



clinicum st.georg
BAD AIBLING

SELEN IN DER SUPPORTIVEN ONKOLOGIE

UPDATE 2023

MEDIZINISCHE WOCHE BADEN-BADEN 2023
03. NOVEMBER 2023

Disclosure / Interessenskonflikt

Für diese Veranstaltung liegt kein Interessenskonflikt vor.

Peter Holzauer

Selen in der Onkologie



Die Geschichte von Selen

Die Physiologie von Selen in der Zelle

Wirkmechanismen von Selen

Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität

Selen bei Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

Selen bei weiteren Tumorerkrankungen

Selen / Tipps aus der Praxis Onkologie

Selen – ein essenzielles Spurenelement



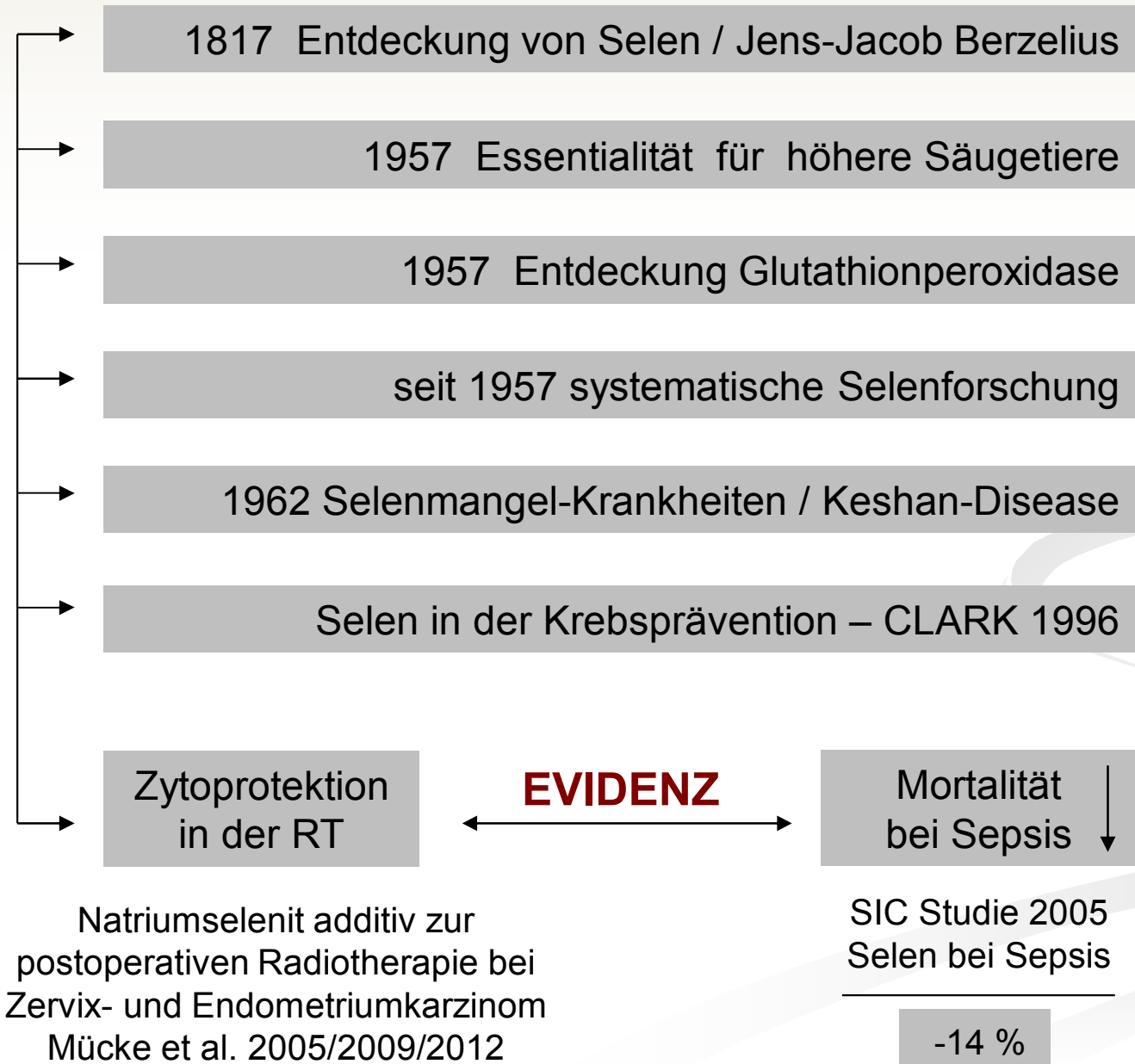
group	1*	2											13	14	15	16	17	18
period	1a	IIa	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	IIIb	IVb	Vb	VIb	VIIb	VIIIb
1	H												IIIa	IVa	Va	VIa	VIIa	0
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg	IIIa**	IVa	Va	VIa	VIIa	VIIIa	VIIIa	VIIIa	Ib	IIb	Al	Si	P	S	Cl	Ar
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	Ac	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****

58	59	60	61	62	63	64		69	70	71		
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd		Tm	Yb	Lu		
90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100		
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm		
										101	102	103
										Md	No	Lr

* Numbering system recommended by the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)
 ** Previous IUPAC numbering system
 *** Numbering system recommended by the Chemical Abstracts Service

Selenium

the long trail to evidence



Selen in der onkologischen Therapie

Selendefizite und Referenzbereiche

Selen-Mangelkrankheiten



Kaschin-Beck-Syndrom

Chondronekrose: v.a. lange Röhrenknochen
Prävention und Therapie mit Selen
Umwelteinflüsse als Kofaktoren



Keshan-Krankheit (1907)

Oft tödliche Herzmuskelerkrankung (v.a. China)
Böden mit extrem niedrigem Selengehalt
Viren als Kofaktoren?

Bilder: wikimedia commons

Selen in der onkologischen Therapie

Selendefizite und Referenzbereiche

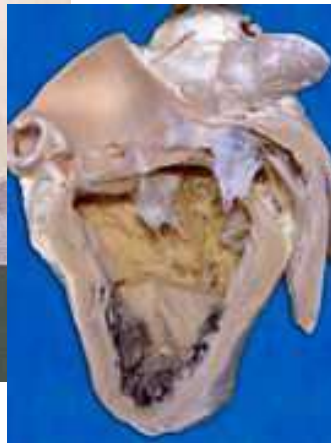


Selen-Mangelkrankheiten



Kaschin-Beck-Syndrom

Chondronekrose: v.a. lange Röhrenknochen
Prävention und Therapie mit Selen
Umwelteinflüsse als Kofaktoren



Keshan-Krankheit (1907)

Oft tödliche Herzmuskelerkrankung (v.a. China)
Böden mit extrem niedrigem Selengehalt
Viren als Kofaktoren?

Bilder: wikimedia commons

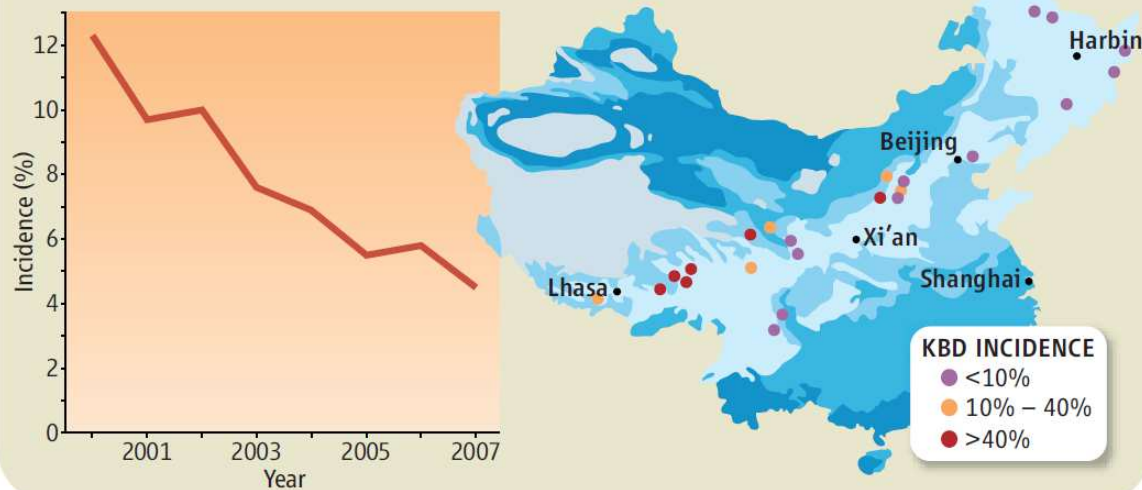
Selen in der onkologischen Therapie

Selendefizite und Referenzbereiche



Kaschin-Beck als medizinisch-ökonomisches Problem

Cause or coincidence? Most KBD cases (dots represent incidence in representative villages) occur in a swath of China with extremely low selenium levels, depicted on map in lighter blue. KBD incidence in endemic regions, according to cases confirmed by x-ray diagnosis, has declined steadily since 2000.



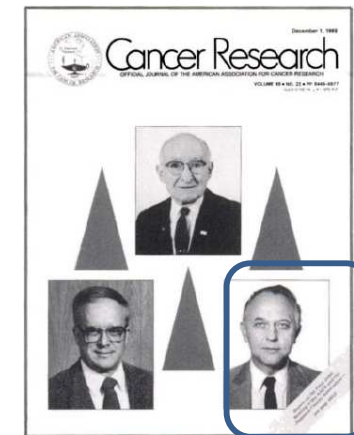
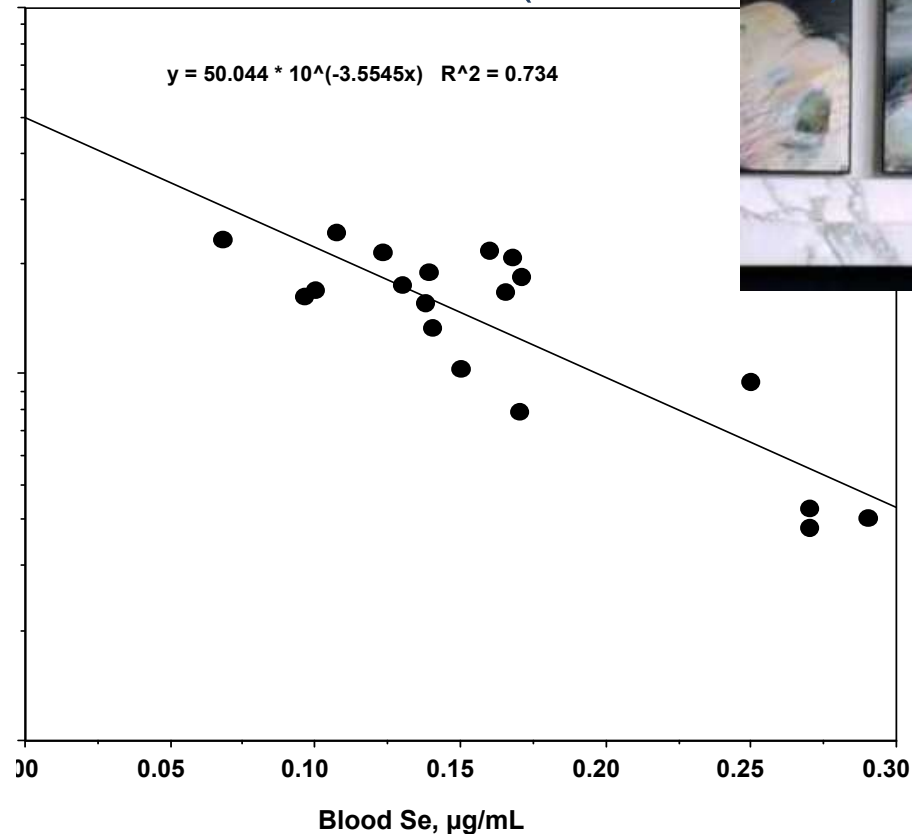
- › Ca. 2,5 Mio Betroffene
- › China, N-Korea, Russland
- › Mehrere 100.000 umgesiedelt
- › 5-a-Plan – 240 Mio US-\$

Stone, R.: A medical mystery in Middle China. Science 324: 1378 – 1381 (2009)

Selenium blood level and cancer risk



Pioneering work of G. N. Schrauzer (1932 – 2014)



