

# Vitamin D – Epidemiologie und Krebsrisiko

EDWARD GIOVANNUCCI<sup>1,2,3</sup>



Die Beziehung zwischen Vitamin-D-Status und Krebsrisiko wurde in einer Reihe epidemiologischer Studien untersucht. Es liegen bis heute jedoch nur wenige Daten aus Interventionsstudien vor. Im Hinblick auf die unterschiedlichen Krebsformen finden sich die meisten Daten zum kolorektalen Karzinom aus Studien mit 25(OH)-Vitamin D (25(OH)D), zur Vitamin-D-Aufnahme und zu Wohnorten in sonnenreichem Klima. Die Beweise für Brustkrebs sind ebenfalls interessant, allerdings sind prospektive Studien zu 25(OH)D rar und teilweise widersprüchlich. In einer Fallkontrollstudie zeigte sich retrospektiv, dass eine Sonnenexposition im Alter von 10 bis 19 Jahren am stärksten mit einem geringeren Brustkrebsrisiko assoziiert ist. Für Prostatakrebs sind die Daten zum zirkulierenden 25(OH)D ebenfalls nicht eindeutig, aber Studien zeigen auch hier, dass Sonnenexposition das Prostatakrebsrisiko tendenziell verbessert. Bis heute konzentrieren sich die meisten epidemiologischen Studien auf das Verhältnis zwischen Vitamin-D-Status und Krebsrisiko. Neue Beweise zeigen jedoch, dass Vitamin D auch ein wichtiger Faktor bei der Krebsprogression und Krebsmortalität ist, unabhängig vom Effekt auf die Inzidenz selbst. Weitere Studien sind notwendig, um die genaue Rolle von Vitamin D bei der Krebsentstehung zu erforschen. Dies betrifft besonders die Frage nach dem Lebensalter, in dem der protektive Effekt von Vitamin D am bedeutendsten ist, aber auch, welche Stadien in der Karzinogenese am stärksten beeinflusst werden. Darüber hinaus gilt es zu klären, wie unterschiedliche Arten der Aufnahme die Pathogenese beeinflussen, welche Plasmakonzentration erforderlich ist und bei welchen Organen Vitamin D für die Karzinogenese von Bedeutung ist.

Die Hypothese, dass Vitamin D vor Krebs schützen kann, basierte zunächst auf verschiedenen klinischen und epidemiologischen Beobachtungen. Im Jahre 1937 postulierte Peller, dass eine Sonnenexposition, die Hautkrebs auslöst, gleichzeitig eine gewisse Immunität gegen Krebserkrankungen innerer Organe verleihen könnte (1). Apperly zeigte dann im Jahr

1941 eine Beziehung zwischen geographischem Breitengrad und Krebsmortalität, die ihn annehmen liess, dass Sonnenlicht einen unmittelbar positiven Effekt auf den Immunstatus haben könnte, unabhängig von möglichen Auswirkungen auf das Hautkrebsrisiko (2). Diese Beobachtungen und Hypothesen wurden von der Medizin weitgehend ignoriert. Garland und Garland stellten dann in den frühen Achtzigerjahren die Hypothese auf, dass Vitamin-D-Mangel als Folge geringer UV-B-Einstrahlung für die Korrelation zwischen höheren Breitengraden und erhöhter Darmkrebs- (3), Brustkrebs- (4) und Eierstockkrebs-Mortalität (5) verantwort-

lich sei. Später wurde der antikarzinogene Effekt von Vitamin D auch auf Prostatakrebs (6, 7) und andere Krebsarten übertragen (8).

Diese ersten Beobachtungen bildeten die Basis für die Hypothese, dass Vitamin D das Krebsrisiko beeinflussen kann. Laborstudien zeigten in den letzten Jahrzehnten zahlreiche antikarzinogene Eigenschaften von Vitamin D. Dazu gehören die Induktion der Differenzierung sowie die Hemmung der Proliferation, Invasivität, Angiogenese, Inflammation und der Fähigkeit zur Metastasierung. Im vorliegenden Übersichtsartikel werden die epidemiologischen Daten aus Kohorten- und

<sup>1</sup>Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, MA 02115

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA 02115

<sup>3</sup>Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

Fallkontrollstudien zum Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Status und Krebsrisiko zusammengefasst. Es werden hier Studien vorgestellt, in denen entweder direkt der Spiegel des zirkulierenden Vitamin-D-Metaboliten 25(OH)D gemessen oder der Einfluss von Metaboliten und Surrogatmarkern bestimmt wird, die den 25(OH)D-Spiegel beeinflussen, wie insbesondere die Vitamin-D-Zufuhr und die Sonnenexposition. Da krebserregende Faktoren bei den verschiedenen Krebsarten variieren können und nur Darm-, Prostata- und Brustkrebs angemessen untersucht worden sind, werden in diesem Überblick nur die epidemiologischen Daten zu diesen drei Krebsarten vorgestellt. Für andere Krebsarten existieren zu wenig Daten, um sichere Aussagen zu machen, ob Vitamin D einen positiven oder einen negativen Einfluss auf die Karzinogenese hat.

