



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/pisc



EXTENDED ABSTRACT

Magnesium in der Onkologie[☆]



Oliver Micke^{a,*}, Jens Büntzel^b, Robert Hunger^c, Klaus Kisters^d,
Ralph Mücke^e

^aFranziskus Hospital, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bielefeld

^bSüdharzkrankenhaus, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Nordhausen

^cLürlibadstr. 80, Chur, Schweiz

^dSt. Anna Hospital, Medizinische Klinik I, Herne

^eKlinikum Lippe, Strahlentherapeutische Klinik, Lemgo

Received 30 July 2014; accepted 31 August 2014

Available online 3 December 2014

Dem Elektrolyt Magnesium wird bisher in der Onkologie nur wenig Beachtung geschenkt (Micke et al., 2013). Dennoch spielt es gerade hier bei zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen eine wichtige Rolle, wie z.B. in der Kanzerogenese, der Regulation der DNA- und RNA-Synthese, der Mitose, der Metastasierung, der nukleären Reparaturmechanismen und der Apoptose (Castiglioni and Maier, 2011; Wolf et al., 2007; Wolf et al., 2009a,b). Daher verdient Magnesium auf jeden Fall mehr medizinische Beachtung.

Insbesondere bei onkologischen Therapien (Wolf et al., 2009a), die die Nierenfunktion negativ beeinflussen, wie z.B. Cisplatin, kann es zu ausgeprägten und oft auch behandlungsbedürftigen Hypomagnesiämien kommen (Micke et al., 2008). Ein neuer Aspekt hat sich durch die Einführung der Epidermal growth factor receptor (EGFR) Antikörper Cetuximab und Panitumumab in die onkologische Therapie, insbesondere bei

kolorektalen Karzinomen, ergeben (Tejpar et al., 2007; Vincenzi et al., 2008b). Diese Behandlung führt über eine Interaktion mit dem transient receptor potential cation channel TRPM6 (Muallem and Moe, 2007; Thebault et al., 2009) bei der Mehrzahl der behandelten Patienten zu einer klinischen Hypomagnesiämie und in immerhin 10% bis 36% der Fälle zu schweren Grad III/IV Hypomagnesiämien (Tejpar et al., 2007; Vincenzi et al., 2008b). Dabei zeigte sich interessanterweise ein signifikanter positiver Zusammenhang der Hypomagnesiämie mit dem klinischen Ansprechen auf die Antikörpertherapie sowie einer signifikant besseren Überlebenszeit (Vincenzi et al., 2008a). Leider konnte die aktuelle randomisierte Studie von Vickers et al. (2013) diese Ergebnisse nicht bestätigen und unterstrich damit erneut den nachteiligen Effekt des Magnesiummangels, welcher auch von anderen Autoren beobachtet wurde (Wolf and Hilewitz, 2014).

Die zugrundeliegende pathophysiologischen Mechanismen sind so gut wie unbekannt, aber möglicherweise liegen ähnliche Faktoren zugrunde, wie wir sie bereits für Hypomagnesiämie und die Strahlentherapie postuliert haben (Micke et al., 2010), wie z.B. die Hemmung der DNA-Reparatur in Tumorzellen. Ob dieses Phänomen auch bei anderen Formen der EGFR-Inhibition auftritt, wie z.B. bei der Targeted Therapy mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, kann ebenfalls postuliert werden, ist aber bisher nicht ausreichend untersucht (Liebscher and Liebscher, 2013).

Eindeutig ist, dass die transient receptor potential cation channels TRPM6 und TRMP7 eine Schlüsselrolle in

[☆]Dieser Beitrag gehört zum Sonderheft "Den Elementen auf der Spur - Diagnostik und medizinische Bedeutung der Spurenelemente".

*Correspondence to: Franziskus Hospital, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Kiskerstr. 26, D-33615 Bielefeld, Germany. Tel.: +49 521 5891801; fax: +49 521 5891804.

E-mail addresses: strahlenklinik@web.de (O. Micke), jens.buentzel@shk-ndh.de (J. Büntzel), robert.hunger.chur@gmail.com (R. Hunger), kisters@annahospital.de (K. Kisters), Ralph.Muecke@klinikum-lippe.de (R. Mücke).