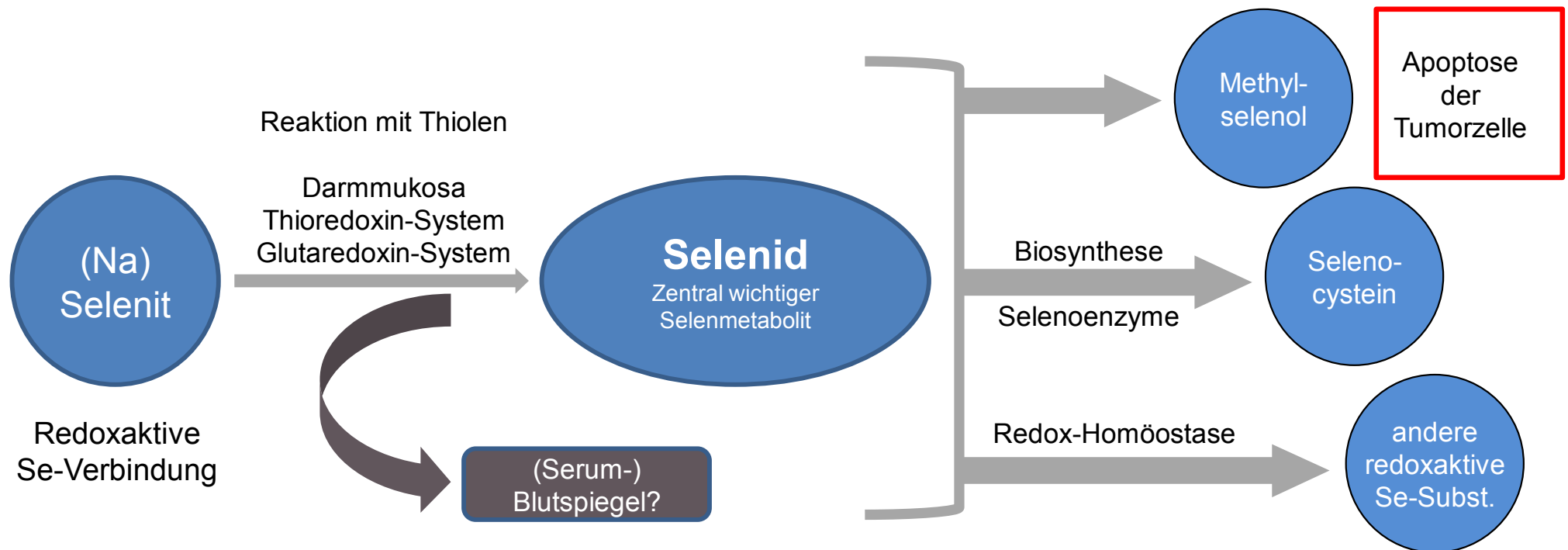
Serum Se concentrations of healthy adults in 20 countries correlates with age-adjusted breast cancer mortality.

Schrauzer, G.N., White, D.A., Schneider, C.J.: Bioinorg. Chem. 7: 23 – 31, 35 – 56 (1977)

Biologische Funktionen von Selen



Selenit als redoxaktive und spezifisch anti-tumorale, zytotoxische Substanz



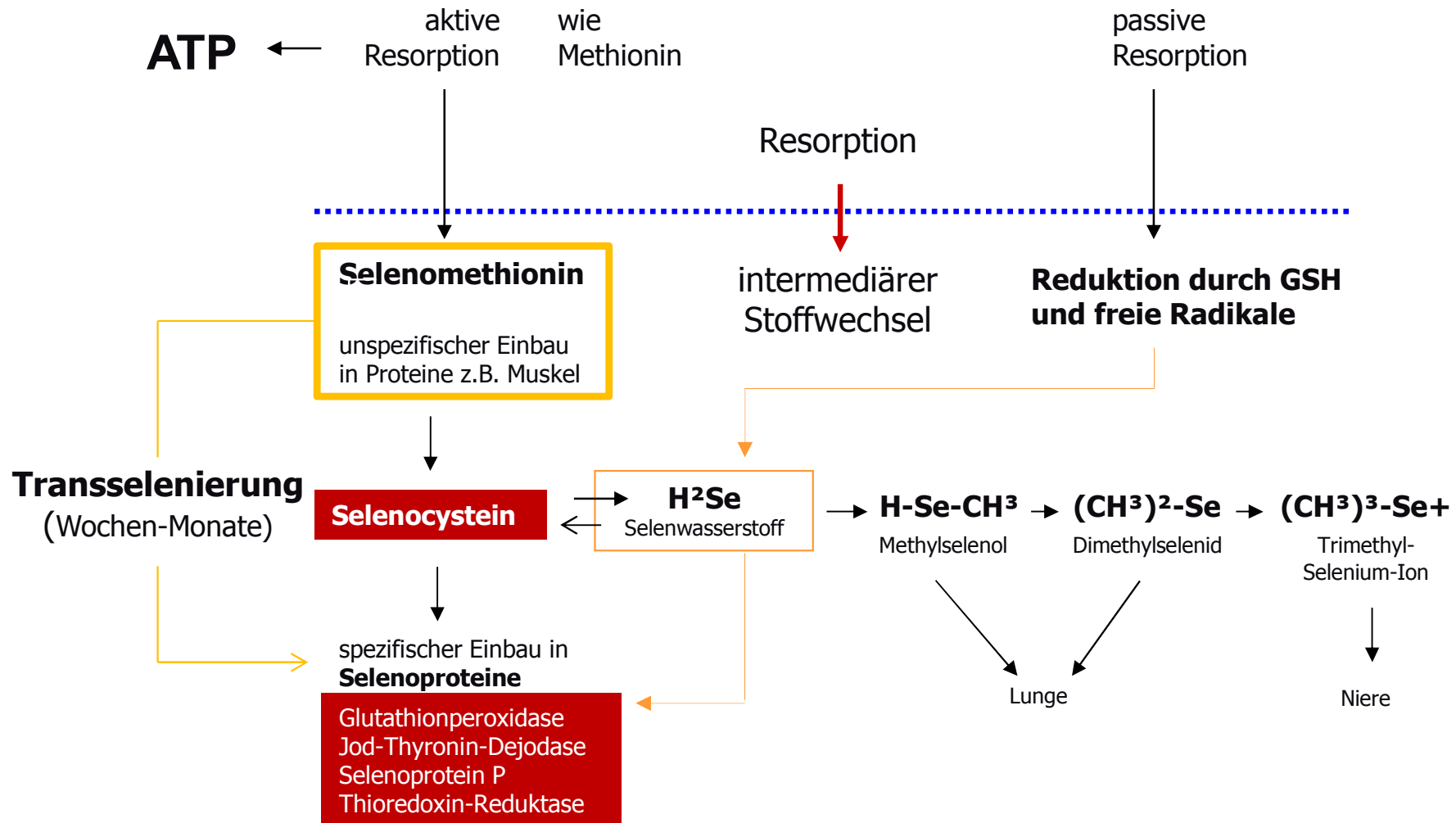
Welches Selen ist geeignet ?



Hohe Bioverfügbarkeit von Natriumselenit durch schnellen Einbau in Selenoproteine

Selenomethionin
organisch gebundenes Selen

Natriumselenit
anorganisches Selen



Selen in der Onkologie

Ein essenzielles Spurenelement

Selenoenzyme: Spitze des Eisbergs



clinicum st.georg
BAD AIBLING

1973 - 2002

1973 - 2002 Selenoproteine mit bekannter enzymatischer Funktion:

Glutathion-Peroxidasen (Schutzenzyme)

Thioredoxin-Reduktasen (regeln u.a. DNS-Synthese und Zellteilung)

Dejodasen der Schilddrüse (Bildung der Schilddrüsenhormone)

2003

2003 Selenogenom: H. sapiens mind. 25 Gene für Se-Enzyme

2005 ff. Selenoproteom: derzeit ca. 120 Se-Proteine bekannt

2005 ff.

Funktionen der bekanntesten Selenoproteine

Selenoproteine und ihre Funktionen	Distribution	Funktionen
Glutathionperoxidasen Zytosol Zellmembran gastrointestinal	Zytosol Plasma Zellmembran gastrointestinal	Schutz vor Oxidation Reduktion von Peroxiden R-OOH
Thioredoxin Reduktasen TRxRa TRxR β TRxR3	Zytosol mitochondrial	Regulation Redox-Status via Transkriptionsfaktoren + Zellkern-Rezeptoren DNA-Synthese ...
Selenophosphat-Synthetase SPS2		Biosynthese von Selenoproteinen
Iodothyronin-Deiodasen – ID Typ I - 3	Schilddrüse Leber Niere, etc.	Aktivierung/Konvertierung von T4 zu T3
Selenoprotein p15	Prostata Zellkern	Reduktion von Peroxiden Transportfunktion

Selen in der Onkologie



Die Geschichte von Selen

Die Physiologie von Selen in der Zelle

Wirkmechanismen von Selen

Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität

Selen bei Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

Selen bei weiteren Tumorerkrankungen

Selen / Tipps aus der Praxis Onkologie

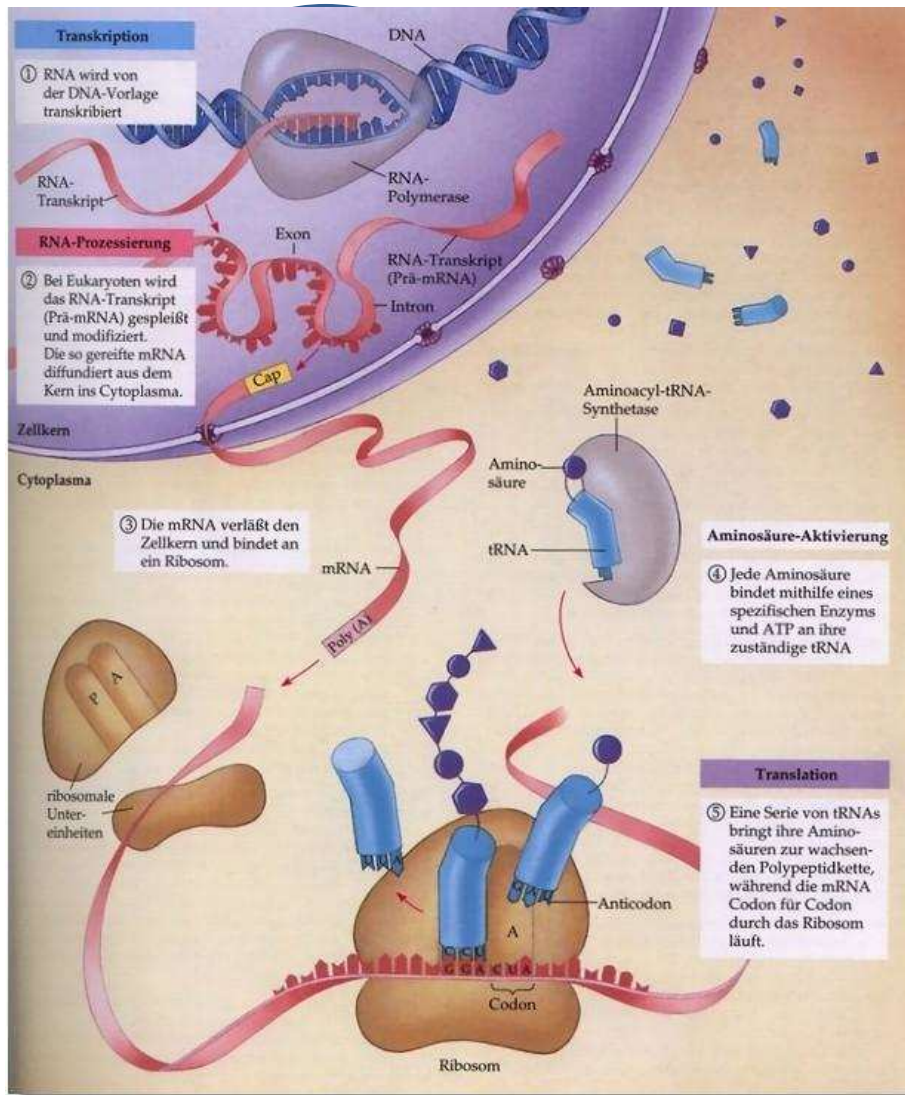
Selen in der Onkologie

Ein essenzielles Spurenelement



Selen: direkt codiert in unserer Erbsubstanz = Rekodierung

DNA
↓
mRNA
↓
Protein



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 essentiellen Enzymen

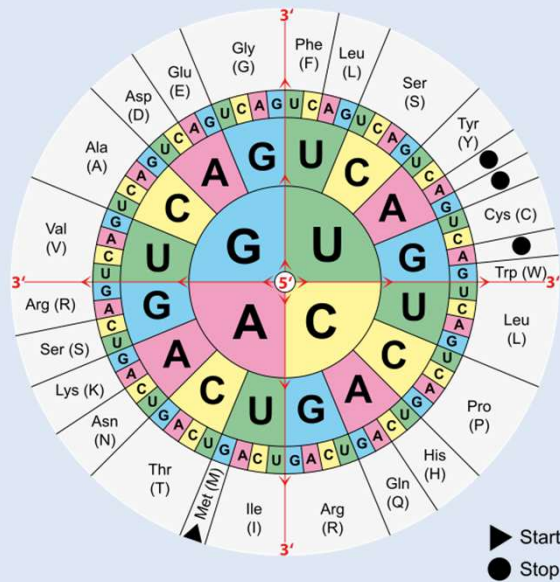
Alle anderen Mineralstoffe und Spurenelemente nur über Raumstruktur der Proteine determiniert!

http://www.webmic.de/ueberblick_protynth.htm

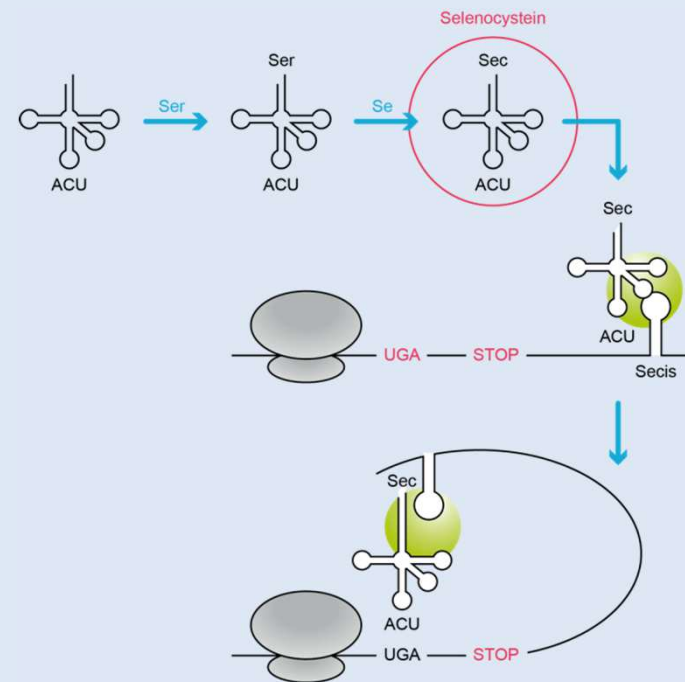
Selen in der Onkologie



Complex biosynthesis of selenoproteins



wikimedia commons,
Mouagip und Jürgen Bode
„Einbau von Selenocystein“



Moghadaszadeh et al, Physiology (2006)

Selenmetabolite und Oxidationsstufen

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

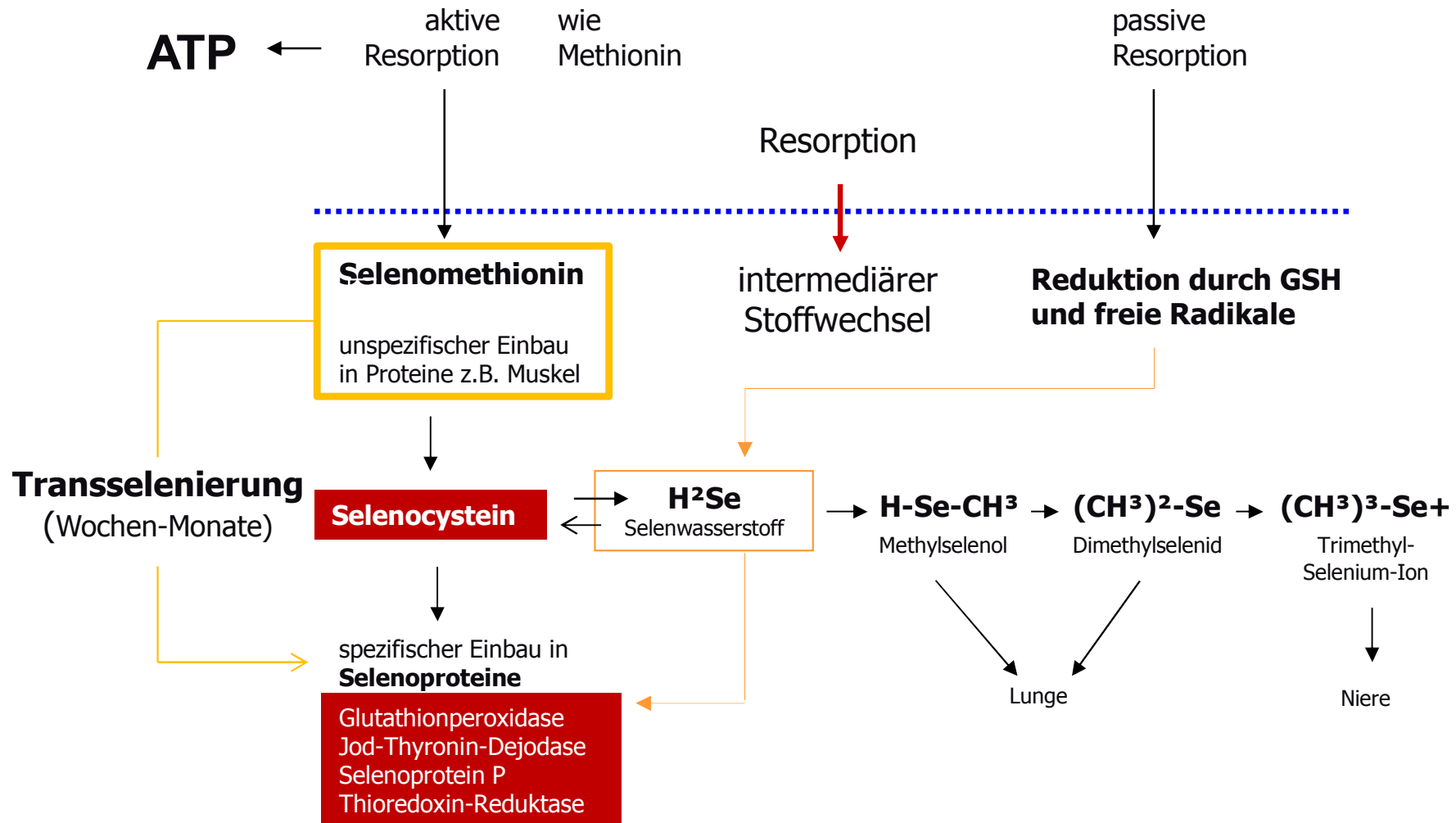
Welches Selen ist geeignet ?



Hohe Bioverfügbarkeit von Natriumselenit durch schnellen Einbau in Selenoproteine

Selenomethionin
organisch gebundenes Selen

Natriumselenit
anorganisches Selen



Patient Deficit Management

Was sind kritische Mikronährstoffe ?



Folsäure

Vitamin K

Vitamin C

Selen

Coenzym Q10

Zink

B -Vitamine

L-Carnitin

Vitamine B 1

Vitamin A

Vitamine B 12

Vitamin D

Speicherkapazität



Verbrauch



geringe Aufnahme



Ursachen für Mikronährstoff - Defizite

Mangelernährung bei Krebs

Mangelernährung oft schon bei Diagnosestellung

Makronährstoffmangel = Mikronährstoffmangel

Geringe Speicherkapazität z. B. wasserlöslicher Vitamine

Appetitlosigkeit / Übelkeit / Erbrechen / Durchfall

Vermehrte Ausscheidung von kritischen Mikronährstoffen

Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika

Interaktionen / Störung der Biosynthese = L-Carnitin

Erhöhter Bedarf bei hohem Verbrauch = Selen

Selen in der Onkologie



Die Geschichte von Selen

Die Physiologie von Selen in der Zelle

Wirkmechanismen von Selen

Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität

Selen bei Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

Selen bei weiteren Tumorerkrankungen

Selen / Tipps aus der Praxis Onkologie



Selen

Physiologische Funktionen

Selen 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



Selen wirkt als...

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

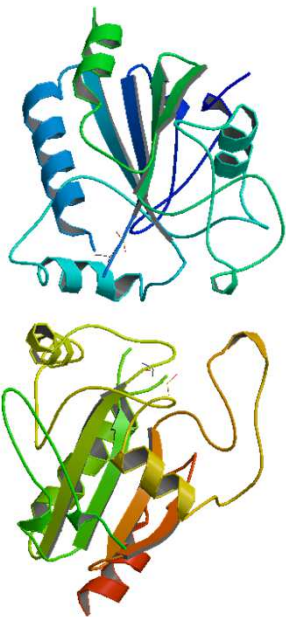
Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

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 ⁴
GPx1 (cytosolic)	Reduces retroviral virulence by preventing viral mutations; ⁵ deficiency causes cardiomyopathy ^{5,6}
GPx2 (gastrointestinal)	Antiapoptotic function in colon crypts; helps to maintain intestinal mucosal integrity ⁷
GPx3 (plasma)	Antioxidant in extracellular fluids; kidney is source of GPx3 in plasma; ^{4,8} thyroid protection from hydrogen peroxide in thyrocytes and follicular lumen ⁹
GPx4 (phospholipid)	Membrane-associated; present at high concentrations in the testis, where it is essential for sperm motility and viability ¹⁰⁻¹²

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

Selen

Referenzbereiche und Mangelzustände



Selenmangel – Beispiel Prostata

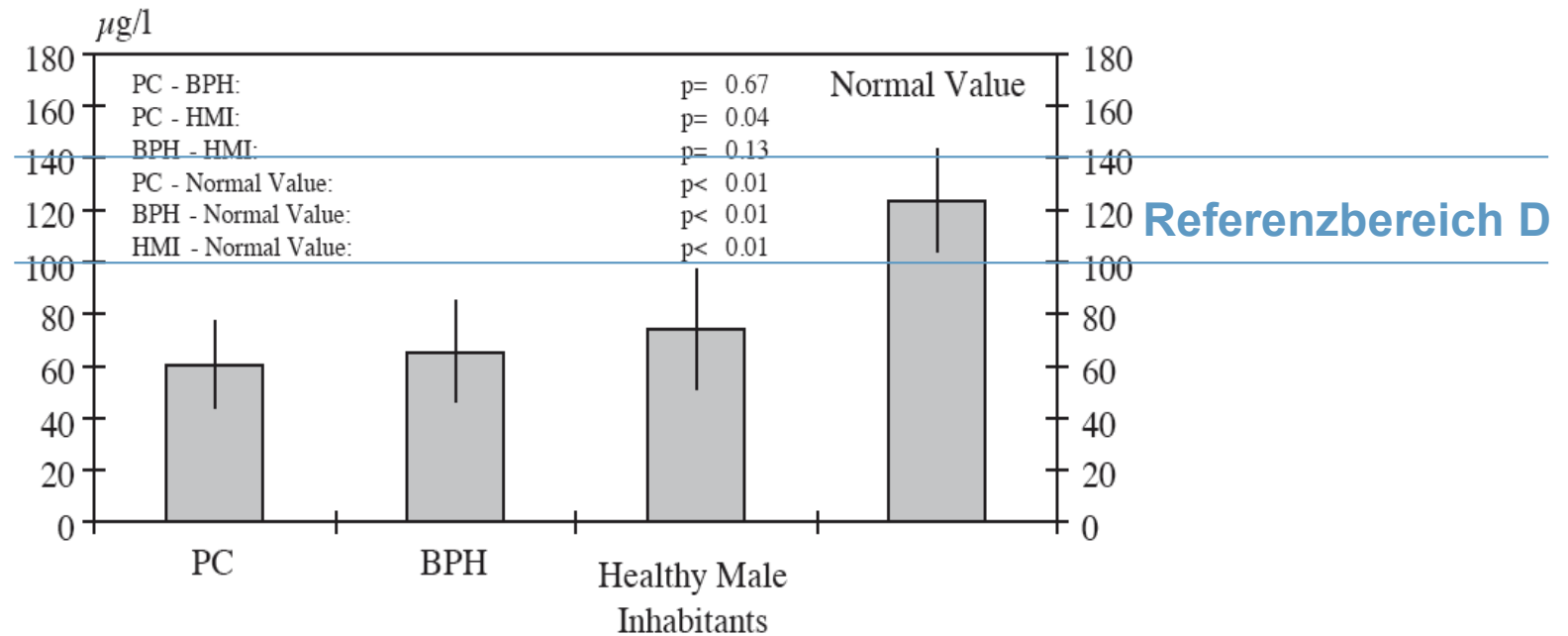


Figure 1. Whole blood selenium levels with standard deviations in patients with PC, BPH and in healthy inhabitants

Selen

Physiologische Funktionen



Selen 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**

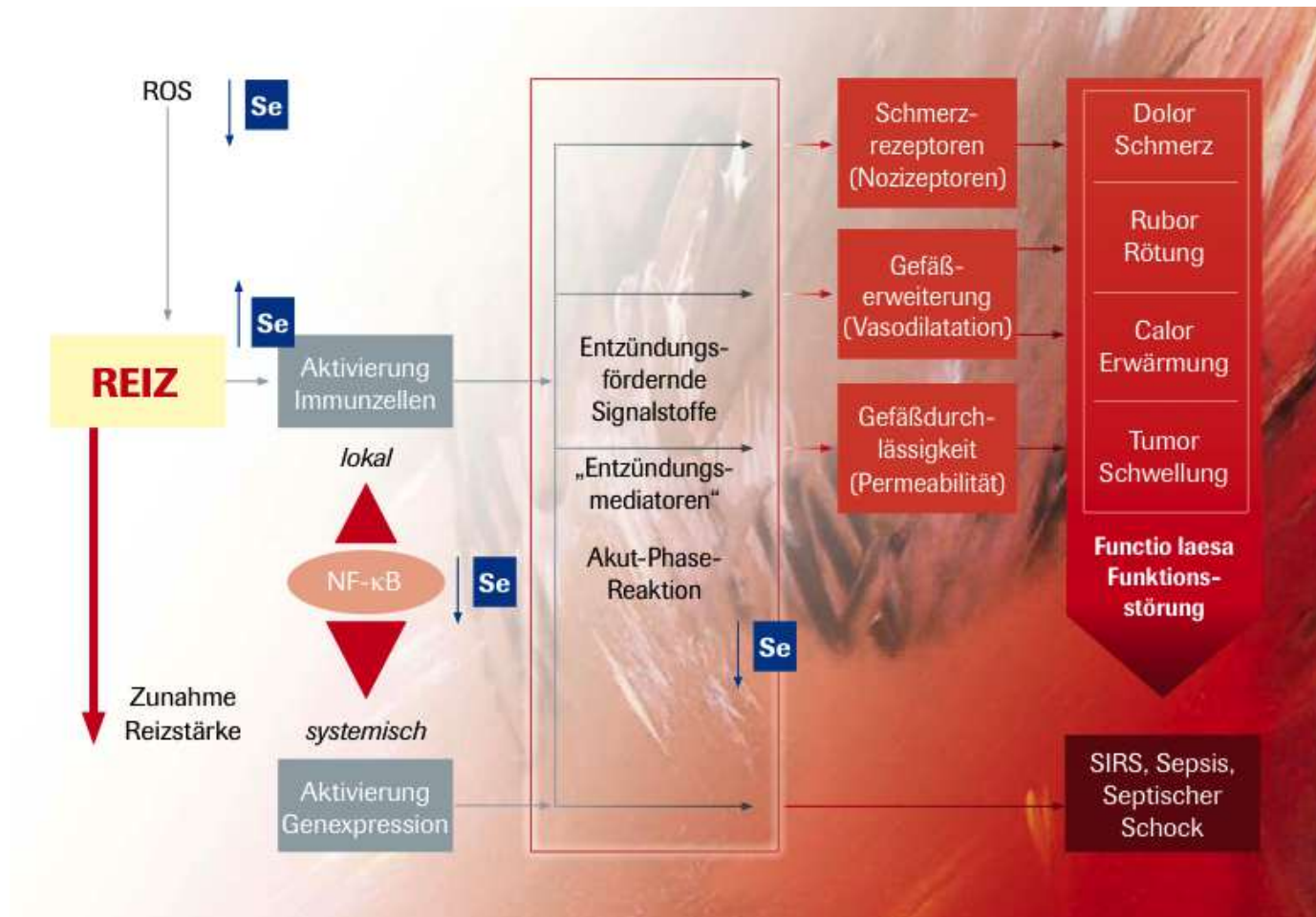
Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selen

Physiologische Funktionen



Selen als antiinflammatorische Substanz

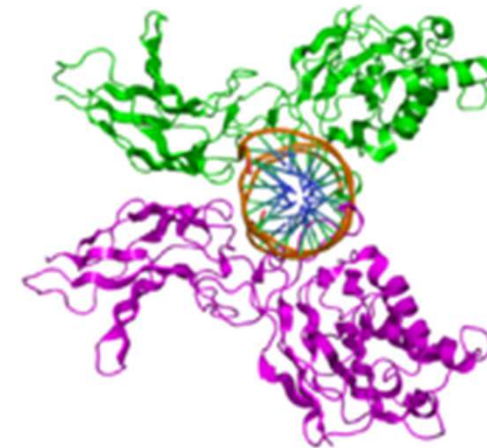
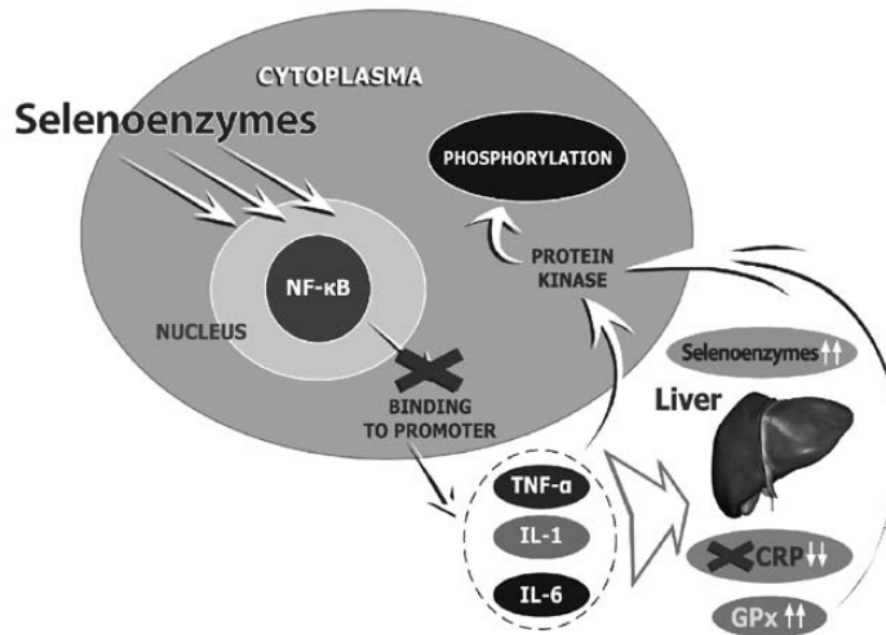


Selen

Physiologische Funktionen



Se hemmt NF-KB, den zentralen Entzündungsfaktor



Fatigue und Brustkrebs



Bower JE, Fatigue and gene expression in human leukocytes:
increased NF-kB and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer
survivors with persistent fatigue, Brain Behav. Immun. 2010 Sep 18



pro-inflammatorische Aktivität

**Transkription +++
pro-inflammatorischer
Gene**

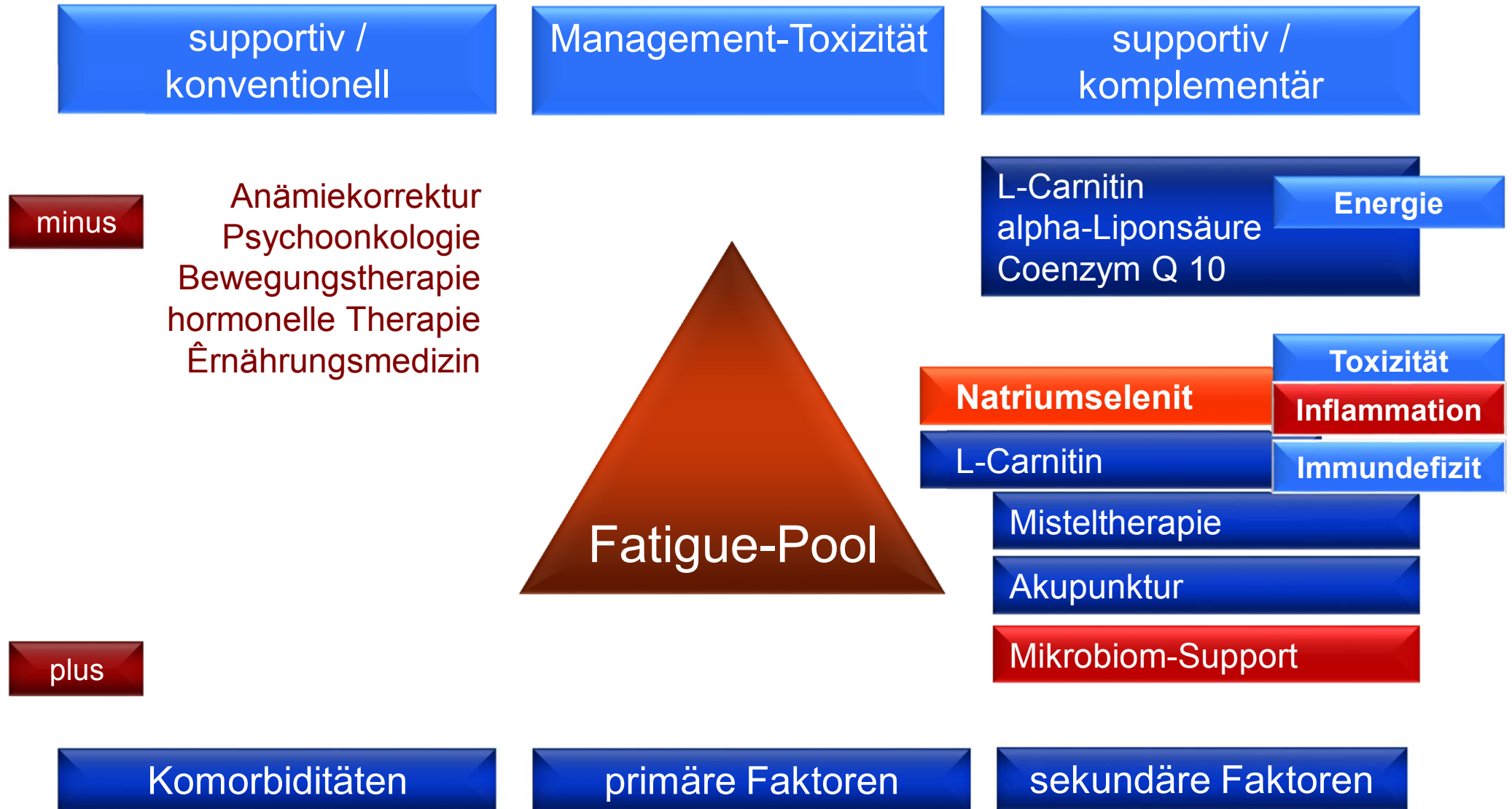


**kontinuierliche
Aktivierung von
NF-kB**

**Transkription ---
Glucocorticoid
aktivierender Gene**

**Desensibilisierung
Glucocorticoid-
Rezeptoren**

Konzept multimodales Fatigue-Management



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)**

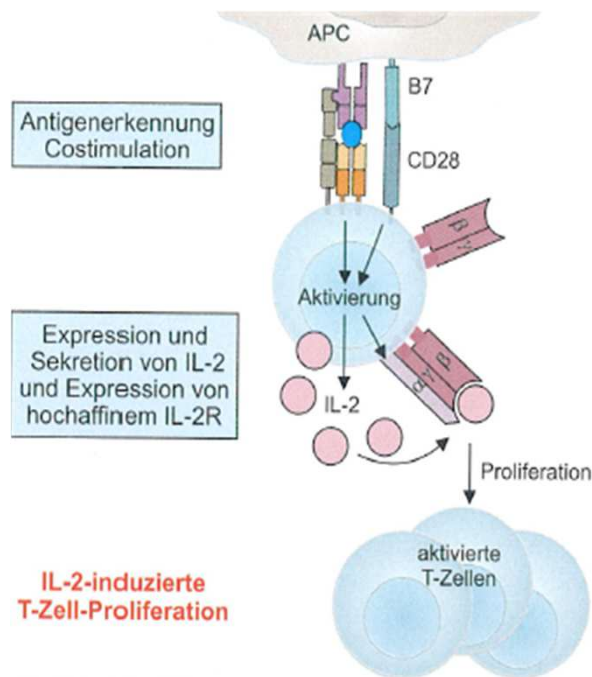
Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selen

Physiologische Funktionen



Se aktiviert die Immunantwort: der IL-2-Rezeptor



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



ruhende
naive T-Zelle

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



aktivierte
T-Zelle

- 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

Synergie Selen und Immuntherapie

Beispiel Trastuzumab



ADCC

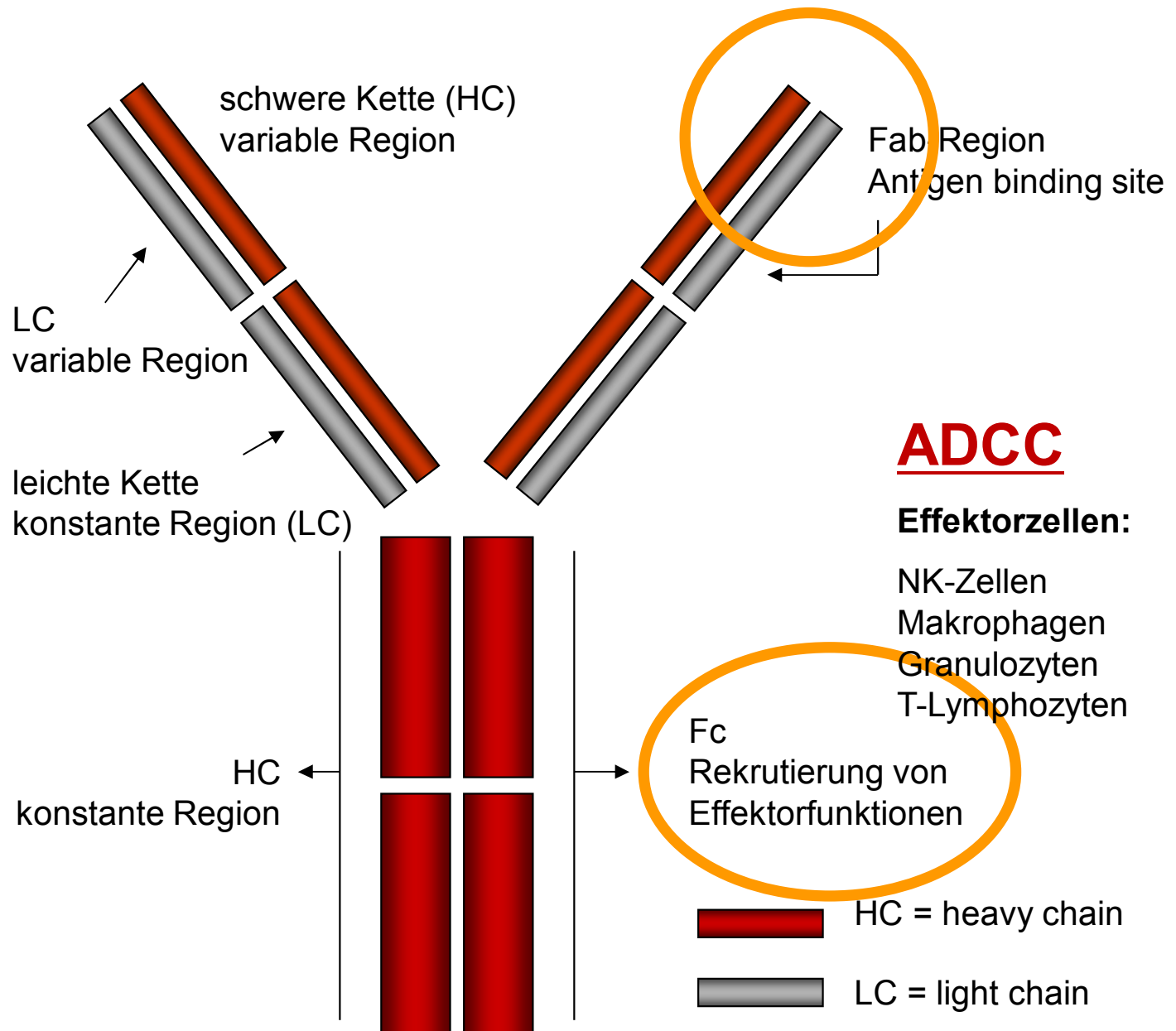
**antikörperabhängige
zellvermittelte
Zytotoxizität.**

NK – Zellen

T-Lymphozyten

Makrophagen

Struktur von Antikörpern (z.B. Herceptin / Trastuzumab)



Selen und Aktivität von Effektorzellen



Selen

T – Lymphozyten – Funktion via T - Zellrezeptor

Selen

NK – Zell - Funktion

Selen

Makrophagen / Granulozyten - Funktion

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!)**

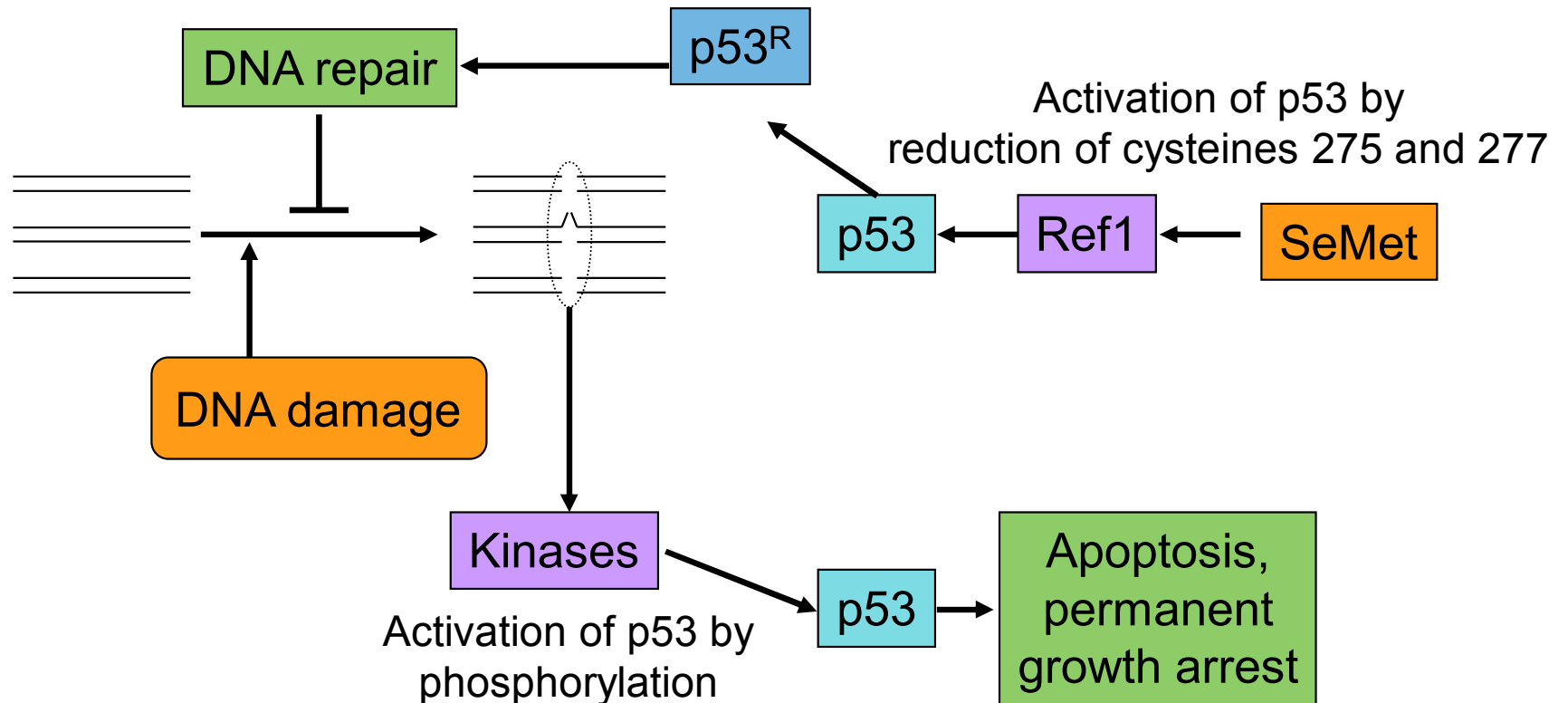
Rayman, M.P.: Selenium and human health.
Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selen

Physiologische Funktionen



Se und DNA-Reparatur

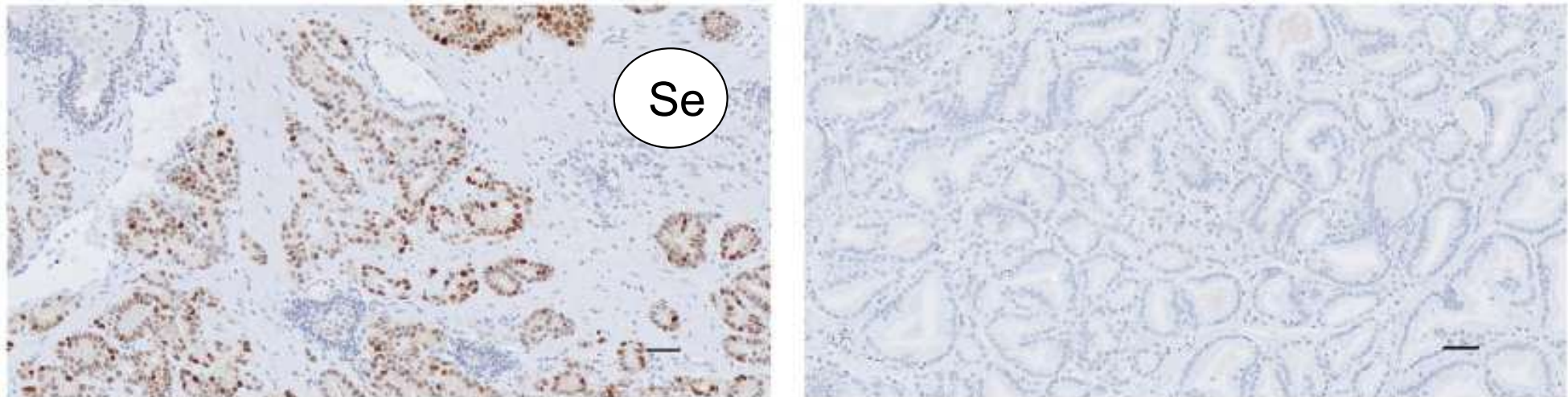


Selen

Physiologische Funktionen



Se und DNA-Reparatur: p53-Aktivierung in Tumorgewebe

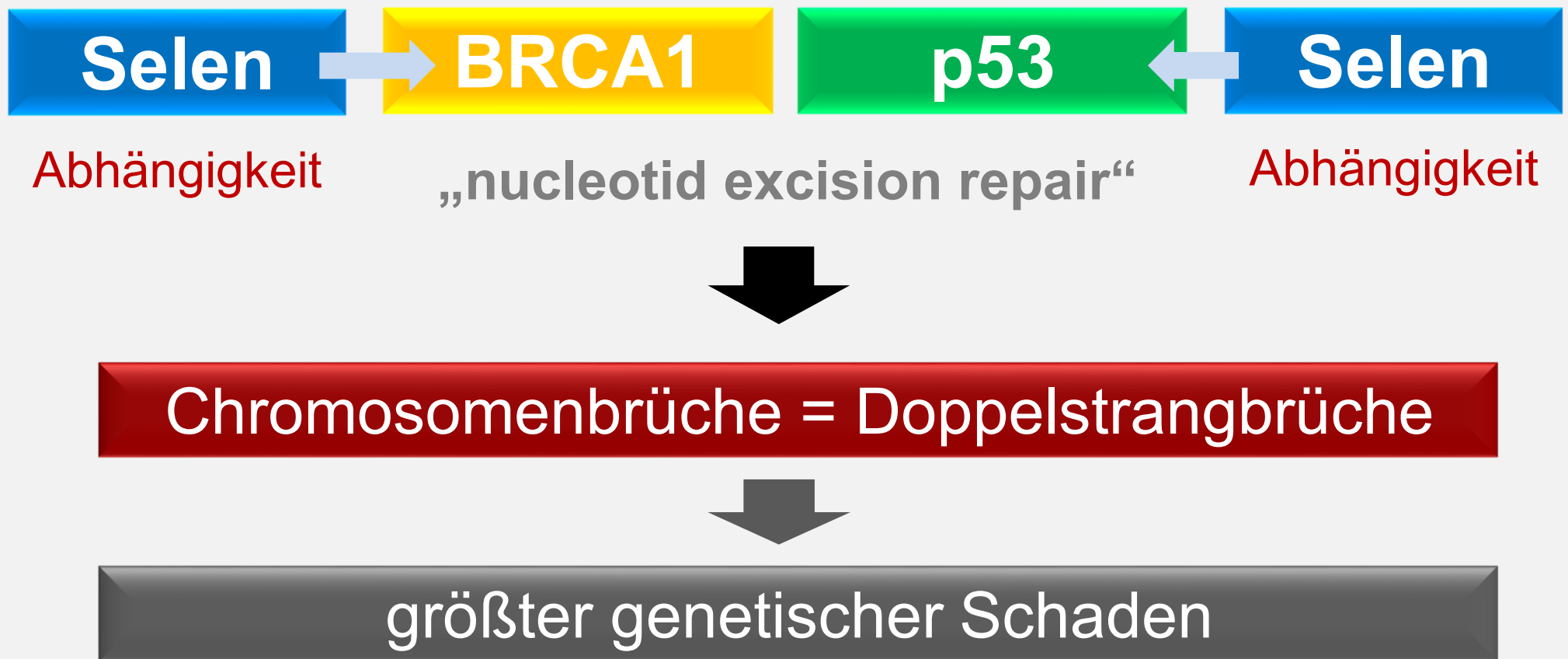


Tumorsuppressorgen p53 wird durch Se in Tumorgewebe verstärkt exprimiert!

Tsavachidou, D., Lippman, S.M.: J. Natl. Cancer Institute 101: 306 - 320 (2009)

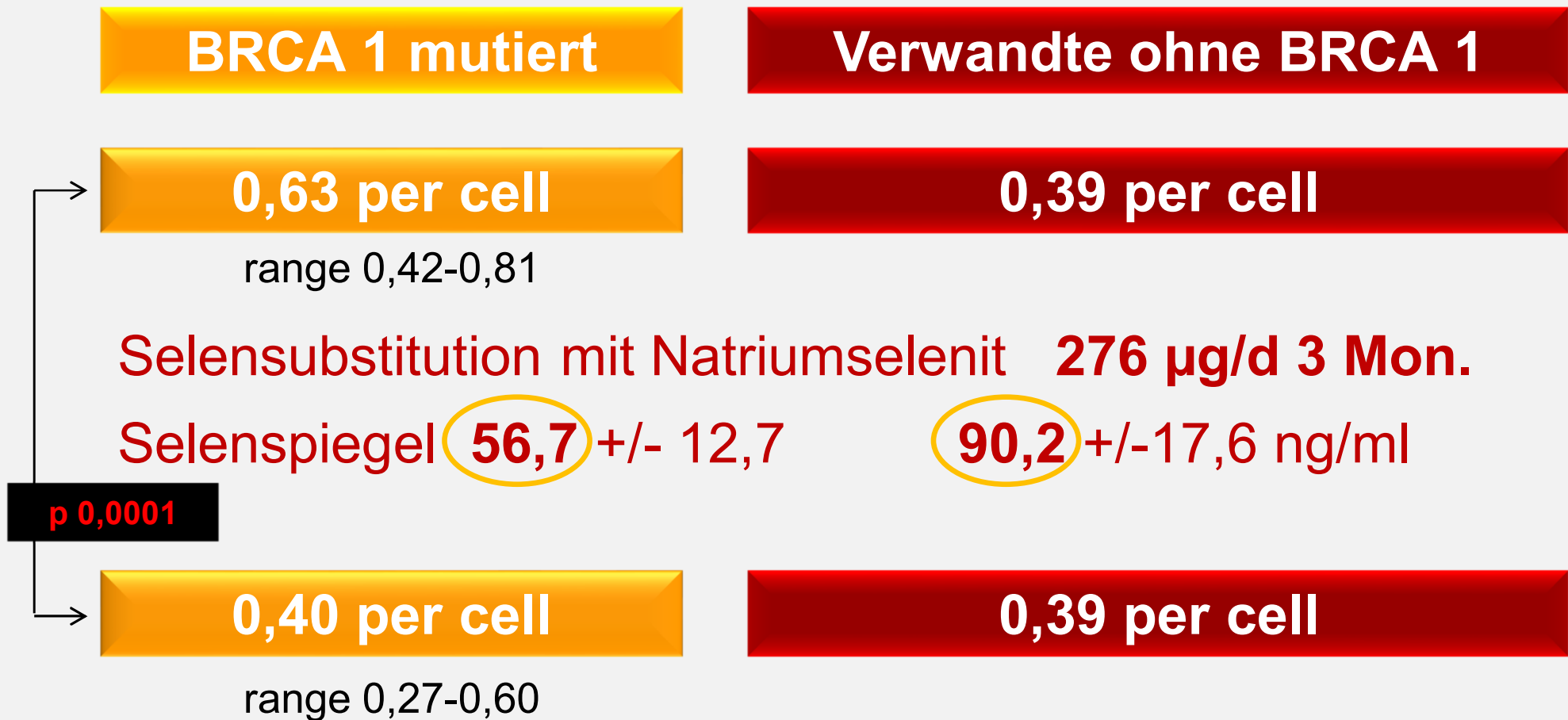
Selen

bei Mammakarzinom / BRCA 1 +
DNA Reparatur



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

BRCA1: erhöhte Rate induzierter Chromosomenbrüche Normalisierung durch Seleneinnahme



Selenmetabolite und Oxidationsstufen

Selen	+/- 0
Natriumselenit 	+ IV
Natriumselenat	+ VI
Natriumselenid	- II
Hydrogenselenid	- II
Selenige Säure	+ IV
Selensäure	+ VI
Selenocystein	- II
Selenomethionin	- II
Selenodiglutathion	+/- 0
Selenmethylselenocystein	- II
Dimethylselenid	- II
Trimethylselenonium	- II

Selen in der Onkologie



Die Geschichte von Selen

Die Physiologie von Selen in der Zelle

Wirkmechanismen von Selen

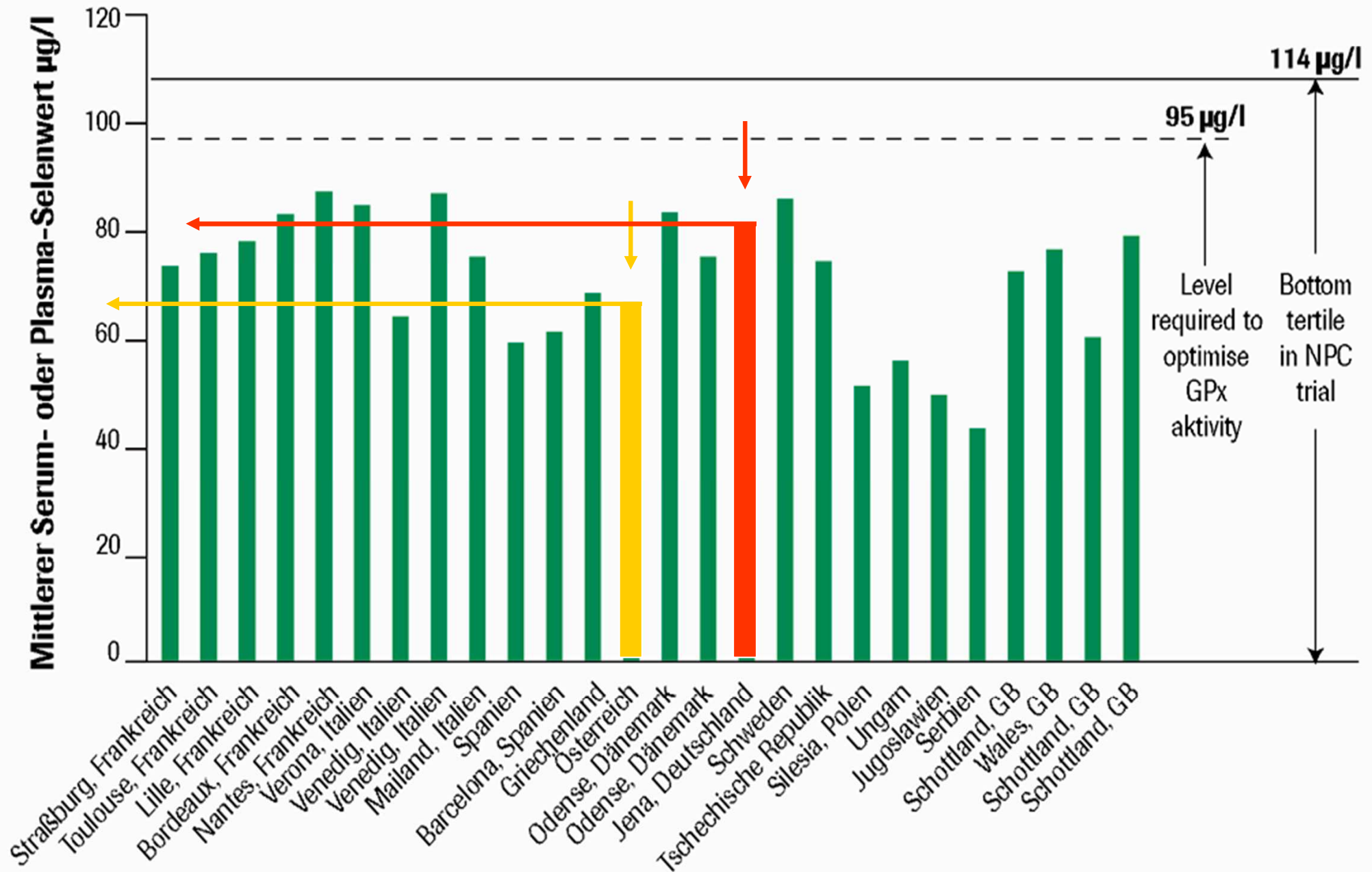
Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität

Selen bei Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

Selen bei weiteren Tumorerkrankungen

Selen / Tipps aus der Praxis Onkologie

Mittlere Serum- oder Plasma-Konzentrationen in Europa verglichen mit den Selenspiegeln aus der NPC-Studie (Clark et al. 1996) bzw. dem Level für eine optimale Aktivität der Plasma-Glutathionperoxidase



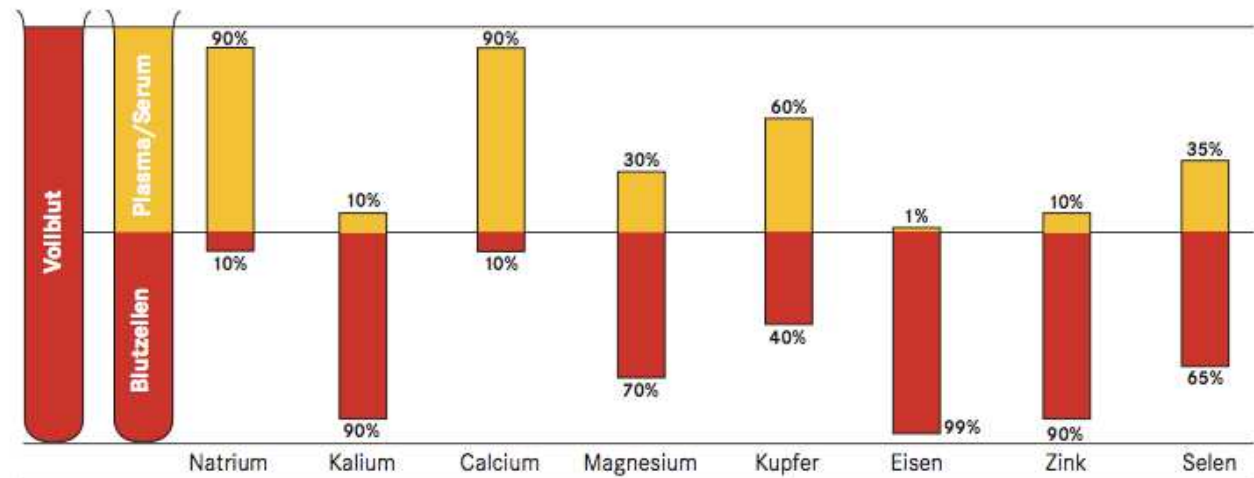
Selen in der onkologischen Therapie



Selendefizite und Referenzbereiche

Bestimmung Selenstatus: vorzugsweise im Vollblut

- › AAS Atomabsorptions-Spektroskopie
- › ICP-MS Massenspektroskopie mit induktiv gekoppelten Plasmen



Grafik: Fa. Ganzimmun, Mainz

Selen in der onkologischen Therapie



Selendefizite und Referenzbereiche

Selen: Referenzbereiche für Deutschland

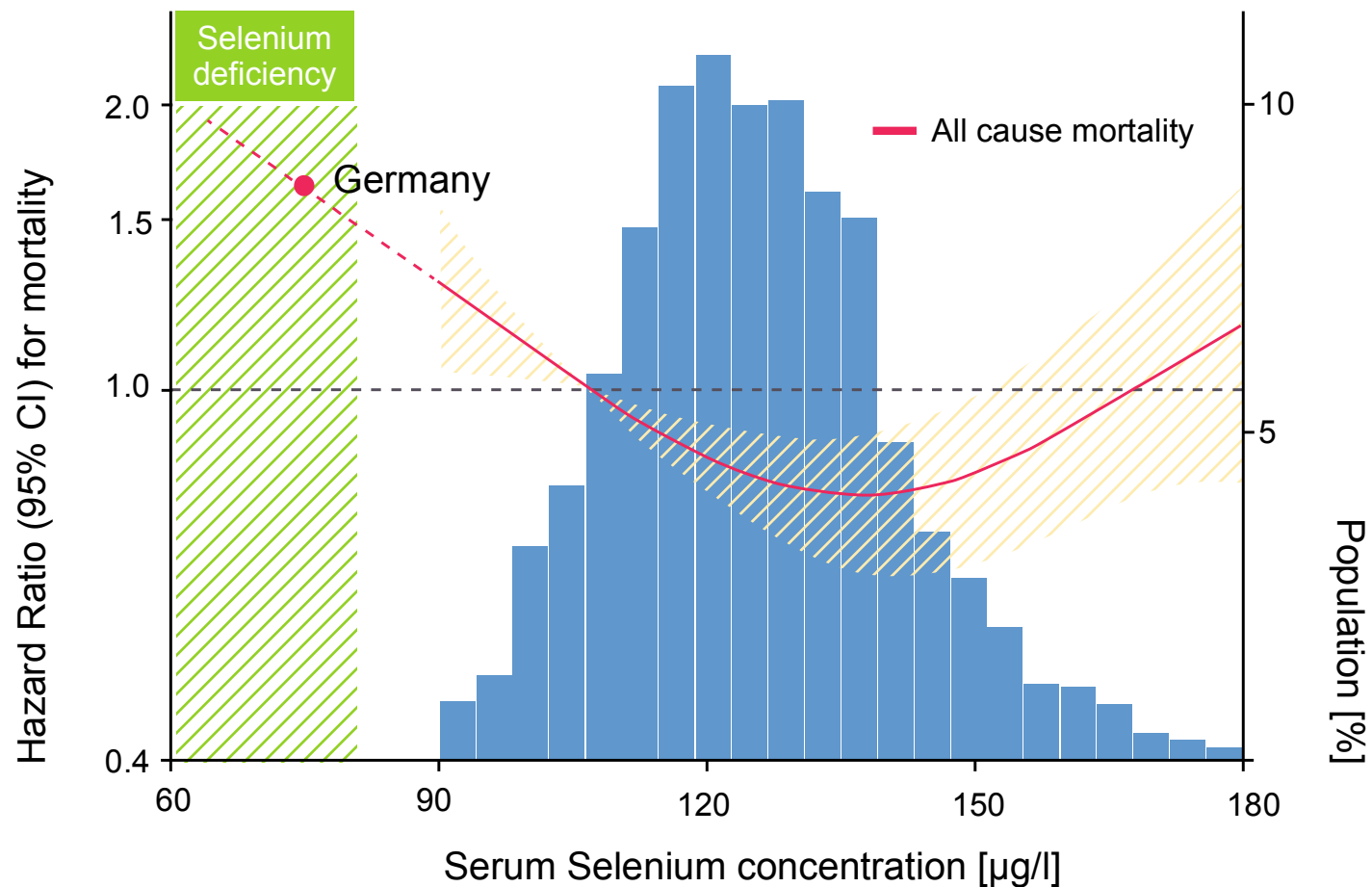
- › Variiert je nach Land.
- › Nicht Optimal-, sondern Normalbereich!

