri, C., et al. „Serum 25-hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer.“ *J.Clin.Pathol.* 59.12 (2006): 1334-36.
15. Goodwin, P. J., et al. „Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer.“ *J.Clin.Oncol.* 27.23 (2009): 3757-63.
16. Schondorf, T., et al. „Association of the vitamin D receptor genotype with bone metastases in breast cancer patients.“ *Oncology* 64.2 (2003): 154-59.
17. Wang-Gillam, A., D. A. Miles, and L. F. Hutchins. „Evaluation of vitamin D deficiency in breast cancer patients on bisphosphonates.“ *Oncologist.* 13.7 (2008): 821-27.
18. Waltman, N. L., et al. „Vitamin D insufficiency and musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy.“ *Cancer Nurs.* 32.2 (2009): 143-50.
19. Khan, Q. J., et al. „Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer.“ *Breast Cancer Res.Treat.* 119.1 (2010): 111-18.
20. Amir, E., et al. „A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases.“ *Cancer* (2009).

Leiterin Palliativmedizin, supportive und komplementäre Onkologie,
Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT)
J. W. Goethe-Universität Frankfurt
Haus 15A, Strahlentherapie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Email: Jutta.Huebner@kgu.de

Abstract

J. Hübner, Universitäres Zentrum für Tumorerkrankungen (UCT) J. W. Goethe-Universität Frankfurt.

Epidemiological data show that vitamin D may play an important part in the prevention of cancer. Recent studies show that not the intake but the resulting serum level and individual factors as polymorphisms of the vitamin D receptor are important. Yet these data are preliminary. Preclinical data point at antiproliferative, proapoptotic and synergistic mechanisms. In clinical studies patients with more advanced states of breast cancer have lower serum levels of vitamin D. Patients with lower levels of vitamin D are at increased risk of metastasis. So far no study shows whether a supplementation will decrease this risk. In a recent study vitamin D was able to alleviate muscular pain in patients on therapy with an aromatase inhibitor. The classical indication for vitamin D is the prevention of osteoporosis.

Quelle: