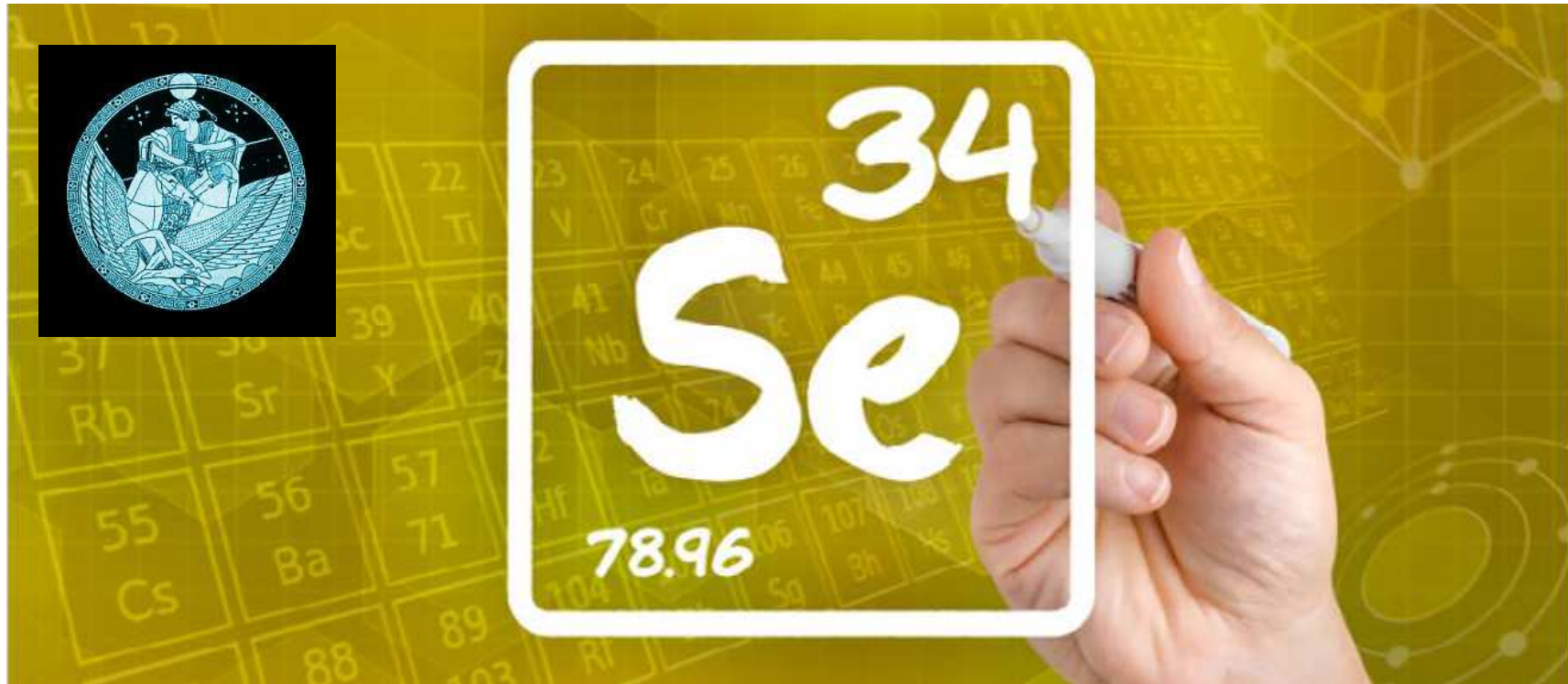


# Selen als supportive Maßnahme während Strahlentherapie



Satellitensymposium Deutscher Krebskongress  
**Supportive Therapie – Alle Potenziale ausgeschöpft?**  
Freitag, 23.02.2018 / 18:00 bis 19:00 h

---

# Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe

## Krankheit

pathogenes Therapiekonzept

konventionelle Therapie

## Heilung

salutogenes Therapiekonzept

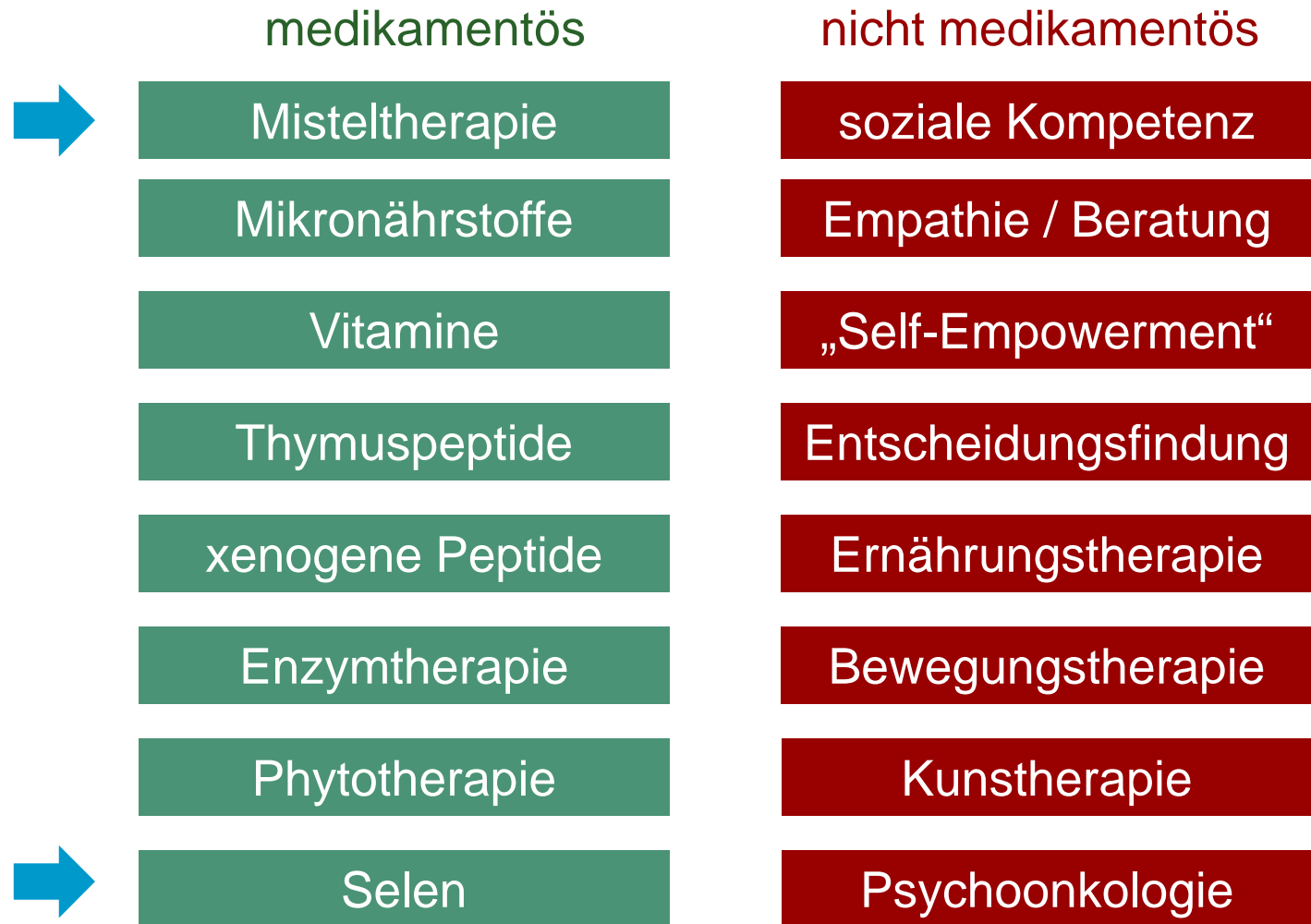
eigene Ressourcen stärken

Sinnhaftigkeit  
Verstehbarkeit  
Handhabbarkeit  
Bewältigung &  
Auseinandersetzung  
Patientenkompetenz

# Erwartungen an Komplementärmedizin

		Evidenz
Patienten	Behandlungsalternative	--
Ärzte / Patienten	Therapieoptimierung	++
Ärzte / Patienten	Nebenwirkungsmanagement	++
Patienten	Rezidivprophylaxe	--
Ärzte / Patienten	Immunrestauration	+
Ärzte / Patienten	Selbsthilfekzept Compliance	+++
Ärzte / Patienten	Beratungskompetenz / Pluralität	++

# „Portfolio“ komplementärmedizinische Methoden in D



TCM / Homöopathie\*  
Naturheilverfahren\*\*

\* Besondere Therapierichtung AMG

\*\* Bestandteil Schulmedizin

# Selen in der Onkologie

## **Die Physiologie von Selen in der Zelle**

Wirkmechanismen von Selen

Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität

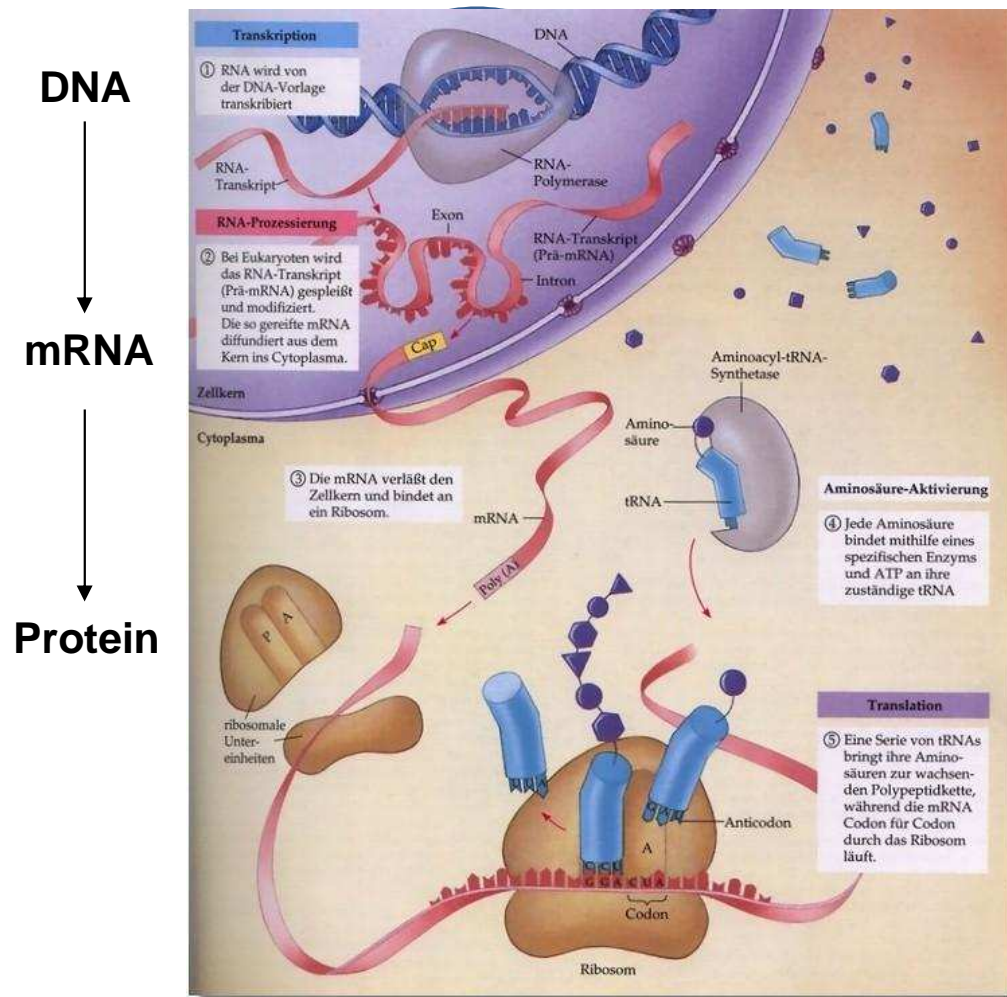
Selen bei Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

Selen / Ausblick / unklare Fragen

# Selen in der Onkologie

Ein essenzielles Spurenelement

Selen: direkt codiert in unserer Erbsubstanz = Rekodierung



Se über „umcodiertes“ Stoppcodon UGA + weitere Faktoren direkt in DNA verankert!

Selenocystein = 21. proteinogene Aminosäure

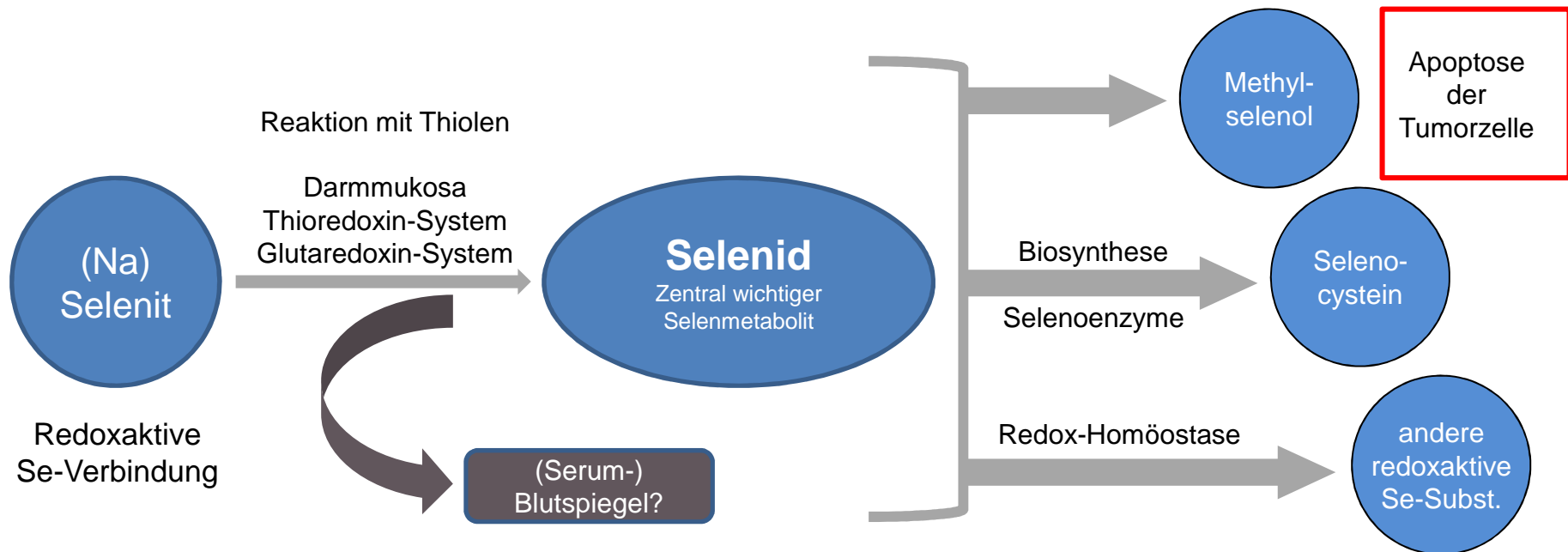
Dieser direkte Einbau über **Rekodierung** ermöglicht oft erst die Funktionsfähigkeit von einigen essenziellen Enzymen

Alle anderen Mineralstoffe und Spurenelemente nur über Raumstruktur der Proteine determiniert!

[http://www.webmic.de/ueberblick\\_protynth.htm](http://www.webmic.de/ueberblick_protynth.htm)

# Biologische Funktionen von Selen

Selenit als redoxaktive und spezifisch anti-tumorale, zytotoxische Substanz



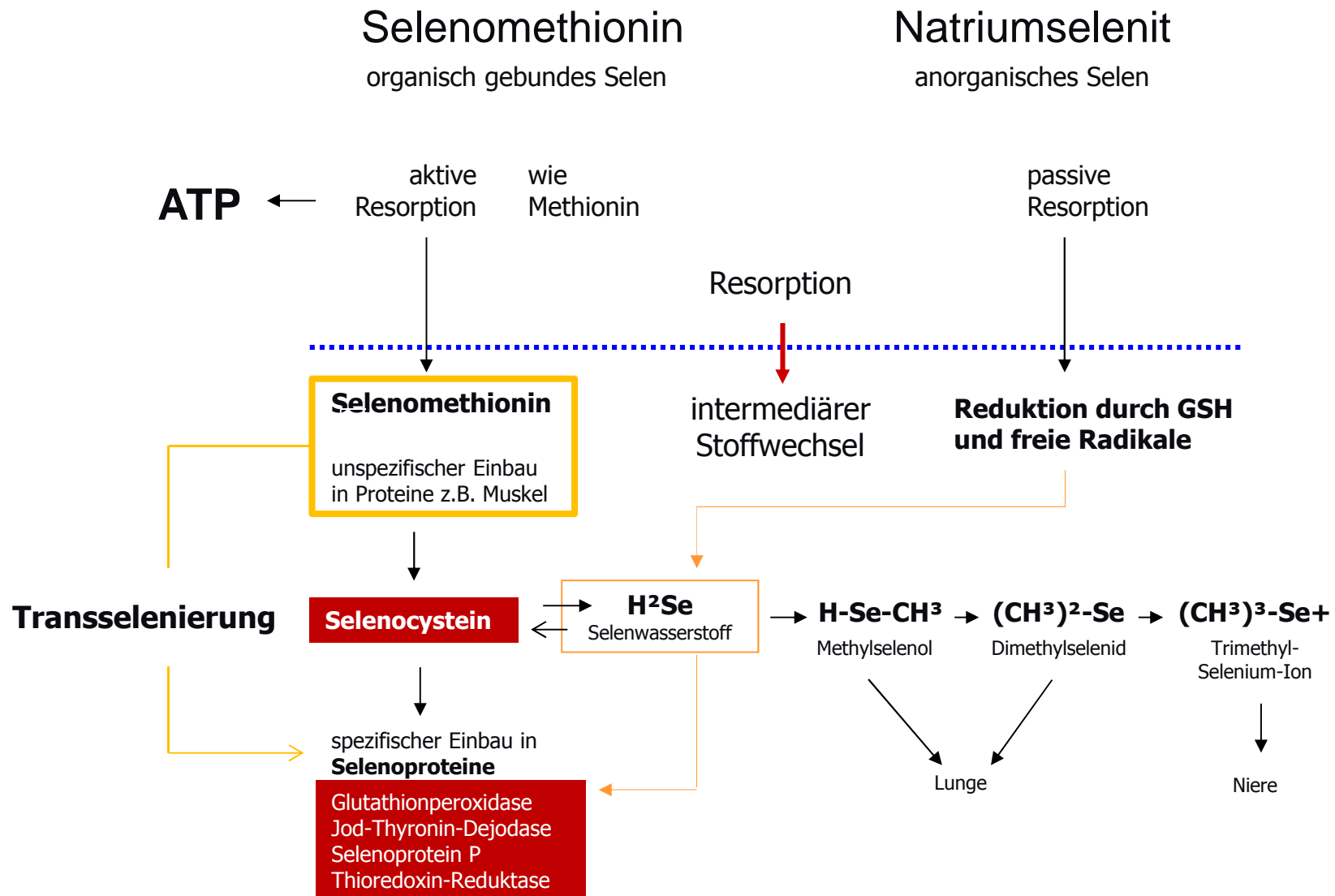
# Selenmetabolite und Oxidationsstufen

Selen		+/- 0
Natriumselenit	←	+ IV
Natriumselenat	←	+ VI
Natriumselenid		- II
Hydrogenselenid		- II
Selenige Säure		+ IV
Selensäure		+ VI
<b>Selenocystein</b>	= wichtiger intermediärer Metabolit	- II
<b>Selenomethionin</b>		- II
<b>Selenodiglutathion</b>		+/- 0
<b>Selenmethylselenocystein</b>		- II
<b>Dimethylselenid</b>		- II
<b>Trimethylselenonium</b>		- II



# Welches Selen ist geeignet ?

Hohe Bioverfügbarkeit von Natriumselenit durch schnellen Einbau in Selenoproteine



# Selen in der Onkologie

Die Physiologie von Selen in der Zelle

## **Wirkmechanismen von Selen**

Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität

Selen bei Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

Selen / Ausblick / unklare Fragen

# Selen

## Physiologische Funktionen

### Se wirkt als...

- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)

Rayman, M.P.: Selenium and human health.  
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

# Selen

## Physiologische Funktionen

### Se wirkt als...

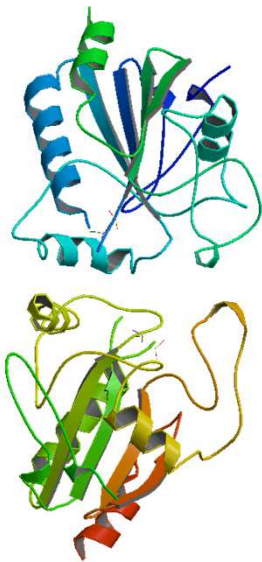
- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)
- › **Essenzieller Bestandteil spezifischer Selenenzyme**

Rayman, M.P.: Selenium and human health.  
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

# Selen

## Physiologische Funktionen

Se als integrale Komponente von > 25 Selenenzymen



Bovine GSH-Px1

	Function or health effect
Glutathione peroxidases (GPxs)	Family of antioxidant enzymes: remove hydrogen peroxide, lipid hydroperoxides, and (GPx4) phospholipid and cholesterol hydroperoxides <sup>4</sup>
GPx1 (cytosolic)	Reduces retroviral virulence by preventing viral mutations; <sup>5</sup> deficiency causes cardiomyopathy <sup>5,6</sup>
GPx2 (gastrointestinal)	Antiapoptotic function in colon crypts; helps to maintain intestinal mucosal integrity <sup>7</sup>
GPx3 (plasma)	Antioxidant in extracellular fluids; kidney is source of GPx3 in plasma; <sup>4,8</sup> thyroid protection from hydrogen peroxide in thyrocytes and follicular lumen <sup>9</sup>
GPx4 (phospholipid)	Membrane-associated; present at high concentrations in the testis, where it is essential for sperm motility and viability <sup>10-12</sup>

Rayman, M.P.: Selenium and human health.  
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012), wikipedia commons

# Selen

## Physiologische Funktionen

### Se wirkt als...

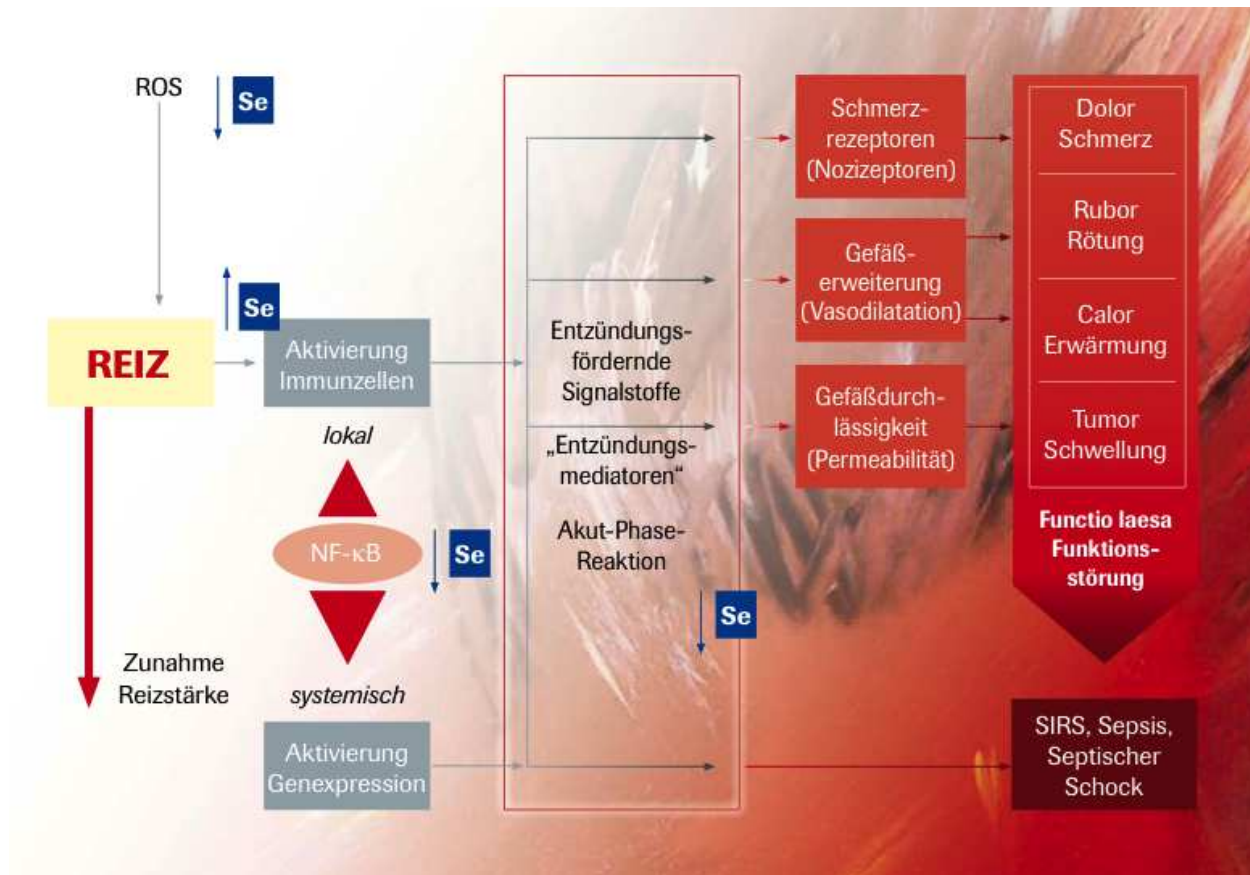
- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)
- › **Essenzieller Bestandteil spezifischer Selenenzyme**
- › Antiinflammatorische (entzündungshemmende) Substanz

Rayman, M.P.: Selenium and human health.  
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

# Selen

## Physiologische Funktionen

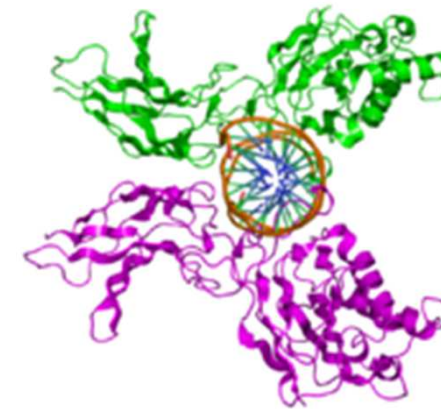
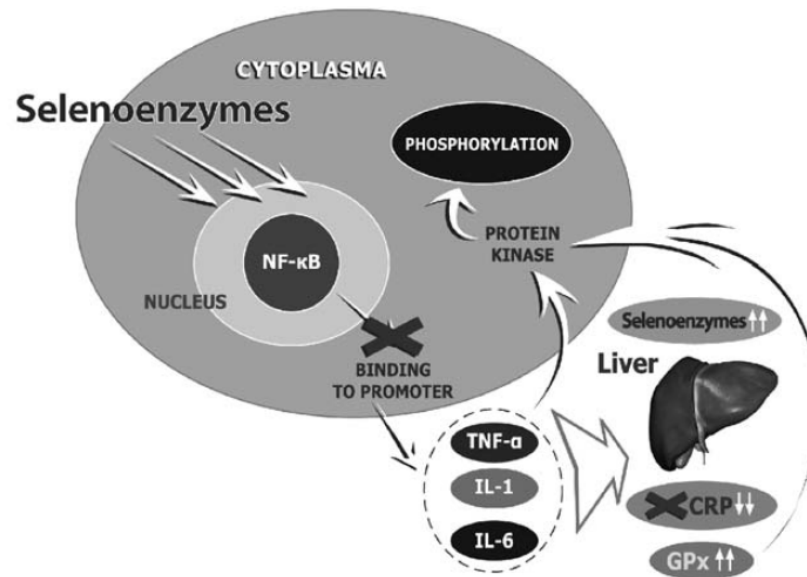
### Se als antiinflammatorische Substanz



# Selen

## Physiologische Funktionen

Se hemmt NF- $\kappa$ B, den zentralen Entzündungsfaktor



Duntas, L.H.: Selenium and Inflammation: Underlying Anti-inflammatory Mechanisms. Hormone Metab. Res. 41: 443 – 447 (2009)  
Wikipedia commons



# Selen

## Physiologische Funktionen

### Se wirkt als...

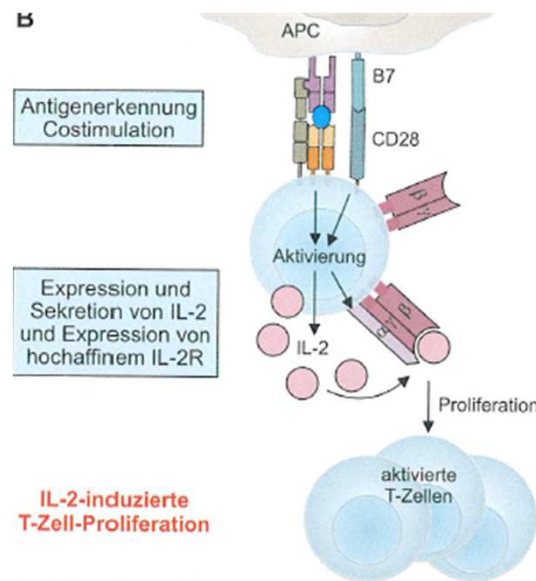
- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)
- › **Essenzieller Bestandteil spezifischer Selenenzyme**
- › Antiinflammatorische (entzündungshemmende) Substanz
- › **Immunaktivator (z.B. reguliert hochaffinen IL-2-Rezeptor hoch)**

Rayman, M.P.: Selenium and human health.  
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

# Selen

## Physiologische Funktionen

### Se aktiviert die Immunantwort: der IL-2-Rezeptor



niedrig affiner IL-2R ( $K_D \sim 10^{-9}M$ )

hochaffiner IL-2R ( $K_D \sim 10^{-11}M$ )



- Ausschüttung von Interleukin-2 IL-2
- Selenabhängige Bildung d. hoch-affinen IL-2-Rezeptors IL-2R
- Aktivierung und Proliferation von T-Zellen
- Aktivierung der Immunantwort

# Selen

## Physiologische Funktionen

### Se wirkt als...

- › Radikalfänger (Scavenger): bindet und inaktiviert freie Radikale (reactive oxygen and / or reactive nitrogen species – ROS / RNS)
- › **Essenzieller Bestandteil spezifischer Selenenzyme**
- › Antiinflammatorische (entzündungshemmende) Substanz
- › **Immunaktivator (z.B. reguliert hochaffinen IL-2-Rezeptor hoch)**
- › Essenzielle Komponente der DNA-Reparatur (z.B. Reparatur des geschädigten *p53*-Tumorsuppressorgens, auch im Tumor!)

Rayman, M.P.: Selenium and human health.  
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

# Selen in der Onkologie

Themensequenz

Die Physiologie von Selen in der Zelle

Wirkmechanismen von Selen

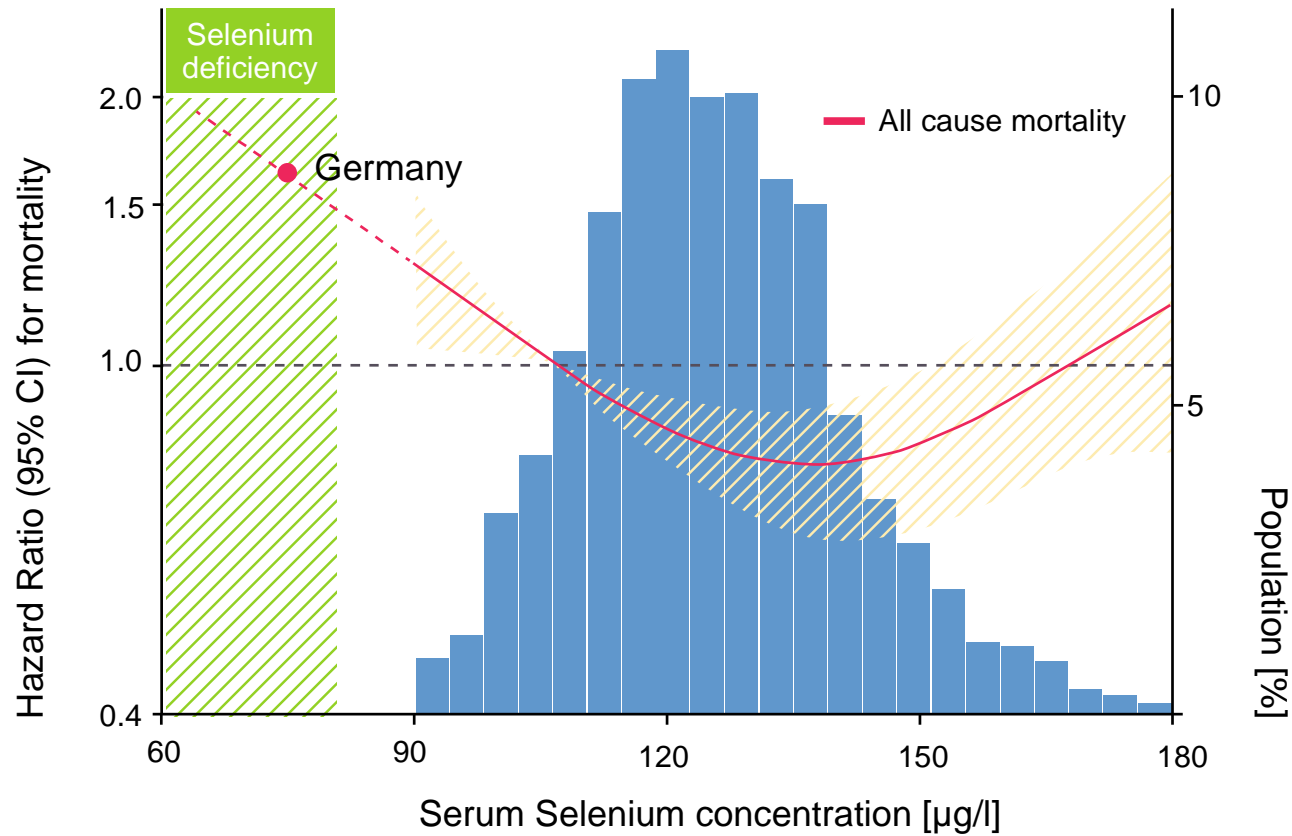
**Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität**

Selen bei Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

Selen / Ausblick / unklare Fragen

# Selen

## Referenzbereiche und Mangelzustände



Modifiziert nach Rayman, M.P.: Selenium and Human Health. Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

# Selen

## Referenzbereiche und Mangelzustände

### Selenmangel – Beispiel Prostata

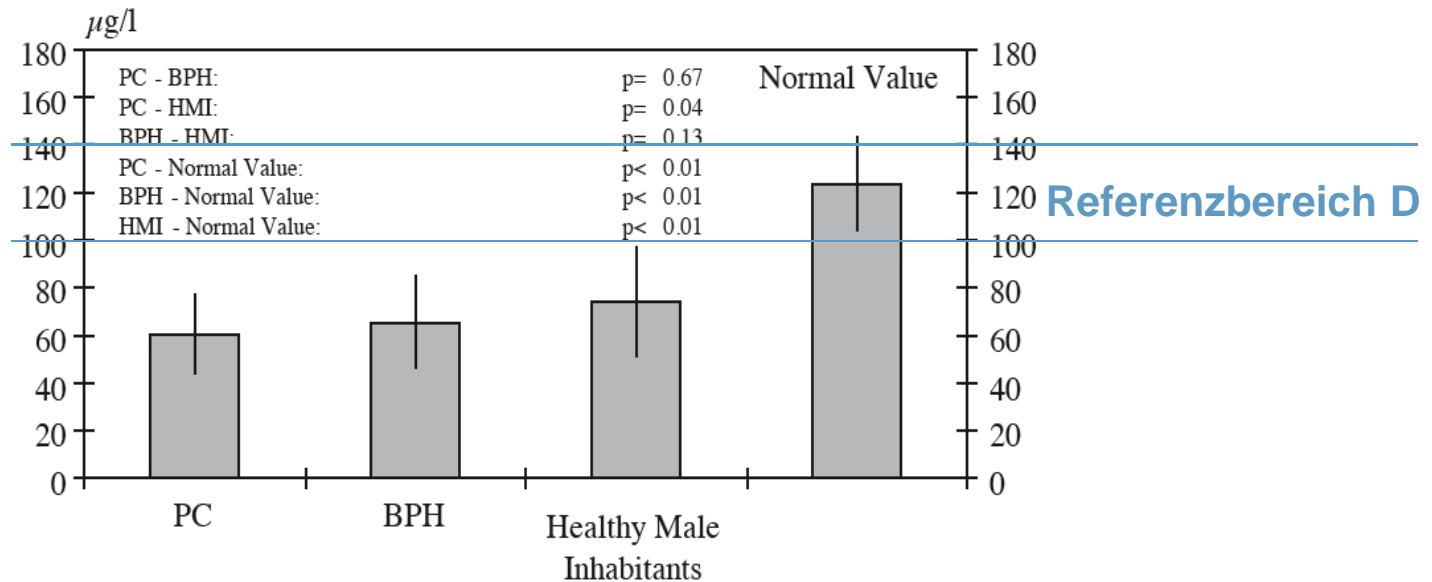
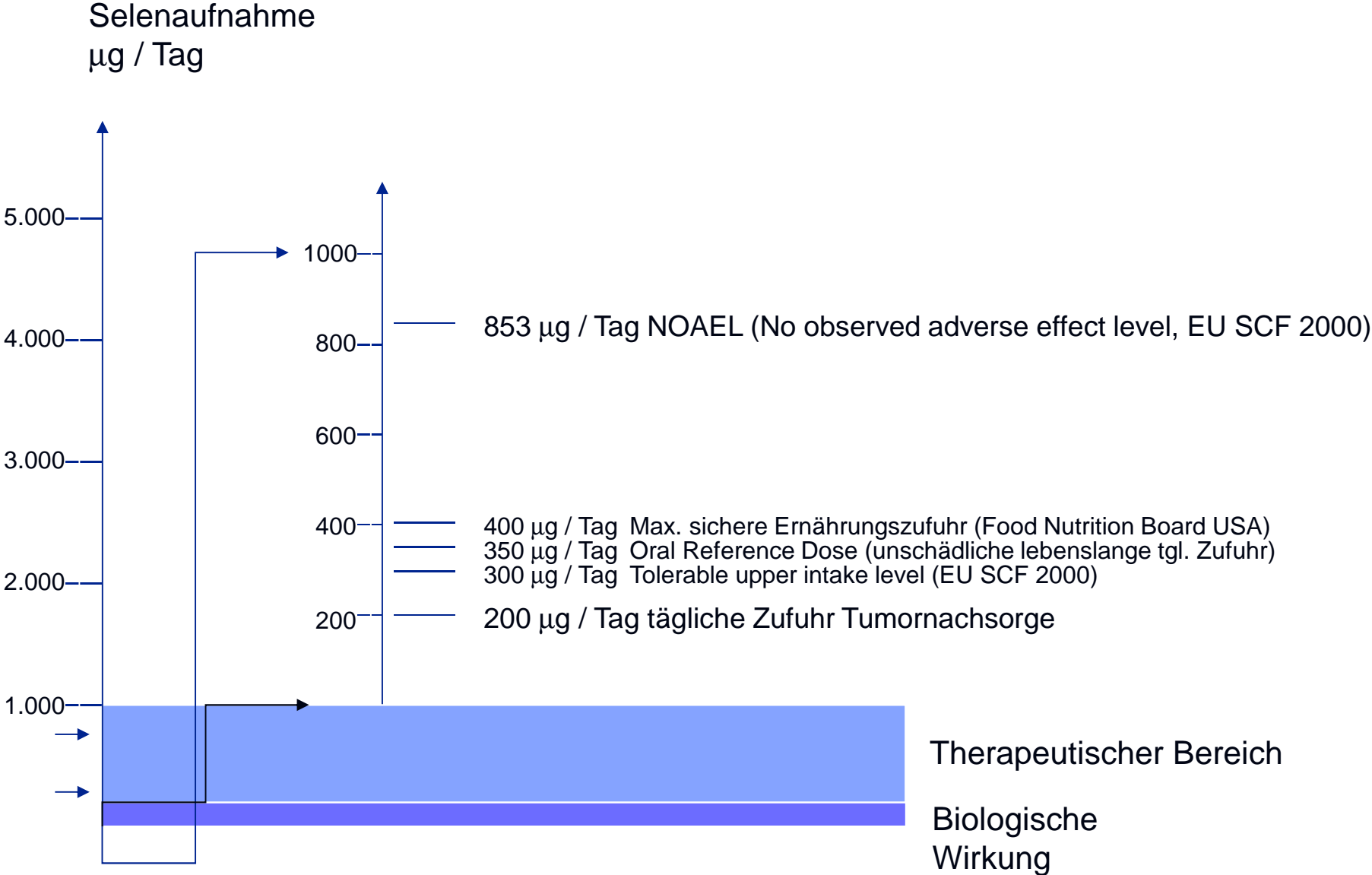


Figure 1. Whole blood selenium levels with standard deviations in patients with PC, BPH and in healthy inhabitants

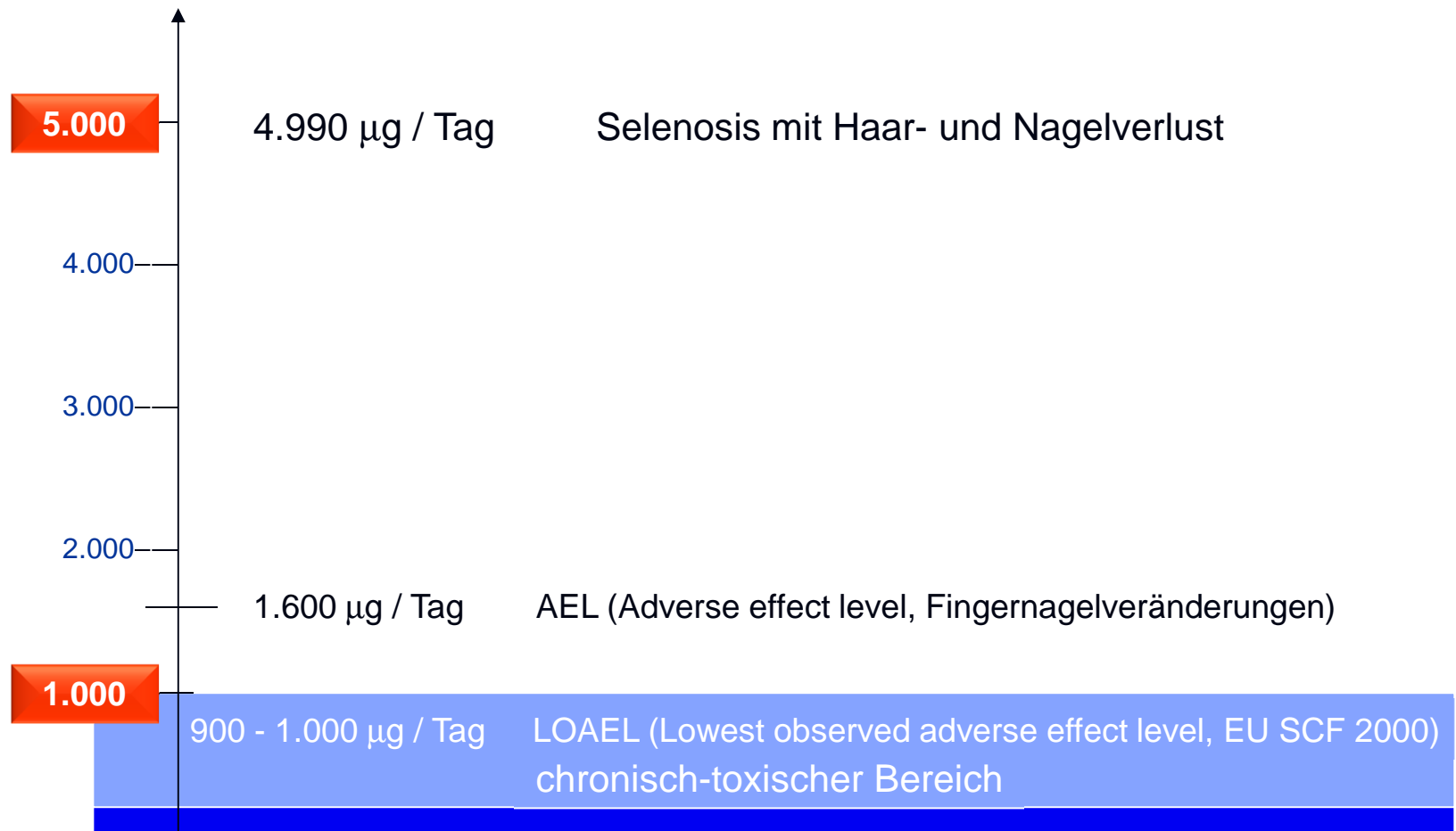
Mücke, R., et al.: Acta Oncologica 48: 452 - 456 (2009)

# Selentoxizität: Dauerzufuhr



# Selentoxizität: Dauerzufuhr

Selenaufnahme  
 $\mu\text{g} / \text{Tag}$



Biologische Wirkung



# Selenvergiftung durch NEM

- Frau, 55 a, 6-wöchige Diarrhö, progressiver Haarverlust, Krämpfe, Schmerzen, Fatigue
- **Supplement Total Body Formula**, T. B. Mega Formula (Atlanta, GA)
- Se-Gehalt angeblich 7,33 mcg/ml, tatsächlich 800 mcg/ml
- **Tagesdosis bei 30 ml ca. 24.000 mcg !**
- Keine Erwähnung von Knoblauchgeruch
- Blutspiegel (Serum) 534 mcg / l, Urin 220 mcg / l

## Annals of Internal Medicine

*Established in 1927 by the American College of Physicians*

[Home](#) | [Current Issue](#) | [Past Issues](#) | [In the Clinic](#) | [ACP Journal Club](#) | [CME](#) | [Collections](#) | [Audio/Video](#) | [Mobile](#)

### LETTER

#### **Selenium Toxicity: A Case of Selenosis Caused by a Nutritional Supplement**

▶ Mark E. Sutter, MD; Jerry D. Thomas, MD; Jennifer Brown, MD; and Brent Morgan, MD

17 June 2008 | Volume 148 Issue 12

# Selenvergiftung durch NEM



Figure. Hair and nail manifestations of selenium toxicity.

**A.** The patient's hair loss occurred in a diffuse and symmetrical distribution. **B.** Mees lines were present on her fingernails.

## Annals of Internal Medicine

*Established in 1927 by the American College of Physicians*

[Home](#) | [Current Issue](#) | [Past Issues](#) | [In the Clinic](#) | [ACP Journal Club](#) | [CME](#) | [Collections](#) | [Audio/Video](#) | [Mobile](#)

### LETTER

#### Selenium Toxicity: A Case of Selenosis Caused by a Nutritional Supplement

▶ Mark E. Sutter, MD; Jerry D. Thomas, MD; Jennifer Brown, MD; and Brent Morgan, MD

17 June 2008 | Volume 148 Issue 12

# Selen in der Onkologie Update 2017

Wirkmechanismen von Selen

Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität

**Selen in der Strahlentherapie bei  
gynäkologischen Tumoren**

Selen / Ausblick / unklare Fragen

# Selenspiegel unter Strahlentherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs (n=209)

**Selenspiegel (S) vor RT**

mean all pts. = 86,4 µg/L

**Selenspiegel (S) nach RT**

mean all pts. = **47,8 µg/L**  
p=0,001

13,9% (n=29) = Werte  
Normalbereich (75-120µg/L)

85,6% (n=179) = Werte  
unter 75 µg/L  
(100 µg/L unterer Wert in D !)

62,7% (n=131)  
**kritische Werte unter 40 µg/L !**

# Selen

bei gynäkologischen Tumoren

## Selen und Strahlentherapie

The image shows a screenshot of the website for the International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. On the left is a navigation menu with links: JOURNAL HOME, CURRENT ISSUE, BROWSE ALL ISSUES, ASTRO ABSTRACTS, ARTICLES IN PRESS, ISSUE HIGHLIGHTS, SEARCH THIS JOURNAL, TOP 10 CITED, THE GREEN JOURNAL, and JOURNAL INFORMATION (with sub-links for Aims and Scope and Editorial Board). The main content area features the journal's logo and title, the Elsevier logo, and the text 'Official Journal of the American Society for Radiation Oncology'. The article title is 'MULTICENTER, PHASE 3 TRIAL COMPARING SELENIUM SUPPLEMENTATION WITH OBSERVATION IN GYNECOLOGIC RADIATION ONCOLOGY'. The authors listed are Ralph Muecke, Lutz Schomburg, Michael Glatzel, Regina Berndt-Skorka, Dieter Baaske, Berthold Reichl, Jens Buentzel, Guenter Kundt, Franz J. Prott, Alexander deVries, Guenther Stoll, Klaus Kisters, Frank Bruns, Ulrich Schaefer, Norman Willich, and Oliver Micke. The article is identified as a clinical investigation and is on behalf of the German Working Group Trace Elements and Electrolytes in Oncology-Akte. The DOI is 10.1016/j.ijrobp.2009.08.013. The journal information at the top right indicates it is Volume 78, Number 8, pages 1-8, published in 2010.

Mücke, R., et al.: Int. J. Radiation Oncol. 78: 828 - 835 (2010)

# Selen

bei gynäkologischen Tumoren

## Selen und Strahlentherapie – Primärer Endpunkt Selen Spiegel

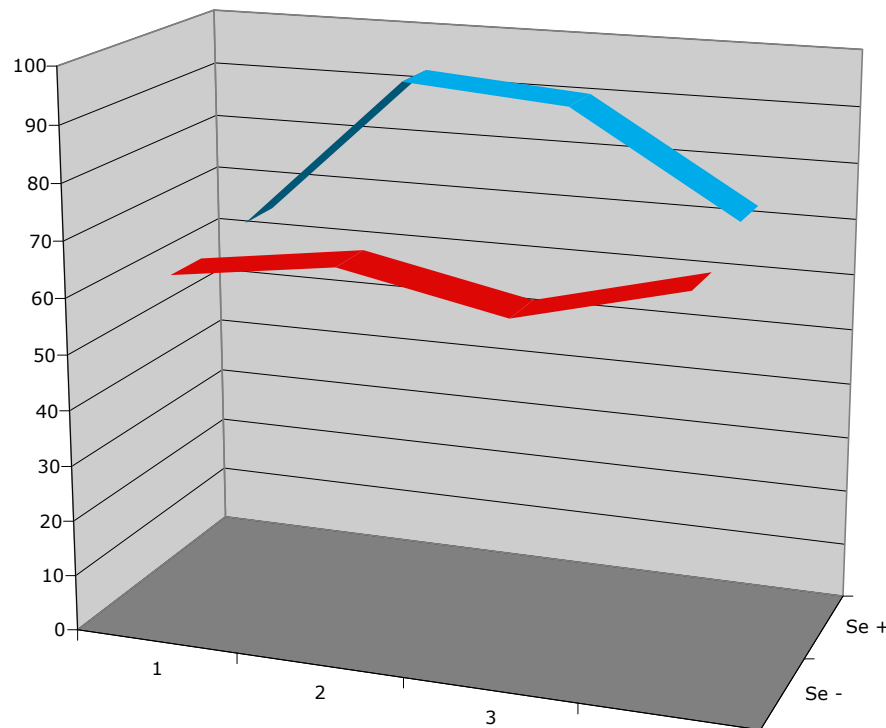


Table 2. Whole-blood selenium levels depending on supplementation of selenium

	With selenium [mean (95% CI)] (µg/L)	Without selenium [mean (95% CI)] (µg/L)	<i>p</i> Value
Before RT	65.3 (60.7–70.0)	63.2 (59.4–68.2)	0.49
50% of RT	93.2 (83.8–102.7)	67.3 (61.6–72.5)	< 0.001
End of RT	90.9 (81.3–95.1)	61.4 (56.4–66.9)	< 0.001
6 wk after RT	73.2 (68.5–80.6)	69.0 (63.1–74.8)	0.32

Mücke, R., et al.: Int. J. Radiation Oncol. 78: 828 - 835 (2010)

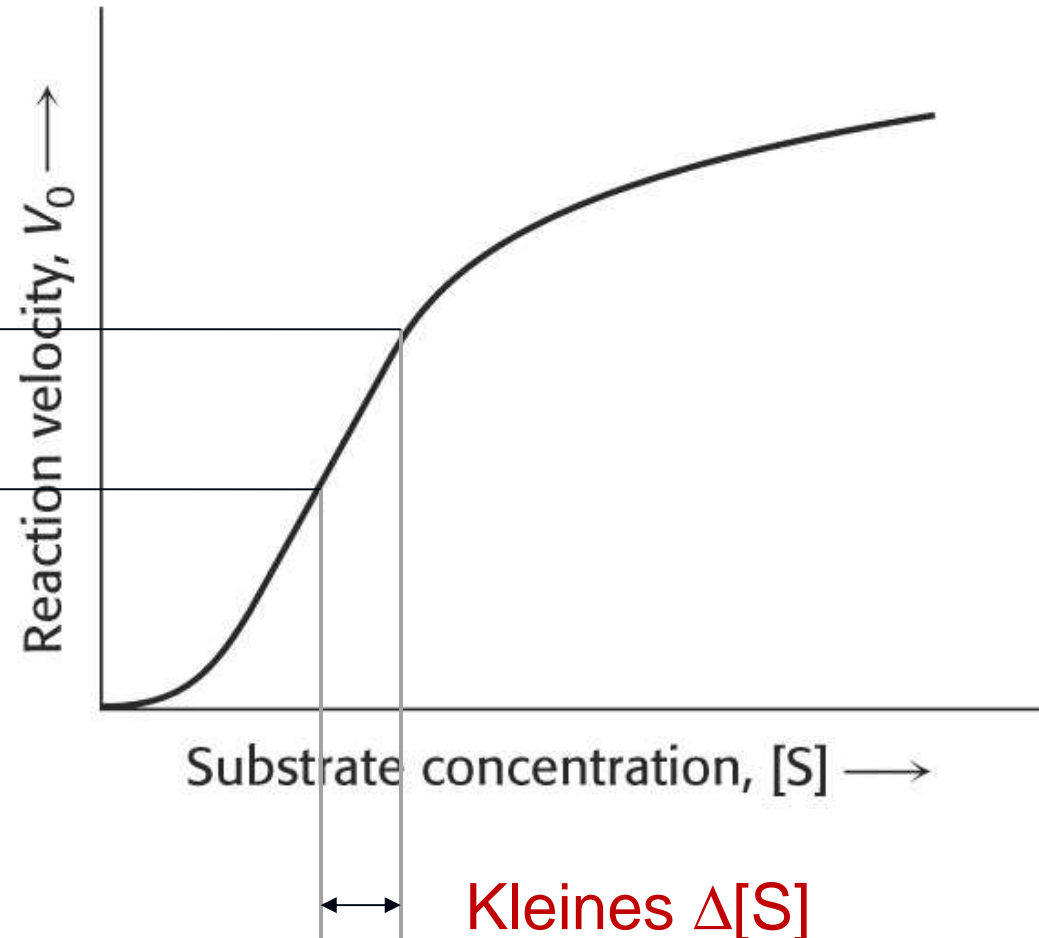
# Selenspiegel und Aktivität von Selenoprotein

Allosterisches Enzym GSH-Px:

kleine Unterschiede in der Substratkonzentration

Großes  $\Delta V_0$

große Unterschiede in der Aktivität !



