

# EINFLUSS VON ANTI-ÖSTROGENEN AUF DEN KUPFERSTOFFWECHSEL

## Einführung

Schon seit vielen Jahren ist es bekannt, daß verschiedene Hormone den Kupferstoffwechsel beeinflussen können, wobei vielfältige Daten zu den Östrogenen vorliegen. Erst in den letzten Jahren sind erste Arbeiten über den Einfluß von anti-Östrogenen auf den Kupferstoffwechsel erschienen. Diese Fragestellung ist insofern von besonderem Interesse, da anti-Östrogene in breitem Umfang bei Patientinnen mit Z. n. Mamma-Carcinom zur Anwendung kommen. Beim Mamma-Carcinom, wie auch bei anderen Tumoren, wurde das Kupfer jedoch auch als Marker für die Krankheitsaktivität beschrieben. Eventuell überlagernde Wirkungen auf den Kupferstoffwechsel sind daher zu diskutieren.

## Kupfer und Östrogene

Bereits seit den fünfziger Jahren dieses Jahrhunderts ist bekannt, daß es während der Schwangerschaft zu einem Anstieg der Kupferkonzentration im Blut kommt, vor allem im zweiten und dritten Trimester (Markowitz et al., 1955). Dieser Erhöhung der Kupferkonzentrationen liegt eine gesteigerte Synthese des kupferhaltigen Plasmoproteins Coeruloplasmin zugrunde. In der weiteren Folge wurde der Einfluß verschiedener oraler Kontrazeptiva auf den Kupferstoffwechsel untersucht (Übersicht bei Smith and Brown, 1976). Östrogenhaltige orale Kontrazeptiva führen zu einem signifikanten Anstieg der Coeruloplasmin- und Kupferkonzentrationen im Blut, wobei die Höhe des Anstieges in Abhängigkeit zur Östrogendosis steht. Teilweise wurden Erhöhungen der Kupferkonzentrationen im Blut auf mehr als das Doppelte der Ausgangswerte beobachtet. Die alleinige Gabe von Progesteron hat hingegen keinen signifikanten Einfluß auf die Kupferkonzentrationen im Blut.

## Kupferkonzentrationen bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom

De Jorge et al. beschrieben bereits in den sechziger Jahren erhöhte Kupferkonzentrationen im Blut bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom. In einer vergleichenden Studie wurden von Boinet et al. (1982) CEA, Ferritin und Serumkupfer bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium untersucht. Bei allen drei Parametern wurde ein ähnliches Verteilungsbild mit höchsten Werten bei fortgeschrittener Erkrankung gefunden. So wird bei der Patientengruppe mit progressiver Erkrankung und Metastasierung in 78 % ein erhöhter Kupferspiegel, in 67 % eine CEA-Erhöhung und in 68 % eine Ferritinerhöhung gefunden.

Erhöhte Kupferkonzentrationen korrelieren dabei mit schlechten Prognosen nach der initialen TNM-Klassifizierung. Kupferkonzentrationen im Blut können daher ein wichtiger Marker bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom sein.

Die Erhöhung der Kupferkonzentrationen beruht auf einem Anstieg von Coeruloplasmin und kann als unspezifische Reaktion des Wirtsorganismus aufgefaßt werden, wie sie nicht nur bei Tumorerkrankungen beobachtet werden kann, sondern auch bei anderen Erkrankungen, die mit einer Stimulierung humoraler Abwehrmechanismen einhergehen können.

## Kupfer und anti-Östrogene

Das anti-Östrogen Tamoxifen, das seit den siebziger Jahren in der Behandlung des Mamma-Carcinoms eingesetzt wird, kann auf manche Zielorgane wahrscheinlich Östrogenwirkungen ausüben (Fornander et al., 1993). Seine Auswirkungen auf den Kupferstoffwechsel wurden erst in den letzten Jahren untersucht, wobei die Ergebnisse dieser Studien in Anbetracht der geringen Patientenzahlen als vorläufig angesehen werden müssen.

Bertolissi et al. untersuchten 72 postmenopausale Frauen, die wegen eines Mamma-Carcinoms der Stadien I und II operiert wurden und postoperativ adjuvant 20 mg Tamoxifen/die erhielten. Die Serumkupferkonzentrationen betragen vor Aufnahme der Tamoxifentherapie 1,20 mg/l im Mittel und erhöhten sich nach 30 Tagen Tamoxifengabe auf durchschnittlich 1,58 mg/l auf der Basis eines gleichzeitig feststellbaren Coeruloplasminanstiegs (Bertolissi et al., 1997). Diese Studie legt die Annahme nahe, daß Tamoxifen einen stimulierenden Einfluß auf die Synthese des kupferhaltigen Plasma-proteins Coeruloplasmin ausübt. Antila et al. (1992) untersuchten Patientinnen mit Mamma-Carcinom unter postoperativer Radiotherapie, wobei fünf dieser Patientinnen gleichzeitig Tamoxifen erhielten. Bei diesen fünf Patientinnen war ein signifikanter Anstieg der Kupferkonzentrationen festzustellen.

Auch aus einer älteren Arbeit (Rossner and Wallgreen, 1984) ergeben sich Hinweise auf einen Anstieg der Coeruloplasminkonzentrationen unter einer Gabe von 40 mg Tamoxifen täglich für einen Zeitraum von zwei Monaten.

## Schlussfolgerungen

Wenngleich die Zahl der vorliegenden Arbeiten gering ist, so ergeben sich doch Hinweise darauf, daß anti-Östrogene wie Tamoxifen zu einem Anstieg der Coeruloplasmin- und Kupferkonzentrationen im Blut führen können. Die Interpretation der Kupferkonzentrationen bei Patientinnen mit Mamma-Carcinom erfordert eine Berücksichtigung solcher hormoneller Einflüsse.

---

### Literatur

Antila HM et al.: The effect of postoperative radiotherapy on leukocyte zinc, serum trace elements and nutritional status of breast cancer patients. *Acta Oncol* 1992; 31: 569–572

Bertolissi A et al.: Copper and iron metabolism during tamoxifen therapy. *Tumori* 1997; 83, Supp 1:105

Boinet T et al.: The potential role of serum copper in the prognosis and surveillance of breast carcinoma. A preliminary report on 154 cases. *Tumor-Diagnostic & Therapy* 1982; 3: 156–160

De Jorge FB et al.: Biochemical studies of copper, copper oxidase, magnesium, sulphur, calcium and phosphorus in cancer of the breast. *Clin Chim Acta* 1965; 12: 403–406

Fornander T et al.: *Eur J Cancer* 1993; 29 A: 497–500

Markowitz H et al.: Studies on copper metabolism. XIV. Copper, coeruloplasmin and oxidase activity in sera of normal human subjects and pregnant women. *J Clin Invest* 1955; 34: 1498–1508

Smith JC and Brown ED: Effects of oral contraceptive agents on trace element metabolism – a review. In: *Trace elements in human health and disease. Volume II.* Academic Press, New York, 1976: 315–345