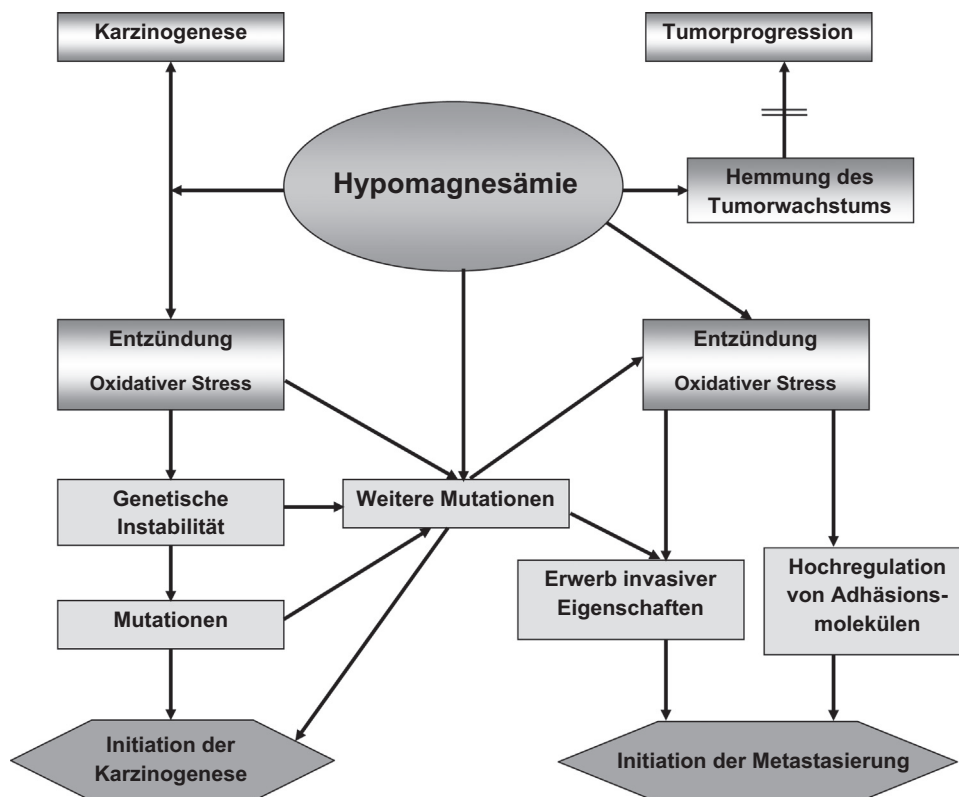


Figure 1 Magnesium und Krebs sind komplex miteinander verwoben (nach Castiglioni and Maier, 2011).

Magnesiummetabolismus spielen (Schlingmann et al., 2007). Der TRPM7 Kanal scheint auch einer ein Hauptdarsteller im Prozess von Tumorwachstum und -entwicklung zu sein, indem er Proliferation, Migration und Metastasierung beeinflusst und damit die Rolle von Magnesium vermittelt (Trapani et al., 2013; Wolf and Trapani, 2012). Das kann auch verschiedene diagnostische und therapeutische Möglichkeiten implizieren (Trapani et al., 2013). Abbildung 1 stellt die enge Verzahnung von Magnesiummangel und Tumorgenese dar. Figure 1.

Weitere klinisch interessante Aspekte von Magnesium finden sich in der Behandlung von Hitzewallungen unter hormonablativer Therapie (Smith, 2009). Magnesium ist für seine neuro- und vasoaktiven Effekte bekannt (Kisters et al., 2010; Micke et al., 2013). Auch wenn sich im Internet unzählige Hinweise zur Behandlung von Hitzewallungen mit Magnesium finden - allein die Suchmaschine Google fördert mehr als 253.000 Treffer - gibt es bisher aber kaum wissenschaftliche Daten zu diesem Thema (Micke et al., 2013).

In einer eigenen Pilotstudie mit 6 Patientinnen mit Brustkrebs und deutlichen Hitzewallungen unter Hormonentzugstherapie wurden 300 bis 600 mg Magnesium oral über 4 bis 6 Wochen appliziert. Bei 5/6 (83%) der Patienten kam es zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik. Dabei nahm sowohl die Stärke (Score) als auch die Frequenz der Hitzewallungen signifikant ab. Dies ist sicher ein neuer sehr interessanter Therapieansatz, der weiter verfolgt werden sollte (Micke et al., 2013). Der genaue zugrundeliegende Mechanismus muss jedoch noch näher aufgeklärt werden. Weitere Studien in der Literatur unterstützen mittlerweile unsere Ergebnisse (Park et al., 2010).

Auch im Lichte der aktuellen Studiendaten bleibt Magnesium für die Onkologie ein hochinteressantes Ion, dessen verschiedenen Facetten unbedingt weiter ausgeleuchtet werden sollten.

Conflict of interest

Die Autoren erklären, dass kein Conflict of Interest vorliegt.