# Therapeutische Interventionen Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

## Natriumselenit und Strahlentherapie / Studiendesign

### ➤ **Einschluss nach kurativer Operation**

### ➤ **Radiotherapy (control and Se group)**

External RT with 6- to 18-MV linear accelerator

Five fractions per week

3- to 4- fields-box technique

CT-based therapy planning

Optional: vaginal brachytherapy

according to guidelines

### ➤ **Selenium supplementation (Se group)**

500 mcg Se (selenase®) per os on days with RT

300 mcg Se on days without RT

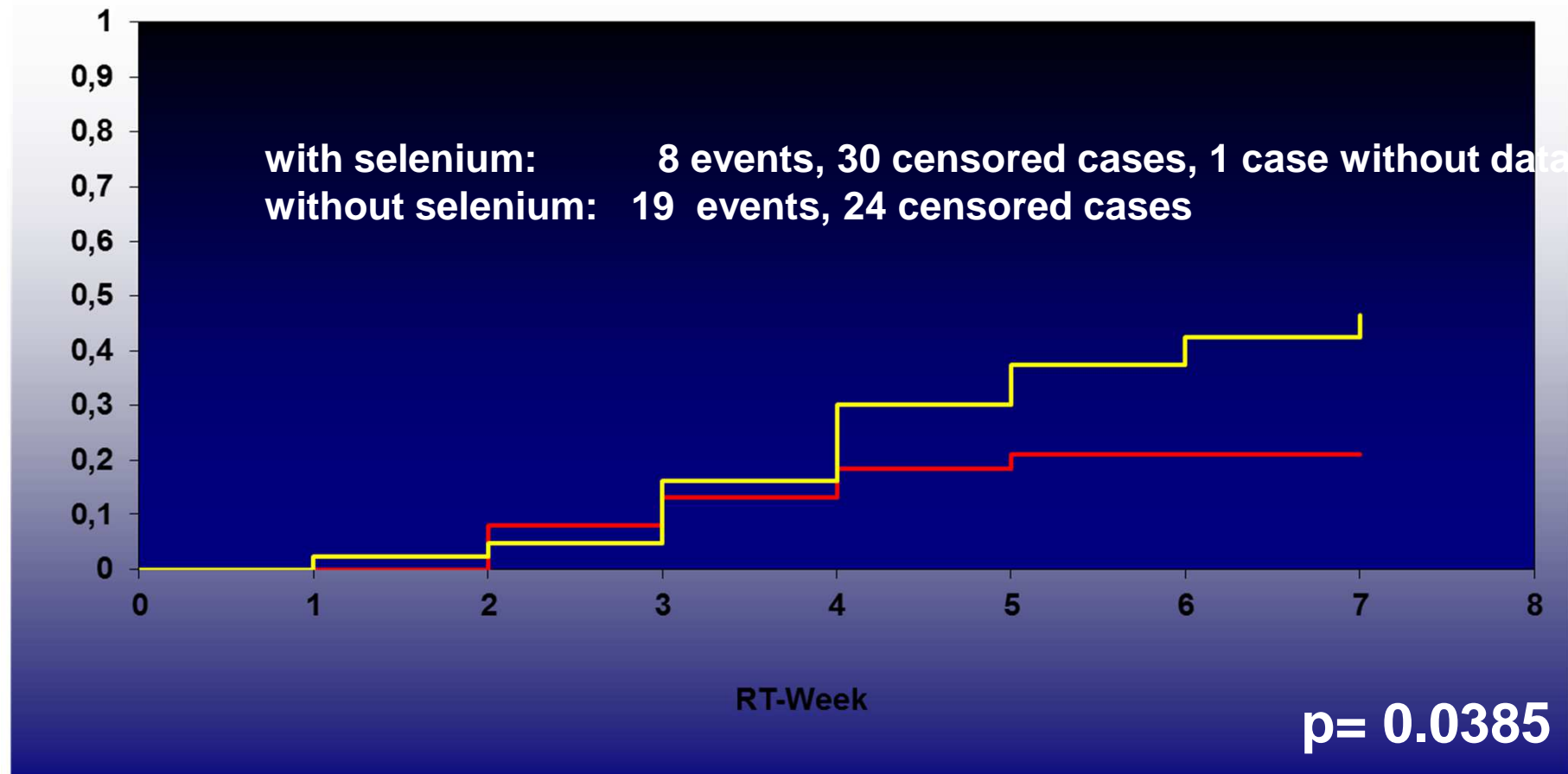
Until the end of radiotherapy





# Sodium Selenite in Gynecologic Radiation Oncology- Update 10/2007

Incidence of at least diarrhea CTC 2



R. Muecke et al., phase-III study comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology (ASCO Abstract 2008)

# Selen

bei gynäkologischen Tumoren

## Selen und Strahlentherapie – Reduktion Diarrhö

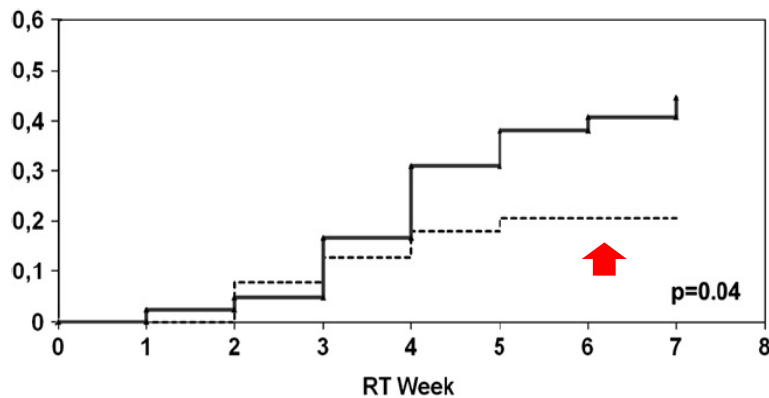


Fig. 2. Univariate analysis (log-rank test) for incidence of diarrhea of at least Grade 2 according to Common Toxicity Criteria depending on supplementation of selenium (solid line, without selenium; dashed line, with selenium). RT = radiotherapy.

Table 3. Number of patients with radiation-induced diarrhea according to CTC at Week 4 of radiotherapy depending on supplementation of selenium

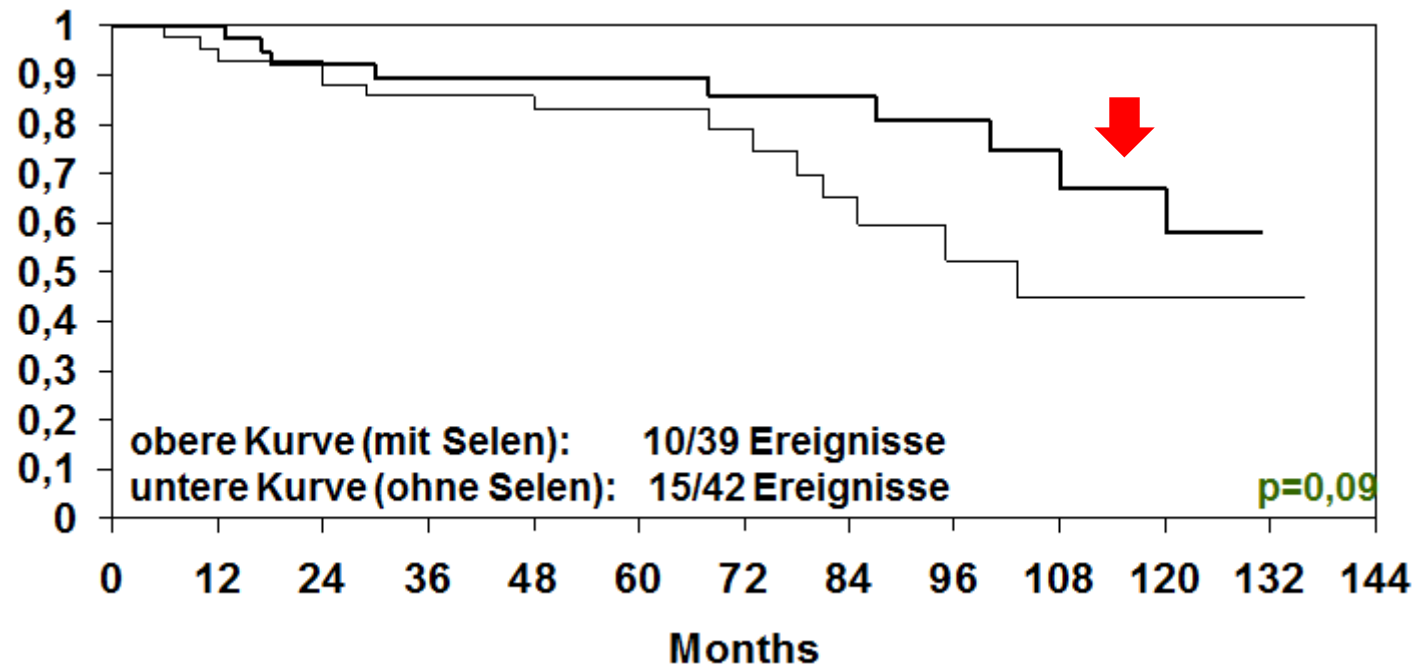
	With selenium	Without selenium	<i>p</i> Value
CTC Grade 0	27	17	
CTC Grade 1	9	17	
CTC Grade 2	2	8	
CTC Grade 3	1	0	
CTC Grade 1–3	12/39	25/42	0.01

*Abbreviation:* CTC = Common Toxicity Criteria.