### Kolorektales Karzinom

Die Beziehung zwischen Krebs und Vitamin-D-Status wurde am besten beim Dickdarmkrebs untersucht. Prospektive Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Spiegel und Dickdarmkrebsrisiko untersuchten, zeigen tendenziell, dass höhere 25(OH)D-Spiegel mit einem geringeren Risiko für diese Krebserkrankung assoziiert sind (9–17). Diese Ergebnisse stammen aus einer kürzlich publizierten Metaanalyse zu Dickdarmkrebsprävention und 25(OH)D-Status, in die 535 Patienten einbezogen waren (18). Patienten mit einer 25(OH)-Serumkonzentration von  $\geq 82$  nmol/l hatten eine um 50 Prozent geringere Krebsinzidenz ( $p < 0,01$ ) als Patienten mit Spiegel unter 30 nmol/l. Die beiden grössten Studien in der Metaanalyse waren die Nurses' Health Study und die Women's Health Initiative. In der Nurses' Health Study (11), die auf 193 Kolorektalkarzinomfällen basiert, sank das relative Risiko (RR) kontinuierlich mit steigendem 25(OH)D-Plasmaspiegel. Ein Vergleich der oberen und unteren Quintile ergab ein RR von 0,53 (95%-KI: 0,27–1,04), nachdem die Faktoren: Alter, Body-Mass-Index, körperliche Aktivität, Rauchen, Familienanamnese, Hormonersatztherapie, Aspirin-

verwendung und Ernährung statistisch berücksichtigt worden waren. Die Women's Health Initiative mit insgesamt 322 Kolonkarzinomfällen zeigte eine ähnliche umgekehrt proportionale Assoziation zwischen der 25(OH)D-Ausgangskonzentration und dem Darmkrebsrisiko, allerdings wurden mögliche Störfaktoren analytisch nicht weiter untersucht (17).

Seit dieser Metaanalyse sind drei weitere Studien zu dieser Fragestellung veröffentlicht worden. In der Health Professionals Follow-Up Study (19) wurde eine nichtsignifikante inverse Assoziation zwischen höherer 25(OH)D-Plasmakonzentration und dem Risiko für Kolorektalkarzinome sowie eine signifikante inverse Assoziation mit Kolonkarzinomen beobachtet (höchste versus niedrigste Quintile: multivariates RR = 0,46; 95%-KI: 0,24–0,89;  $p$  (Trend) = 0,005). In der Japan Public Health Center-based Prospective Study (20), einer eingebetteten («nested») Fallkontrollstudie, wurden 375 Fälle von kolorektalem Krebs bei 38 373 Patienten untersucht. Die 25(OH)D-Plasmaspiegel standen in keiner signifikanten Beziehung zu den Karzinomfällen. Allerdings zeigte die Gruppe mit den niedrigsten 25(OH)D-Plasmaspiegeln ein höheres Rektalkarzinomrisiko, und zwar sowohl bei Männern (multivariate RR = 4,6; 95%-KI: 1,0–20) als auch bei Frauen (RR = 2,7; 95%-KI: 0,94–7,6), im Vergleich zur Kombination dieser Kategorie in den anderen Quartilen. Ausserdem wurden die 25(OH)D-Spiegel in Relation zum Mortalitätsrisiko des Kolorektalkarzinoms in der Third National Health and Nutrition Examination Survey (21) untersucht. In der Analyse wurden in den Jahren 1988 bis 2000 16 818 Patienten beobachtet. In dieser Zeit traten 66 Todesfälle als Folge eines kolorektalen Karzinoms auf, dabei erwies sich das Mortalitätsrisiko als umgekehrt proportional zum 25(OH)D-Ausgangsserumspiegel. Konzentrationen von 80 nmol/l oder höher waren im Vergleich zu  $< 50$  nmol/l mit einem um 72 Prozent geringeren Risiko verbunden (95%-KI: 32–89%,  $p$  (Trend) = 0,02).

Die Zufuhr von Vitamin D über die Ernährung und als Nahrungsergänzung ist relativ gering, leistet aber trotzdem – beson-

ders in den Wintermonaten in höheren Breitengraden – einen moderaten Beitrag zum Vitamin-D-Status. In Studien, in denen Vitamin-D-Gaben als Nahrungsergänzung untersucht wurden, betrug die durchschnittliche Aufnahme in der höchsten Kategorie etwa 700 bis 800 IE/Tag. Im Gegensatz dazu zeigten Probanden, die nur gelegentlich Vitamin D zuführten, eine Aufnahme von etwa 200 bis 300 IE/Tag. Gesundheitsrelevante Zusammenhänge mit Vitamin D wären, wenn es solche gäbe, wahrscheinlicher in der Gruppe, die mehr Vitamin D über Nahrungsergänzungsmittel zuführt. Tatsächlich liess sich in solchen Studien, durch Vergleiche zwischen der oberen und unteren Kategorie, eine allgemeine Risikoreduktion beobachten (Risikoreduktion 46% [22], 34% [23], 58% [24], 24% [25], 30% [26], 29% Männer, 0% Frauen [27], 50% Männer, 40% Frauen [28] und 28% Männer, 11% Frauen [29]). In den anderen Untersuchungen fiel die Reduktion schwächer aus oder war nicht vorhanden. All diese Studien legen eine protektive Rolle des Vitamin D nahe. Allerdings befinden sich gerade in dieser Probandengruppe viele, die neben Vitamin D auch Multivitamine einnehmen, sowie solche, die angereicherte Milch und fetten Fisch konsumieren. Diese Ernährungsgewohnheiten allein könnten per se schon antikanzerogen wirken, unabhängig von Vitamin D.