References

- Castiglioni, S., Maier, J.A., 2011. Magnesium and cancer: a dangerous liaison. *Magnes Res.* 24, 92-100.
- Kisters, K., Micke, O., Tokmak, F., Hausberg, M., 2010. Bedeutung eines intakten Magnesiumhaushaltes. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 39, 175-176.
- Liebscher, D.H., Liebscher, U., 2013. Personalized medicine and magnesium deficiency. *Trace Elem. Electrolytes* 30, 81.
- Micke, O., Büntzel, J., Hunger, R., Mücke, R., Kisters, K., 2013. Magnesium in oncology: New aspects of a forgotten cation. *Trace Elem. Electrolytes* 30, 80.
- Micke, O., Hunger, R., Büntzel, J., Mücke, R., Kisters, K., 2010. What about magnesium substitution in radiation oncology? *Magnesium Res.* 23, 57-58.
- Micke, O., Matzkies, F., Mücke, R., Schäfer, U., Büntzel, J., Bruns, F., Hausberg, M., Kisters, K., 2008. Magnesium and zinc balance in cisplatin-based radiochemotherapy in advanced head and neck cancer patients. *Trace Elem. Electrolytes* 25, 234.
- Muallem, S., Moe, O.W., 2007. When EGF is offside, magnesium is wasted. *J. Clin. Invest.* 117, 2086-2089.
- Park, H., Smith, T.J., Parker, G.L., Dodson, P., Boardman, C., Morris, M.M., 2010. Effect of oral magnesium on hot flashes in

- breast cancer survivors. *J. Clin. Oncol.* 28, 15s (ASCO 2010 suppl; abstr 9151).
- Schlingmann, K.P., Waldegger, S., Konrad, M., Chubanov, V., Gudermann, T., 2007. TRPM6 and TRPM7 - Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim. Biophys. Acta.* 1772, 813-821.
- Smith, T.J., 2009. Magnesium supplements for menopausal hot flashes. *J. Clin. Oncol.* 27, 1151-1152.
- Tejpar, S., Piessevaux, H., Claes, K., Piront, P., Hoenderop, J.G.H., Verslype, C., Van Cutsem, E., 2007. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.* 8, 387-394.
- Thebault, S., Alexander, R.T., Tiel Groenestege, W.M., Hoenderop, J.G., Bindels, R.J., 2009. EGF increases TRPM6 activity and surface expression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20, 78-85.
- Trapani, V., Arduini, D., Cittadini, A., Wolf, F.I., 2013. From magnesium to magnesium transporters in cancer: TRPM7, a novel signature in tumour development. *Magnes. Res.* 26, 149-155.
- Vickers, M.M., Karapetis, C.S., Tu, D., O'Callaghan, C.J., Price, T.J., Tebbutt, N.C., Van Hazel, G., Shapiro, J.D., Pavlakis, N., Gibbs, P., Blondal, J., Lee, U., Meharchand, J.M., Burkes, R.L., Rubin, H., Simes, J., Zalcberg, J.R., Moore, M.J., Zhu, L., Jonker, D.J., 2013. Association of hypomagnesemia with inferior survival in a phase III, randomized study of cetuximab plus best supportive care versus best supportive care alone: NCIC CTG/AGITG CO.17. *Ann. Oncol.* 24, 953-960.
- Vincenzi, B., Santini, D., Tonini, G., 2008a. Biological interaction between anti-epidermal growth factor receptor agent cetuximab and magnesium. *Exp. Opin. Pharmacothera* 9, 1267-1269.
- Vincenzi, B., Santini, D., Galluzzo, S., Russo, A., Fulfaro, F., Silletta, M., Battistoni, F., Rocci, L., Zobel, B.B., Adamo, V., Dicuonzo, G., Tonini, G., 2008b. Early magnesium reduction in advanced colorectal cancer patients treated with cetuximab plus irinotecan as predictive factor of efficacy and outcome. *Clin. Cancer Res.* 14, 4219-4224.
- Wolf, F., Hilewitz, A., 2014. Hypomagnesaemia in patients hospitalised in internal medicine is associated with increased mortality. *Int. J. Clin. Pract.* 68, 111-116.
- Wolf, F.I., Trapani, V., 2012. Magnesium and its transporters in cancer: a new paradigm in tumour development. *Clin. Sci.* 123, 417-427.
- Wolf, F.I., Trapani, V., Cittadini, A., Maier, J.A.M., 2009a. Hypomagnesaemia in oncologic patients: to treat or not to treat? *Magnesium Res* 22, 5-9.
- Wolf, F.I., Cittadini, A., Maier, J.A.M., 2009b. Magnesium and tumors: ally or foe? *Cancer Treat. Rev* 35, 378-382.
- Wolf, F.I., Maier, J.A., Nasulewicz, A., Feillet-Coudray, C., Simonacci, M., Mazur, A., Cittadini, A., 2007. Magnesium and neoplasia: from carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. *Arch Biochem. Biophys.* 458, 24-32.