# Selen

bei gynäkologischen Tumoren

## Selen und Bestrahlung – Follow-up Gesamtüberleben



Mücke, R.: Komplementäre Therapiemöglichkeiten für das radioonkologische Nebenwirkungsmanagement. DEGRO, 9. – 12. Mai 2013, Berlin, Sa, 11.5., Symposium S18

# Molekulargenetische Aspekte zur Selektivität von Selen in Kombination mit DNA schädigenden Zytostatika und/oder Radiotherapie

Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, January 2007:

## Fazit der Autoren:

in klinischen Studien nachgewiesene selektive Wirkungen von **Selen** und **Selenmetaboliten** auf:

„target tissue“ /  
Tumorzellen

+/-70% mutierter p53  
Phänotyp

„ non-target tissue“

nicht mutierter p53  
Wildtyp

# Molekulargenetische Aspekte zur Selektivität von Selen in Kombination mit DNA schädigenden Zytostatika und/oder Radiotherapie

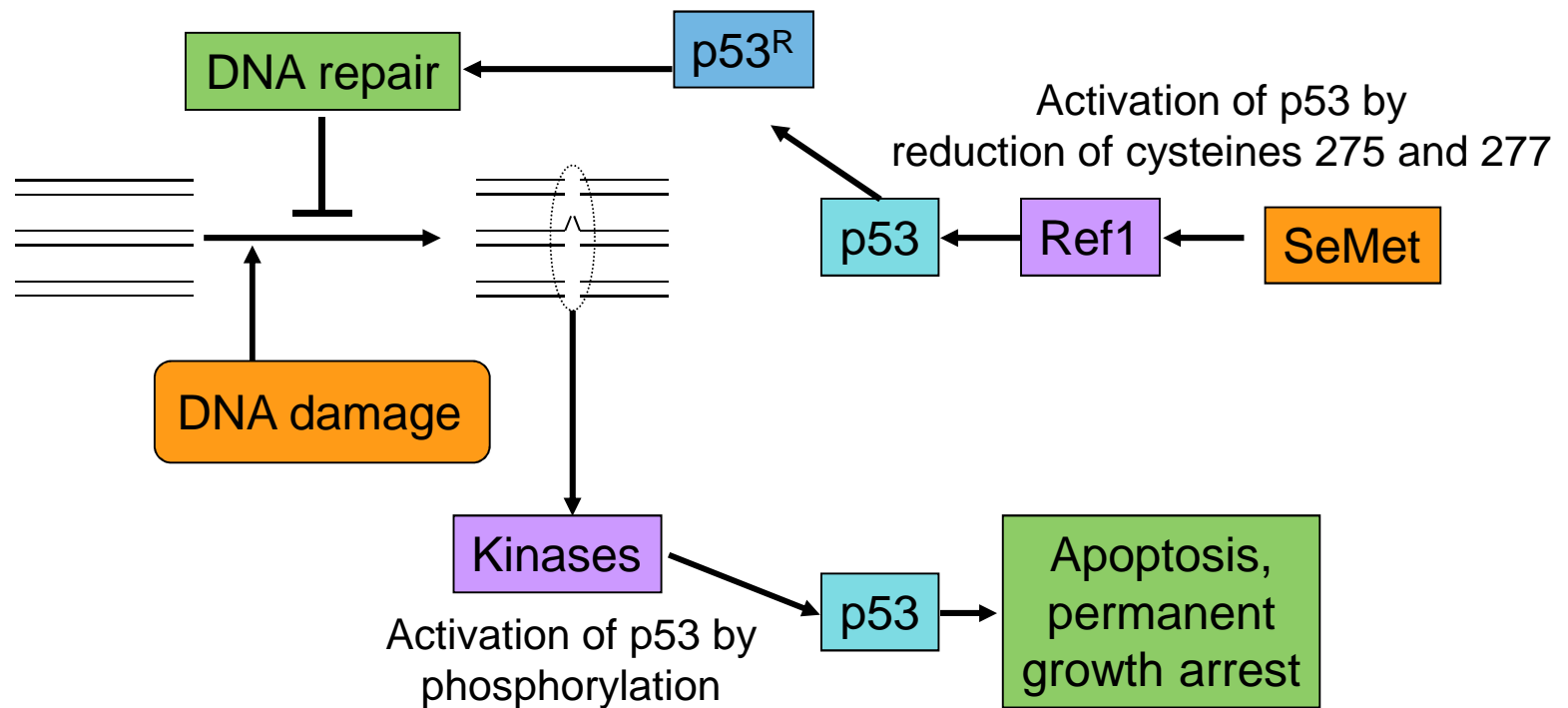
Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, January 2007:

- „Selenium selectivity protects genetically normal cells from DNA damaging agents“.
- Mechanismus:  
selektive Modulation des „**nucleotid excision repair**“ (NER) **abhängig von intaktem p53**  
ausreichender Aktivität von Selenoproteinen (Thioredoxin-Reduktase)

# Selen

## Physiologische Funktionen

### Se und DNA-Reparatur



# New Frontiers: Specific cytotoxicity of Selenium

Direkte antitumorale Effekte von Selen / Natriumselenit?



Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology

Doi: 10.1111/bcpt.12207

*MiniReview*

Selen  
Zytotoxizität  
gegen  
Tumorzellen

## Selenium Cytotoxicity in Cancer

Marita Wallenberg<sup>†</sup>, Sougat Misra<sup>†</sup> and Mikael Björnstedt

Division of Pathology F46, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge,  
Stockholm, Sweden

(Received 2 December 2013; Accepted 21 January 2013)

Wallenberg, M., et al.: Selenium cytotoxicity in cancer. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 114: 377 – 386 (2014)

# Selen

## Zytotoxizität von Selen gegen Krebszellen

### Selenverbindungen induzieren programmierten Zelltod

Compound	Cellular effect and signaling molecules involved	Modes of cell death
Selenite	Superoxide generation, DNA double strand break, Nuclear fragmentation, S-phase arrest Bax,↑ Cyt C release,↑ AIF,↑ SMAC/DIABLO,↑ P53,⊕↑ p21 <sup>⊕</sup> ↑ AKT,⊕↑ JNK1/2,⊕↑ p38 MAPK <sup>⊕</sup> ↑ p27 <sup>Kip1</sup> ↓ p21 <sup>Cip1</sup> ↓	Apoptosis and/or Autophagy
GS-Se-SG	Glutathionylation of membrane protein, DNA fragmentation ERK1 and 2,⊕↑ JNK,⊕↑ p38 MAPK <sup>⊕</sup> ↑ Induction of FasL	Apoptosis
MSA	DNA fragmentation, ER-stress, G <sub>1</sub> -phase arrest PARP1 cleavage, Cleavage of Caspase - 3, 8, 9 and 12 ERK1 and 2,⊕↑ AKT,⊕↑	Apoptosis
Se-cystine	S-phase arrest, DNA fragmentation, ER-stress Cyclin A, D1 and D3,↓ CDK4 and 6,↓ p27 <sup>Kip1</sup> ↓ p21 <sup>Cip1</sup> ↓ P53↓ Caspase activation, PARP1 cleavage, BIM,↑ BIP,↑ CHOP↑ ERK,⊕↑ JNK,⊕↑ p38 MAPK <sup>⊕</sup> ↑	Apoptosis Paraptosis



# Offene Fragen / Ausblicke zum Einsatz von Selen in der Onkologie

Fehlende aktuelle klinische Studien / noch zu geringe Evidenz

## **Planung / Durchführung klinischer Studien in den Bereichen:**

internistische Onkologie

gynäkologische Onkologie

urologische Onkologie

Strahlentherapie

Problematik **Natriumselenit** oder organische Selenverbindungen?

**Natriumselenit** als Prämedikation **medikamentöser Tumorthherapie**?

**Natriumselenit** als Prämedikation zur **Strahlentherapie**?

**Natriumselenit** als **zytotoxische Komponente** in der Onkologie?



## Vielen Dank

**But life wasn't all roses,  
there was lots of locoweed**

**Astragalus crassicaarpus**  
Selen speichernde Pflanze  
in der Prärie / USA

Freia Hooper-Bradford  
Roses and Locoweed-  
The Life of a Cowboy's Wife 2005