Eine Fallkontrollstudie, die Sonnenexposition auf der individuellen Ebene untersuchte und auf der Auswertung von Todeszeugnissen basierte, analysierte die Mortalität aufgrund von Brust- und Eierstockkrebs sowie Kolonkarzinomen bei Frauen und Prostatakrebs in Zusammenhang mit regionaler und beruflich bedingter Sonnenbestrahlung (30). Die Todesfälle dieser Studie traten zwischen 1984 und 1995 in 24 Staaten der USA auf. Dies ergab eine sehr hohe Anzahl Patienten, die aufgrund eines kolorektalen Karzinoms verstarben (153 511). Die Kontrollen wurden der Häufigkeit von Alter und Erkrankungen angepasst, wobei Todesfälle durch Krebs und bestimmte neurologische Erkrankungen aufgrund möglicher Zusammenhänge mit Sonnenlichtexposi-

tion ausgeschlossen wurden. Nichtmelanombedingte Hautkrebsfälle dienten als «positive» Kontrollen, wobei der erwartete Zusammenhang zwischen Individuen, die mehr Gelegenheit hatten, sich an der Sonne aufzuhalten, und dem Hautkrebsrisiko nachgewiesen werden konnte. Die Autoren verwendeten multivariate Analysen, wobei Einflüsse durch Alter, Geschlecht und Rasse kontrolliert und hinsichtlich Region des Wohnortes, Beruf (im Hause oder Freien), beruflicher körperlicher Aktivität und des sozioökonomischen Status entsprechend angeglichen wurden. Die Gruppe, die aufgrund des Wohnortes mehr der Sonne ausgesetzt war, hatte ein geringeres Risiko, Dickdarmkrebs zu bekommen (RR = 0,73; 95%-KI: 0,71–0,74). Auch Personen, die beruflich im Freien beschäftigt waren, hatten ein niedrigeres Risiko (RR = 0,90; 95%-KI: 0,86–0,94) ausserdem jene, deren Beruf mehr körperliche Aktivität erforderte (RR = 0,89; 95%-KI: 0,86–0,92). Die umgekehrt proportionale Assoziation mit Berufen im Freien war am stärksten bei Personen, die in Regionen mit der stärksten Sonneneinstrahlung wohnten, was darauf hindeutet, dass dem Sonnenlicht in der Korrelation zwischen beruflicher Tätigkeit im Freien und verringertem Krebsrisiko eine Schlüsselrolle zukommt. In der Women's Health Initiative, einer randomisierten plazebokontrollierten Studie, wurde der Effekt einer täglichen Zufuhr von 400 IE Vitamin D plus 1000 mg elementares Kalzium bei 36 282 postmenopausalen Frauen auf das Kolorektalkarzinomrisiko (n = 322 Fälle) und andere Endpunkte (17) über einen Zeitraum von sieben Jahren untersucht. Hier konnte kein positiver Effekt auf die Inzidenz von kolorektalen Karzinomen nachgewiesen werden. Allerdings wies die Studie wesentliche Einschränkungen auf, die eine definitive Aussage unmöglich machen. Erstens war die Dosis von 400 IE 25(OH)D pro Tag wahrscheinlich nicht hoch genug, um einen aussagekräftigen Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe aufzuzeigen. Der erwartete Anstieg der zirkulierenden 25(OH)D-Spiegel nach Zufuhr von 400 IE/Tag sollte etwa 7,5 nmol/l betragen, war allerdings auf-

grund der suboptimalen Compliance in dieser Studie eher geringer. In anderen epidemiologischen 25(OH)D-Studien betrug der Unterschied zwischen der höchsten und der niedrigsten Quintile im Allgemeinen mindestens 50 nmol/l (18). Zweitens deuten – wenn auch wenige – epidemiologische Daten darauf hin, dass eine Risikoreduktion des Kolorektalkarzinoms möglicherweise erst nach 10-jähriger Zufuhr von Vitamin D (und Kalzium) erwartet werden kann (24). So könnte die Studiendauer nicht lang genug gewesen sein. Drittens untersuchte die Studie der Women's Health Initiative in faktoriellem Design auch den Einfluss der Hormonersatztherapie, wobei sich in einer Post-hoc-Analyse andeutete, dass nur Frauen ohne Hormonersatztherapie von einer Vitamin-D- und Kalziumintervention profitiert haben könnten (31). Es scheint, als sei der Vitamin-D-Effekt unter diesen Umständen in der Gesamtstudie untergegangen.

### Brustkrebs

In zwei grossen Studien wurde der Zusammenhang zwischen zirkulierendem 25(OH)D-Spiegel und Brustkrebsrisiko untersucht. Die erste war die Nurses' Health Study mit 701 Brustkrebsfällen und 724 Kontrollen (32). Die Ergebnisse zeigten eine moderate Assoziation. Im Vergleich zu Frauen in der niedrigsten 25(OH)D-Quintile zeigten Frauen in der höchsten 25(OH)D-Quintile eine RR von 0,73 (p [Trend] = 0,06). Gemäss einer Subgruppenanalyse ergab sich diese umgekehrt proportionale Korrelation hauptsächlich bei Frauen, die 60 Jahre oder älter waren, was darauf hindeutet, dass Vitamin D bei der Prävention postmenopausaler Brustkrebserkrankungen wichtiger ist als bei prämenopausalen Mammakarzinomen. Eine weitere prospektive Studie zu 25(OH)D-Spiegeln und Brustkrebsrisiko basiert auf der Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Study (PLCO), die 1005 Brustkrebsinzidenzfälle von 1993 bis 2005 verfolgte (33). In dieser Kohorte wiesen Frauen mit 25(OH)D-Spiegeln der höchsten Quintile kein geringeres Brustkrebsrisiko als Frauen der niedrigsten Quintile auf (RR = 1,04; 95%-KI: 0,75–

1,45); auch ein Trend wurde nicht beobachtet (p [Trend] = 0,81). Im Gegensatz zur Nurses' Health Study war das Brustkrebsrisiko bei den älteren Frauen nicht reduziert. Die 25(OH)D-Spiegel lagen in den beiden Studien in vergleichbaren Bereichen.