		erniedrigt	Referenzbereich Gesunde	beginnende Toxizität
Vollblut	µg/l	< 100	100 - 140 ¹⁾	≥ 1087 ³⁾
	µmol/l	< 1,3	1,3 - 1,8 ³⁾	≥ 13,8 ³⁾
Serum	µg/l	< 80	80 - 120 ¹⁾	≥ 900 ²⁾
	µmol/l	< 1,0	1,0 - 1,5 ³⁾	≥ 11,4 ³⁾

1) Fachinformation biosyn, 2) Yang et al. 1989, 3) berechnet aus 1)+2)

Selen

Referenzbereiche und Mangelzustände

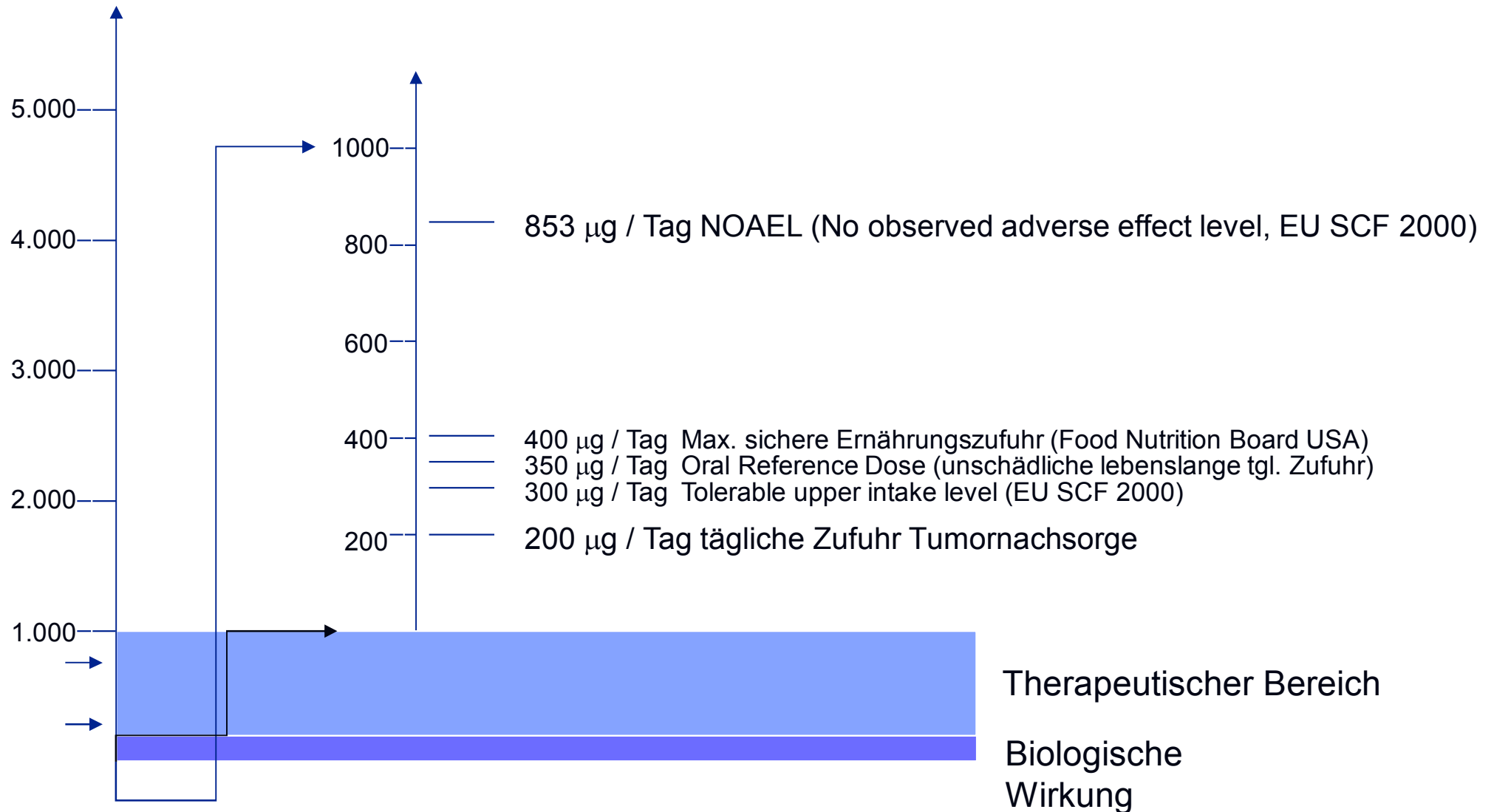


Modifiziert nach Rayman, M.P.: Selenium and Human Health. Lancet 379: 1256 – 1268 (2012)

Selentoxizität: Dauerzufuhr



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

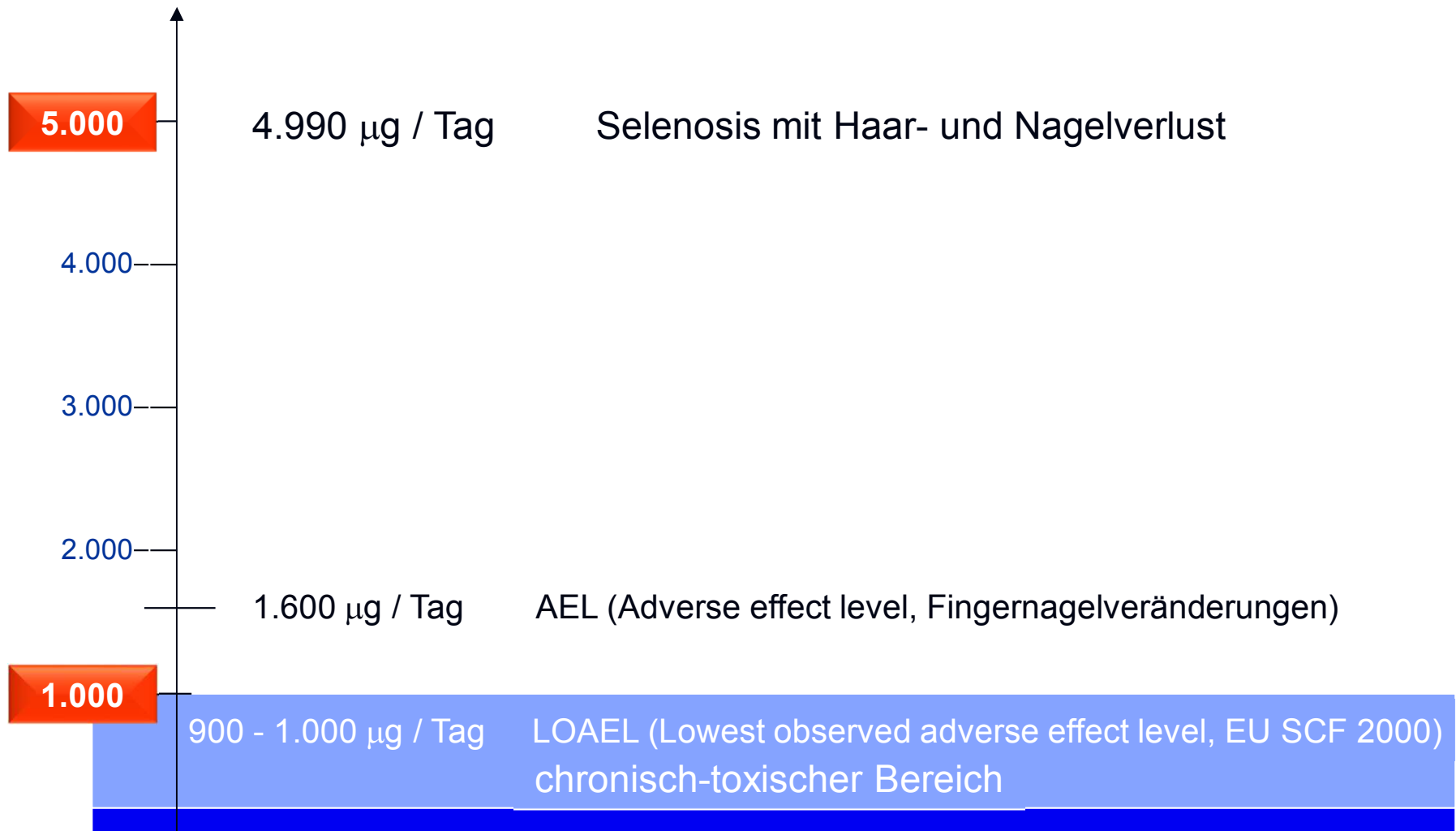


Selentoxizität: Dauerzufuhr



clinicum st.georg
BAD AIBLING

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 / Bestimmung und Referenzbereiche



Aktuelle deutsche Referenzbereiche

- Referenzbereiche variieren von Land zu Land (z.B. D ≠ A!)
- Nur Referenzbereiche → **optimaler Blutspiegel?**

	Selen Spiegel	
		Referenzbereich*
Vollblut	< 100 µg/l (< 1,3 µmol/l)	100–140 µg/l (1,3–1,77 µmol/l)
Serum	< 80 µg/l (< 1,0 µmol/l)	80–120 µg/l (1,0–1,51 µmol/l)
Status	Erniedrigt (unterhalb des Referenzbereichs)	Niedrig (innerhalb des Referenzbereichs)

Selen in der onkologischen Therapie



Selendefizite und Referenzbereiche

Das Österreich-Paradoxon



Referenzbereich Deutschland (Vollblut)	100 – 140 Mikrogramm Se / l
Referenzbereich Österreich (Vollblut)	120 – 160 Mikrogramm Se / l

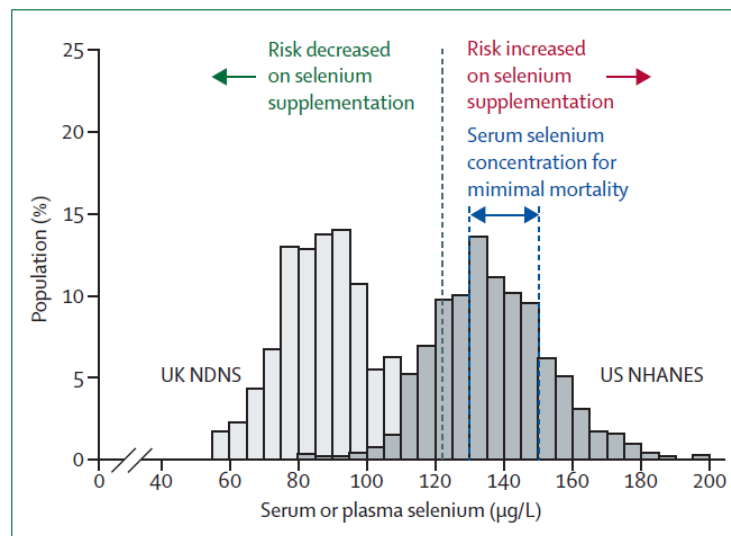
Optimalbereich???



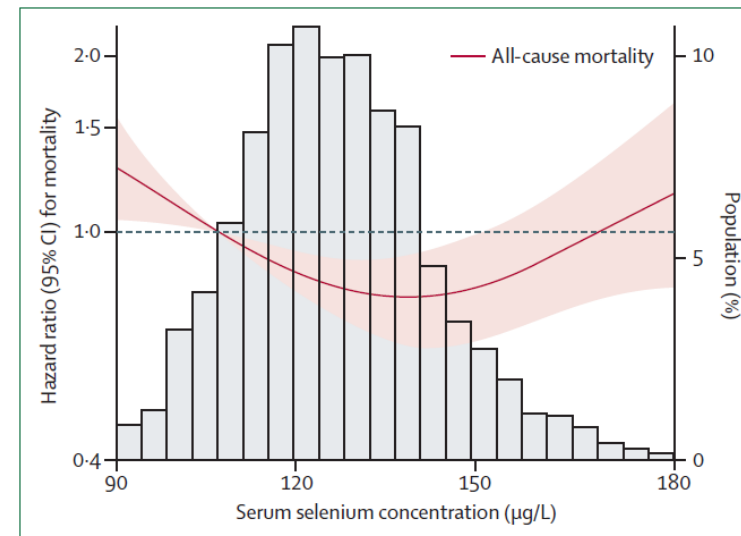
Selen / kennen wir den Optimalbereich?