Hier sind noch zwei weitere kleinere Studien erwähnenswert. Eine kleine «nested» Fallkontrollstudie mit lediglich 28 Fällen berichtete über eine nicht signifikante, umgekehrt proportionale Korrelation für Brustkrebsrisiko (21). Auch eine weitere «nested» Fallkontrollstudie, die auf 96 Brustkrebsfällen basiert, fand keine Assoziation zwischen prädiagnostischer 1,25(OH)2D-Konzentration und Brustkrebsrisiko; zirkulierendes 25(OH)D wurde in dieser Studie allerdings nicht untersucht.

In zahlreichen Studien wurde der Effekt der Vitamin-D-Einnahme auf das Brustkrebsrisiko untersucht. Die Ergebnisse sind in einer Metaanalyse zusammengefasst, die sechs Studien einbezog, welche bis Juni 2007 durchgeführt worden waren (34). Die Auswertung zeigte keinen Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Aufnahme und dem Brustkrebsrisiko (Gesamt-RR = 0,98; 95%-KI: 0,93–1,03). Allerdings besteht unter diesen Studien eine beträchtliche Heterogenität (p < 0,01), die durch die verschiedenen Konzentrationen der Vitamin-D-Aufnahme bedingt zu sein scheint. Wurden die Studien in solche mit einer Vitamin-D-Aufnahme von  $\geq 400$  IE und solche mit niedrigeren Zufuhrkonzentrationen stratifiziert, konnte nur in drei Studien mit einer Zufuhr von  $\geq 400$  IE eine moderate Assoziation beobachtet werden (Gesamt-RR = 0,92; 95%-KI: 0,87–0,97; n = 3 Studien).

Die Fallkontrollstudie zur Krebsmortalität, die oben bereits beschrieben wurde und auf der Auswertung von Todesscheinen basiert, zeigte, dass eine höhere Sonnenexposition aufgrund des Wohnortes (RR = 0,74; 95%-KI: 0,72–0,76) oder berufsbedingter Sonnenexposition (RR = 0,82; 95%-KI: 0,70–0,97) mit einer geringeren Brustkrebsmortalität bei Frauen assoziiert war (30). Die Studie zeigte zudem, dass die Assoziation zwischen Arbeit im

Freien und reduzierter Brustkrebsmortalität in Regionen mit der stärksten Sonneneinstrahlung am höchsten ist (RR = 0,75; 95%-KI: 0,55–1,03), was darauf hinweist, dass die Sonnenexposition der Hauptgrund für das geringere Risiko bei der Arbeit im Freien ist.

In einer kanadischen populationsbasierten Fallkontrollstudie mit 972 Patienten und 1135 Kontrollen wurde das Verhältnis zwischen dem Sonnenexpositionsverhalten in verschiedenen Altersperioden (gemäss Eigenangaben) und dem Brustkrebsrisiko untersucht (35). Die Studie zeigte ein signifikant geringeres Brustkrebsrisiko bei zunehmender (selbst geschätzter) Sonnenexposition im Alter von 10 bis 19 Jahren (RR = 0,65; 95%-KI: 0,50–0,85 bei der höchsten im Vergleich zur niedrigsten Quartile für Freizeitaktivitäten;  $p$  [Trend] = 0,0006). Interessanterweise war die Assoziation im Alter von 20 bis 29 Jahren schwächer; keine Evidenz zeigte sich für die Altersgruppe von 45 bis 54 Jahren. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die wichtigste Zeitspanne für die Vitamin-D-Exposition und die dadurch mögliche Reduktion des Brustkrebsrisikos offenbar die Jugendjahre zu sein scheinen.

Eine weitere populationsbasierte Fallkontrollstudie, in die 1788 Fälle mit fortgeschrittenem Brustkrebs und 2129 Kontrollen einbezogen wurden, wurde von 1995 bis 2003 durchgeführt. Die Probandinnen waren Lateinamerikanerinnen, Afroamerikanerinnen und Kaukasierinnen aus Kalifornien (36). In dieser Studie wurde die Sonnenexposition reflektometrisch bestimmt. Hierbei wird der Unterschied zwischen der fakultativen Hautpigmentierung an der Stirn (die der Sonne ausgesetzt ist) und der konstitutiven Pigmentierung an der vor Sonnenlicht geschützten Unterseite des Oberarms genutzt, um die Sonnenexposition abzuschätzen. Unter den Frauen mit heller konstitutiver Pigmentierung hatten diejenigen mit einem hohen Sonnenexpositionsindex ein geringeres Risiko für fortgeschrittenen Brustkrebs (RR = 0,53; 95%-KI: 0,31–0,91). Unter Frauen mit mittlerer und dunkler Pigmentierung existierte ein solcher Zusammenhang jedoch

nicht. Die Autoren postulierten, dass Werte, die auf Reflektometrie basieren, den Vitamin-D-Status bei Frauen mit heller Pigmentierung besser wiedergeben als den von Frauen mit dunkler Haut. Schliesslich zeigte sich in einer relativ kleinen Kohorte mit 5009 Frauen aus der NHANES-I-Studie, von denen 190 an Brustkrebs erkrankten, ein moderater, umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen Brustkrebsrisiko, Sonnenexposition und nahrungsbedingter Vitamin-D-Zufuhr (37).

### Prostatakrebs

Der Zusammenhang zwischen zirkulierenden 25(OH)D-Spiegeln und Prostatakrebs wurde in prospektiven Studien relativ gut untersucht. Die meisten dieser Studien zeigten keine eindeutigen Korrelationen zwischen geringerem Prostatakrebsrisiko und höheren 25(OH)D-Blutspiegeln. In einigen dieser Studien zeigten sich allerdings schwache inverse Assoziationen (16, 38–42). Die einzigen beiden Studien (43, 44), die inverse Korrelationen belegen, wurden in nordischen Ländern durchgeführt, wo die Vitamin-D-Spiegel aufgrund der niedrigen UV-B-Einstrahlung in den hohen Breitengraden besonders tief sind. Allerdings waren selbst diese Ergebnisse fragwürdig, da eine der Studien auch bei Männern mit den höchsten 25(OH)D-Werten ein erhöhtes Risiko fand, was auf eine U-förmige Beziehung zwischen Vitamin D und Prostatakrebsrisiko hindeuten könnte (44). Eine aktuelle Analyse in der PLCO-Studie, die auf 749 Fällen und 781 Kontrollen basiert, zeigte keine Assoziation. Vielmehr weist sie sogar auf ein erhöhtes Risiko für aggressiven Prostatakrebs bei Männern mit höheren 25(OH)D-Spiegeln hin (45).

Interessant ist, dass mehrere Studien eine umgekehrt proportionale Assoziation zwischen zirkulierenden 1,25(OH)2D-Spiegeln und Prostatakrebs, insbesondere aggressiven Krebsarten, fanden (38, 39). In der Physicians' Health Study hatten Teilnehmer, die sowohl niedrige 25(OH)D- als auch niedrige 1,25(OH)2D-Konzentrationen aufwiesen, ein doppelt so hohes Risiko, an aggressivem Prostatakrebs zu

erkranken (46). In der Health-Professionals-Follow-up-Studie waren dagegen sowohl niedrige 25(OH)D- als auch niedrige 1,25(OH)2D-Spiegel mit geringerem Prostatakrebsrisiko assoziiert (41). Hier handelte es sich allerdings hauptsächlich um Prostatakrebs im Frühstadium, der durch PSA-Tests erkannt worden war. Obwohl die Anzahl der fortgeschrittenen Krebsfälle begrenzt war ( $n = 60$ ), deutete sich hier allerdings eine inverse Korrelation zwischen 25(OH)D-Spiegeln und dem Risiko für ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom an (41). Nur in vier Studien wurde die Vitamin-D-Aufnahme und das Prostatakrebsrisiko untersucht. In keiner dieser Studien konnte eine Assoziation zwischen Vitamin-D-Aufnahme und Prostatakrebsinzidenz nachgewiesen werden (47–50).

Die bereits beschriebene, auf der Auswertung von Todesscheinen basierende Fallkontrollstudie zur Krebsmortalität untersuchte nicht nur die Sterblichkeit für Dickdarm- und Brustkrebs, sondern auch die Prostatakrebsmortalität. Die Sonnenexposition am Wohnort zeigte in dieser Studie eine relativ schwache inverse Assoziation mit der Prostatakrebsmortalität (RR = 0,90; 95%-KI: 0,86–0,91) (30). Die beruflich bedingte Sonnenexposition war dagegen nicht mit einem höheren Risiko für tödliche Prostatakrebserkrankungen assoziiert (RR = 1,00; 95%-KI: 0,96–1,05). Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Sonnenexposition und Prostatakrebsmortalität ist also ziemlich schwach und deutlich geringer ausgeprägt als die für andere Krebsarten, einschliesslich Dickdarm-, Brust- und Eierstockkrebs sowie für das Non-Hodgkin-Lymphom.

In mehreren Fallkontroll- und Kohortenstudien wurden Surrogatmarker für Sonnenexposition im Zusammenhang mit dem Prostatakrebsrisiko untersucht. In einer dieser Studien, die Reflektometer verwendete, zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der geschätzten Sonnenexposition und dem Risiko, an fortgeschrittenem Prostatakrebs zu erkranken (RR = 0,51) (51). Weiter untersuchte eine Kohortenstudie 3414 Kaukasier unter Einsatz von NHANES-I-Daten. Bei 153 dieser Männer wurde im weiteren Verlauf Pro-

statakrebs diagnostiziert. Mehrere Messungen der angenommenen Sonnenexposition waren mit einem signifikant geringeren Prostatakrebsrisiko assoziiert. Diese waren: ein Wohnort im Süden bei Studienbeginn (RR = 0,68), ein in einem südlichen Staat gelegener Wohnort als Dauerwohnsitz (RR = 0,62) und eine hohe Sonnenexposition in dem Staat, in dem die Probanden geboren worden waren (RR = 0,49) (52). Aufgrund dieser Daten postulieren die Autoren, dass Sonnenexposition in jungen Jahren für die Genese des Prostatakarzinoms eine besonders wichtige Rolle spielt. Die Studie war allerdings nicht darauf ausgelegt, die Wohnorte im Erwachsenenalter und in frühen Lebensjahren simultan statistisch auszuwerten.

Verschiedene Fallkontrollstudien aus Grossbritannien untersuchten Faktoren wie Sonnenbrände während der Kindheit, Ferien in heissen Klimazonen und Hauttyp im Verhältnis zum Prostatakrebsrisiko. In den entsprechend stratifizierten Subgruppen wurden bemerkenswerte Ergebnisse gefunden: Bei Männern mit hoher Sonnenexposition und heller Haut liess sich ein signifikantes 13-fach höheres Prostatakrebsrisiko beobachten verglichen mit solchen, die eine geringe Sonnenexposition und dunklere Haut aufwiesen (53, 54). Darüber hinaus wurden selbst berichtete UV-Expositionsparameter und der Hauttyp von 553 Männern mit Prostatakrebs und das Verhältnis zu Stadium, Gleason Score und Überleben nach Beginn einer Hormontherapie untersucht (55). UV-Expositionen von 10, 20 und 30 Jahren vor der Diagnose erwiesen sich umgekehrt proportional assoziiert mit dem Krebsstadium. Am niedrigsten war das RR für UV-Expositionen 10 Jahre vor Diagnosestellung (RR = 0,69; 95%-KI: 0,56–0,86). Das RR war niedriger bei Männern mit (hellerem) Hauttyp I/II als mit Hauttyp III/IV. Es ist unklar, warum die Studien in Grossbritannien einen viel stärkeren Zusammenhang zwischen Prostatakrebsrisiko und Progression aufweisen als andere Studien über Vitamin D und Prostatakrebs.

## Diskussion

Ökologische Studien, die Krebsmortalitätsraten in verschiedenen Regionen der USA verglichen haben, führten zu der Hypothese, dass hohe Vitamin-D-Spiegel mit einem geringeren Risiko für verschiedene Krebsarten verbunden sind. Kolorektalkarzinome waren die erste Krebsart, die mit dem Vitamin-D-Status in Zusammenhang gebracht wurde (3). Obwohl gezeigt wurde, dass regionale UV-B-Strahlung mit verschiedenen Krebsarten assoziiert war, schien der Zusammenhang mit Kolorektalkarzinomen am stärksten zu sein (8). Anhand zahlreicher Studien zum zirkulierenden 25(OH)D und Kolorektalkrebsrisiko konnte bei Personen in den hohen 25(OH)D-Quartilen oder -Quintilen eine 40- bis 50-prozentige Risikoreduktion im Vergleich zu den niedrigsten Blutspiegelgruppen gezeigt werden. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung scheint bis zu einer 25(OH)D-Konzentration von mindestens 90 nmol/l linear zu verlaufen, ohne Schwellenwerte oder nichtlineare Beziehungen; auch die Kontrolle für multiple Kovariate hatte wenig Einfluss auf die Ergebnisse. Auch Studien zur Vitamin-D-Aufnahme und Sonnenexposition belegen tendenziell eine Verbindung mit Dickdarmkarzinomen.

Die inverse Korrelation zwischen geschätzter regionaler UV-B-Exposition und Brustkrebsmortalität ist – nach dem Kolorektalkarzinom – wahrscheinlich am zweitstärksten. Die Evidenz aus analytischen epidemiologischen Studien zu Vitamin D und Brustkrebs ist allerdings widersprüchlich. Es sind nur zwei grosse Studien zu 25(OH)D-Spiegeln veröffentlicht worden, deren Ergebnisse allerdings Diskrepanzen aufweisen, während Ernährungsstudien im Gegensatz dazu bis zu einem gewissen Grad eine Vitamin-D-Wirkung bestätigen – allerdings sind sie durch die allgemein niedrige Vitamin-D-Zufuhr in den meisten Populationen limitiert. In einer Fallkontrollstudie wurde angegeben, dass eine Sonnenexposition im Alter zwischen 10 und 19 Jahren im Vergleich zu Kontrollen das Brustkrebsrisiko verringert. Die retrospektiv selbst eingeschätzte Sonnenexposition in anderen Altersgruppen konnte dagegen nicht oder

nur schwach mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert werden. Da es sich hier um eine retrospektive Studie handelt, ist ein störender Einfluss der individuellen Erinnerungsfähigkeit nicht ausgeschlossen. Es existieren aber starke biologische Gründe, die belegen, dass eine Sonnenexposition in jungen Jahren das spätere Brustkrebsrisiko mitbestimmt.

Obwohl Daten zeigen, dass eine inverse Assoziation zwischen regionaler UV-B-Exposition und Prostatakrebsmortalität existiert, ist diese Assoziation weniger ausgeprägt als für kolorektale Karzinome oder Brustkrebs (8) und gilt zudem möglicherweise auch nur für US-Gliedstaaten beziehungsweise übrige Länder nördlich des 40. Breitengrades, wo die Vitamin-D-Synthese nur auf Nicht-Wintermonate beschränkt ist (56). Entsprechend zeigen Studien zu zirkulierendem 25(OH)D und Prostatakrebs keinen oder nur einen schwachen, nichtsignifikanten Zusammenhang im Vergleich zu Studien zum Kolorektalkarzinom, es sei denn, es handelte sich um Subgruppenanalysen. Während Studien zur Vitamin-D-Aufnahme zumindest mit einer moderaten inversen Assoziation zu Brustkrebs und Dickdarmkarzinomen vereinbar sind, so stützen sie einen Zusammenhang mit Prostatakrebs nicht. Auf individuellen Berichten beruhende Studien zur Sonnenexposition, die hauptsächlich auf Retrospektiven beruhen, scheinen dagegen die inverse Assoziation zu stützen. Möglicherweise spielt Vitamin D eine grössere Rolle bei der Progression und Mortalität des Prostatakarzinoms.

Die meisten epidemiologischen Studien haben bisher den Vitamin-D-Status in Bezug auf das Krebsrisiko untersucht. Einige Daten belegen allerdings, dass Vitamin D bei der Krebsprogression und -mortalität wichtiger sein könnte, und zwar unabhängig von irgendeiner Wirkung auf die Inzidenz. Erstens war die Assoziation von Vitamin D häufig stärker mit der Mortalität und der Progredienz der Krebserkrankung verbunden als mit der Krebsinzidenz. Zweitens zeigte sich in einigen Studien, dass Patienten, die in den Sommermonaten bei höherem Vitamin-D-Status diagnostiziert und behandelt worden waren, eine bessere Prognose hatten

als solche, die in den Wintermonaten diagnostiziert und behandelt wurden (57). Schliesslich waren Massnahmen zur Besserung des Vitamin-D-Status, die unmittelbar vor oder zum Zeitpunkt der Diagnose und der Behandlung durchgeführt worden waren, mit einem besseren Überleben assoziiert (58, 59). Diese Daten sind allerdings im Hinblick auf die kausale Assoziation mit ähnlichen Einschränkungen zu betrachten wie die der Inzidenzstudien. Trotzdem weisen sie auf eine interessante Möglichkeit hin, nämlich die, dass ein besserer Vitamin-D-Status sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch nach der Diagnose das Überleben deutlich verlängern könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zahlreiche epidemiologische Daten die Hypothese stützen, wonach der Vitamin-D-Status invers mit der Krebsinzidenz und/oder -progression assoziiert ist. Der Evidenzgrad ist derzeit am höchsten für Kolorektalkarzinome, für die das Ausmass der Wirkung grösser zu sein scheint als für andere Krebsarten. Bis jetzt ist die Zahl randomisierter Interventionsstudien begrenzt, und ihre Ergebnisse sind widersprüchlich. Weitere Studien sind demnach dringend erforderlich, um die genaue Rolle von Vitamin D bei der Krebsentstehung zu untersuchen. Dies gilt besonders für die Frage nach dem für die Vitamin-D-Aufnahme relevanten Lebensabschnitt, aber auch für welche Stadien der Karzinogenese Vitamin D bedeutsam ist. Ausserdem wäre es wichtig zu wissen, wie hoch Aufnahme und Blutspiegel sein müssten, wie die Grössenordnung der Assoziation aussieht und welche Krebsarten durch Vitamin D besonders beeinflusst werden.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Edward Giovannucci, MD, ScD  
Department of Nutrition, 2-371  
Harvard School of Public Health  
665 Huntington Avenue  
Boston, MA 02115  
Tel. 617-432-4648, Fax 617-432-2435  
E-Mail: egiovann@hsph.harvard.edu

Übersetzung: Dr. Birgit Lüttig

Literatur auf [www.sze.ch](http://www.sze.ch) abrufbar.

## Vitamin D – Epidemiologie und Krebsrisiko

## Literatur:

- Peller S, Stephenson CS. Skin irritation and cancer in the United States Navy. *American Journal of the Medical Sciences* 1937; 194: 326–333.
- Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Research* 1941; 1: 191–195.
- Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *International Journal of Epidemiology* 1980; 9: 227–231.
- Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Preventive Medicine* 1990; 19: 614–622.
- Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *International Journal of Epidemiology* 1994; 23: 1133–1136.
- Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Research* 1990; 10: 1307–1311.
- Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. *Cancer* 1992; 70: 2861–2869.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94 (6): 1867–1875.
- Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 2: 1176–1178.
- Tangrea J, Helzlsouer K, Pietinen P, Taylor P, Hollis B, Virtamo J, et al. Serum levels of vitamin D metabolites and the subsequent risk of colon and rectal cancer in Finnish men. *Cancer Causes and Control* 1997; 8: 615–625.
- Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2004; 13 (9): 1502–1508.
- Levine AJ, Harper JM, Ervin CM, Chen YH, Harmon E, Xue S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, dietary calcium intake, and distal colorectal adenoma risk. *Nutrition and Cancer* 2001; 39: 35–41.
- Peters U, McGlynn KA, Chatterjee N, Gunter E, Garcia-Closas M, Rothman N, et al. Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2001; 10: 1267–1274.
- Platz EA, Hankinson SE, Hollis BW, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, et al. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and adenomatous polyps of the distal colorectum. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2000; 9: 1059–1065.
- Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95: 1765–1771.
- Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, Comstock GW. Prostate cancer and prediagnostic levels of serum vitamin D metabolites (Maryland, United States). *Cancer Causes and Control* 1995; 6: 235–239.
- Wactawski-Wende J, Kotchen MJ, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan JM, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2006; 354 (7): 684–696.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention. A quantitative meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine* 2007; 32 (3): 210–216.
- Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Willett WC, Hollis BW, Giovannucci EL. A nested case-control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99 (14): 1120–1129.
- Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *British Journal of Cancer* 2007; 97 (3): 446–451.
- Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99 (21): 1594–1602.
- Bostick RM, Potter JD, Sellers TA, McKensie DR, Kushi H, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer in older women. *American Journal of Epidemiology* 1993; 137: 1302–1317.
- Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *American Journal of Epidemiology* 1996; 143: 907–917.
- Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Speizer FE, et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88: 1375–1382.
- Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, Sellers TA, Greenstein J, Hong CP, et al. A prospective cohort study of intake of calcium, vitamin D, and other micronutrients in relation to incidence of rectal cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1998; 7: 221–225.
- Marcus PM, Newcomb PA. The association of calcium and vitamin D, and colon and rectal cancer in Wisconsin women. *International Journal of Epidemiology* 1998; 27: 788–793.
- McCullough ML, Robertson AS, Rodriguez C, Jacobs EJ, Chao A, Carolyn J, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the cancer prevention study II nutrition cohort (United States). *Cancer Causes and Control* 2003; 14: 1–12.
- Kampman E, Slattery ML, Caan B, Potter JD. Calcium, vitamin D, sunshine exposures, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes and Control* 2000; 11: 459–466.
- Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Stram DO, Henderson BE, Kolonel LN. Calcium, vitamin D, and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 2007; 166 (11): 1259–1269.
- Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occupational and Environmental Medicine* 2002; 59 (4): 257–262.
- Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: Reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *International Journal of Cancer* 2008; 122 (8): 1690–1694.
- Bertone-Johnson E, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz G, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2005; 14 (8): 1991–1997.
- Freedman DM, Chang SC, Falk RT, Purdue MP, Huang WY, McCarty CA, et al. Serum levels of vitamin D metabolites and breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2008; 17 (4): 889–894.
- Gissel T, Rejnmark L, Mosekilde L, Vestergaard P. Intake of vitamin D and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2008; 111 (3–5): 195–199.
- Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2007; 16 (3): 422–429.
- John EM, Schwartz GG, Koo J, Wang W, Ingles SA. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and breast cancer risk in a multiethnic population. *American Journal of Epidemiology* 2007; 166 (12): 1409–1419.
- John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971–1975 to 1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1999; 8 (5): 399–406.
- Corder EH, Guess HA, Hulka BS, Friedman GD, Sadler M, Vollmer RT, et al. Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1993; 2: 467–472.
- Gann PH, Ma J, Hennekens CH, Hollis BW, Haddad JG, Stampfer MJ. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1996; 5: 121–126.
- Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Kolonel LN, Chen TC, Turner A, et al. Serum vitamin D metabolite levels and the subsequent development of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 425–432.
- Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willett WC, Giovannucci E. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes and Control* 2004; 15: 255–265.
- Jacobs ET, Giuliano MF, Martinez ME, Hollis BW, Reid ME, Marshall JR. Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and the risk of prostate cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2004; 89–90: 533–537.
- 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; 11: 847–852.
- Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *International Journal of Cancer* 2004; 108 (1): 104–108.
- Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100 (11): 796–804.
- Li H, Stampfer MJ, Hollis BW, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter DJ, et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Medicine* 2007; 4 (3): e103.
- Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium and fructose

- intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Research* 1998; 58: 442–447.
48. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorus, vitamin D, and risk of prostate cancer. *Cancer Causes and Control* 1998; 9: 559–566.
49. Chan JM, Pietinen P, Virtanen M, Malila N, Tangrea J. Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorus (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 859–867.
50. Kristal AR, Cohen JH, Qu P, Stanford JL. Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2002; 11: 719–725.
51. John EM, Schwartz GG, Koo J, Van Den Berg D, Ingles SA. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of advanced prostate cancer. *Cancer Research* 2005; 65 (12): 5470–5479.
52. John EM, Dreon DM, Koo J, Schwartz GG. Residential sunlight exposure is associated with a decreased risk of prostate cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2004; 89–90: 549–552.
53. Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, Liu S, Saxby MF, Jones PW, et al. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet* 2001; 358 (9282): 641–642.
54. Bodiwala D, Luscombe CJ, French ME, Liu S, Saxby MF, Jones PW, et al. Associations between prostate cancer susceptibility and parameters of exposure to ultraviolet radiation. *Cancer Letters* 2003; 200 (2): 141–148.
55. Rukin N, Blagojevic M, Luscombe CJ, Liu S, Saxby MF, Ramachandran S, et al. Associations between timing of exposure to ultraviolet radiation, T-stage and survival in prostate cancer. *Cancer Detection and Prevention* 2007; 31 (6): 443–449.
56. Schwartz GG, Hanchette CL. UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). *Cancer Causes and Control* 2006; 17 (8): 1091–1101.
57. Porojnicu A, Robsahm TE, Berg JP, Moan J. Season of diagnosis is a predictor of cancer survival. Sun-induced vitamin D may be involved: a possible role of sun-induced Vitamin D. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007; 103 (3–5): 675–678.
58. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (18): 2984–1991.
59. Zhou W, Heist RS, Liu G, Asomaning K, Neuberger DS, Hollis BW, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (5): 479–485.