Nein – nur 3 von 25 Selenoenzymen kinetisch charakterisiert!

- Derzeitige Arbeitshypothese: ca. 130 – 150 μg Se / l Serum
- Entspricht ca. 167 – 188 μg Se / l Vollblut (VB = 1,25 x Serum)



122 μg / l Serum



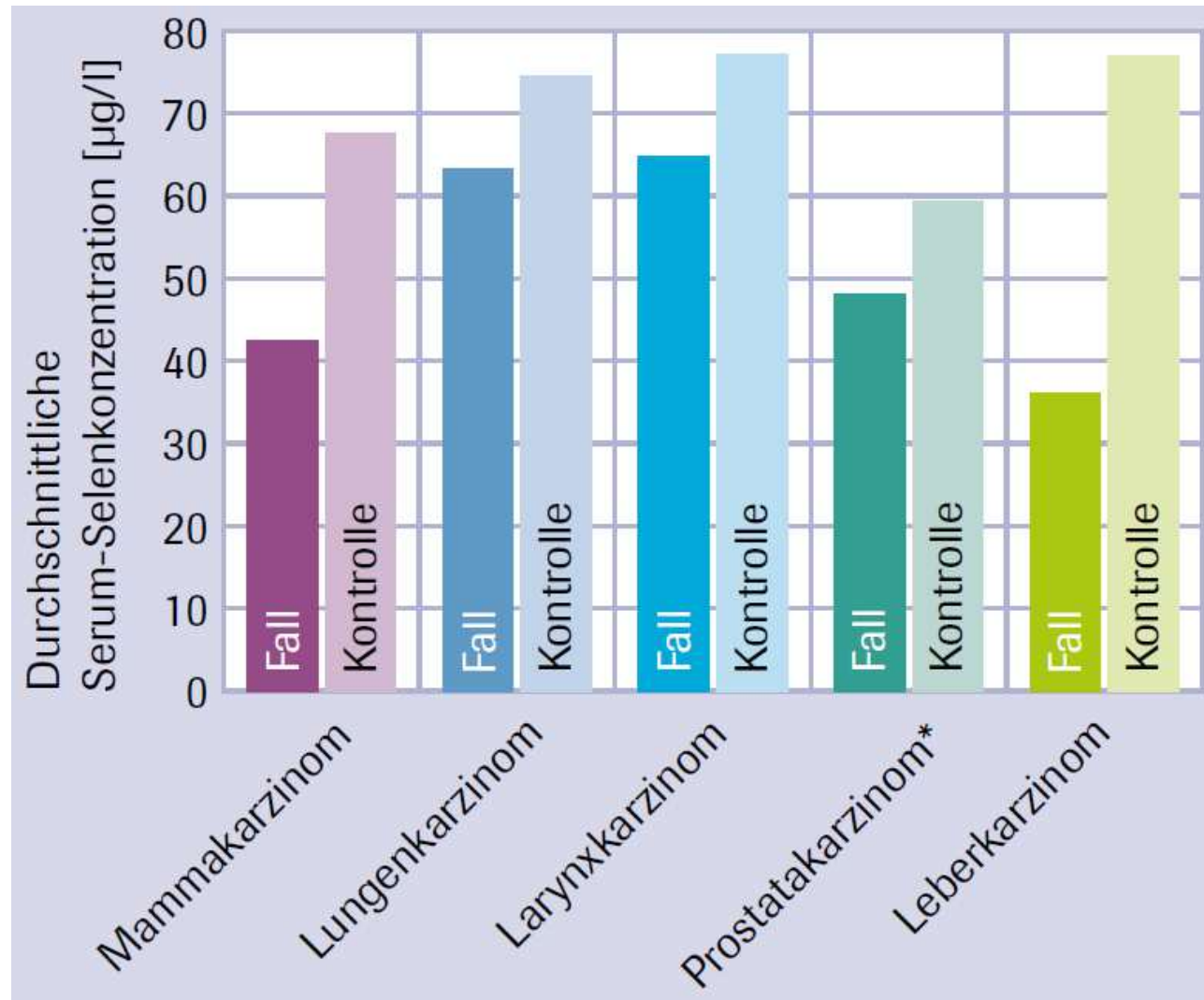
130 – 150 μg / l Serum

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

Selen: Bestimmung / Referenzbereiche



Selenmangel: verbreitet bei Krebspatienten



Selen in der Onkologie



Die Geschichte von Selen

Die Physiologie von Selen in der Zelle

Wirkmechanismen von Selen

Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität

Selen bei Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

Selen bei weiteren Tumorerkrankungen

Selen / Tipps aus der Praxis Onkologie

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

INTERNATIONAL JOURNAL OF
Radiation Oncology
BIOLOGY • PHYSICS

Official Journal of the American Society for Radiation Oncology

ELSEVIER

ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. ■, No. ■, pp. 1–8, 2010
Copyright © 2010 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/09/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.013

CLINICAL INVESTIGATION

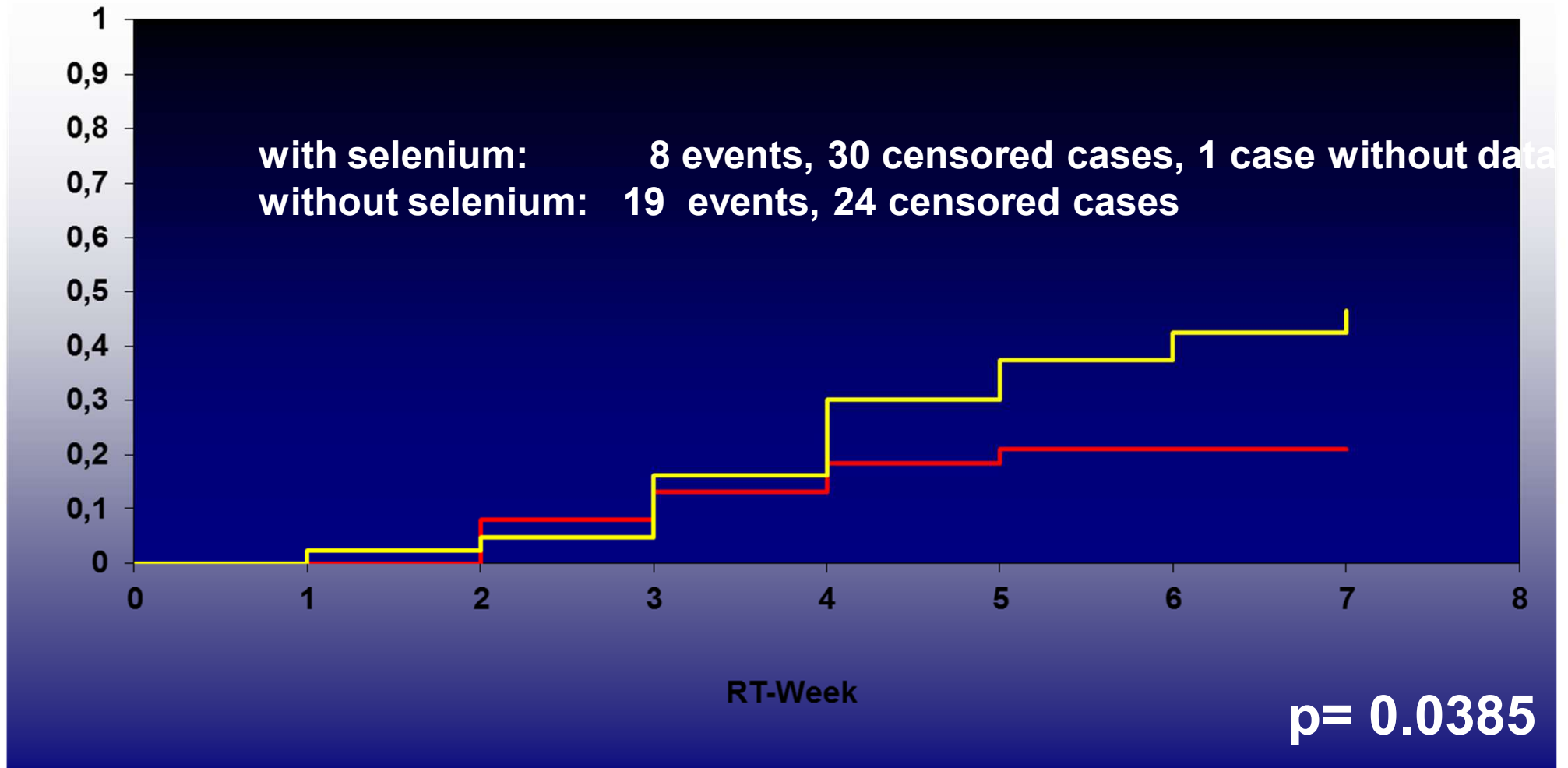
MULTICENTER, PHASE 3 TRIAL COMPARING SELENIUM SUPPLEMENTATION WITH OBSERVATION IN GYNECOLOGIC RADIATION ONCOLOGY

RALPH MUECKE, M.D.,* LUTZ SCHOMBURG, PH.D.,† MICHAEL GLATZEL, M.D.,‡ REGINA BERNDT-SKORKA, M.D.,§ DIETER BAASKE, M.D.,|| BERTHOLD REICHL, PH.D.,¶ JENS BUENTZEL, M.D.,#
GUENTER KUNDT, PH.D.,** FRANZ J. PROTT, M.D.,†† ALEXANDER DeVRIES, M.D.,‡‡
GUENTHER STOLL, PH.D.,§§ KLAUS KISTERS, M.D.,||| FRANK BRUNS, M.D.,¶¶ ULRICH SCHAEFER, M.D.,*
NORMAN WILlich, M.D.,## AND OLIVER MICKE, M.D. *** ON BEHALF OF THE GERMAN WORKING GROUP
TRACE ELEMENTS AND ELECTROLYTES IN ONCOLOGY—AKTE.

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

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 – Primärer Endpunkt

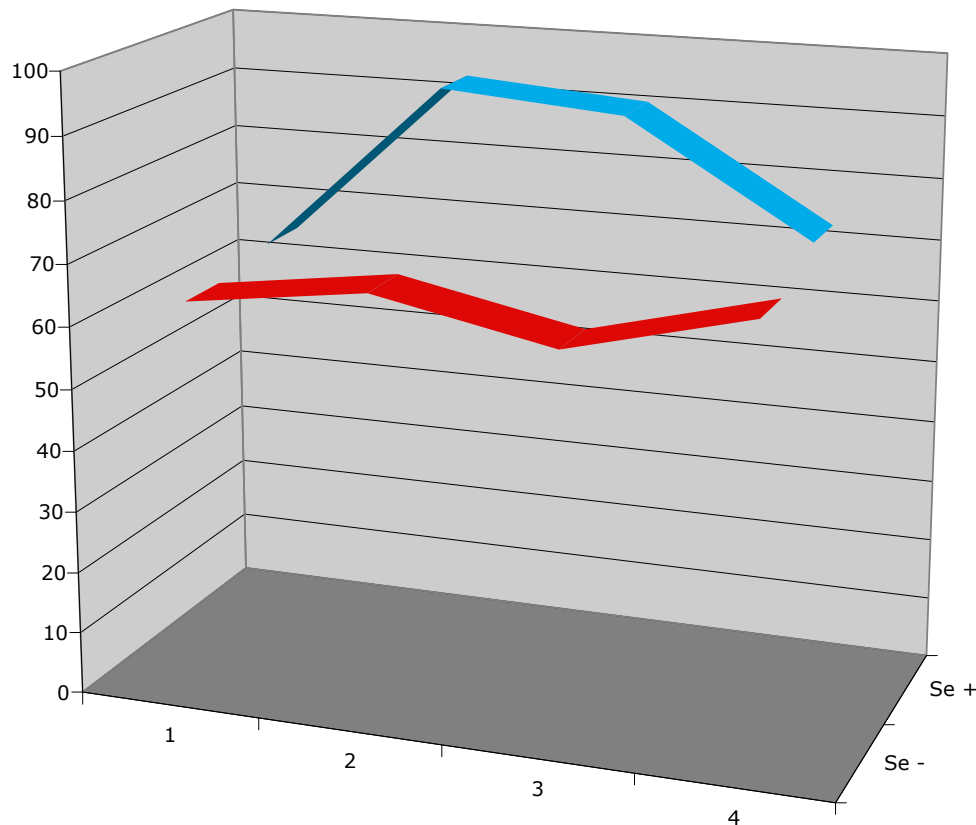


Table 2. Whole-blood selenium levels depending on supplementation of selenium

	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	<u>93.2 (83.8–102.7)</u>	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)

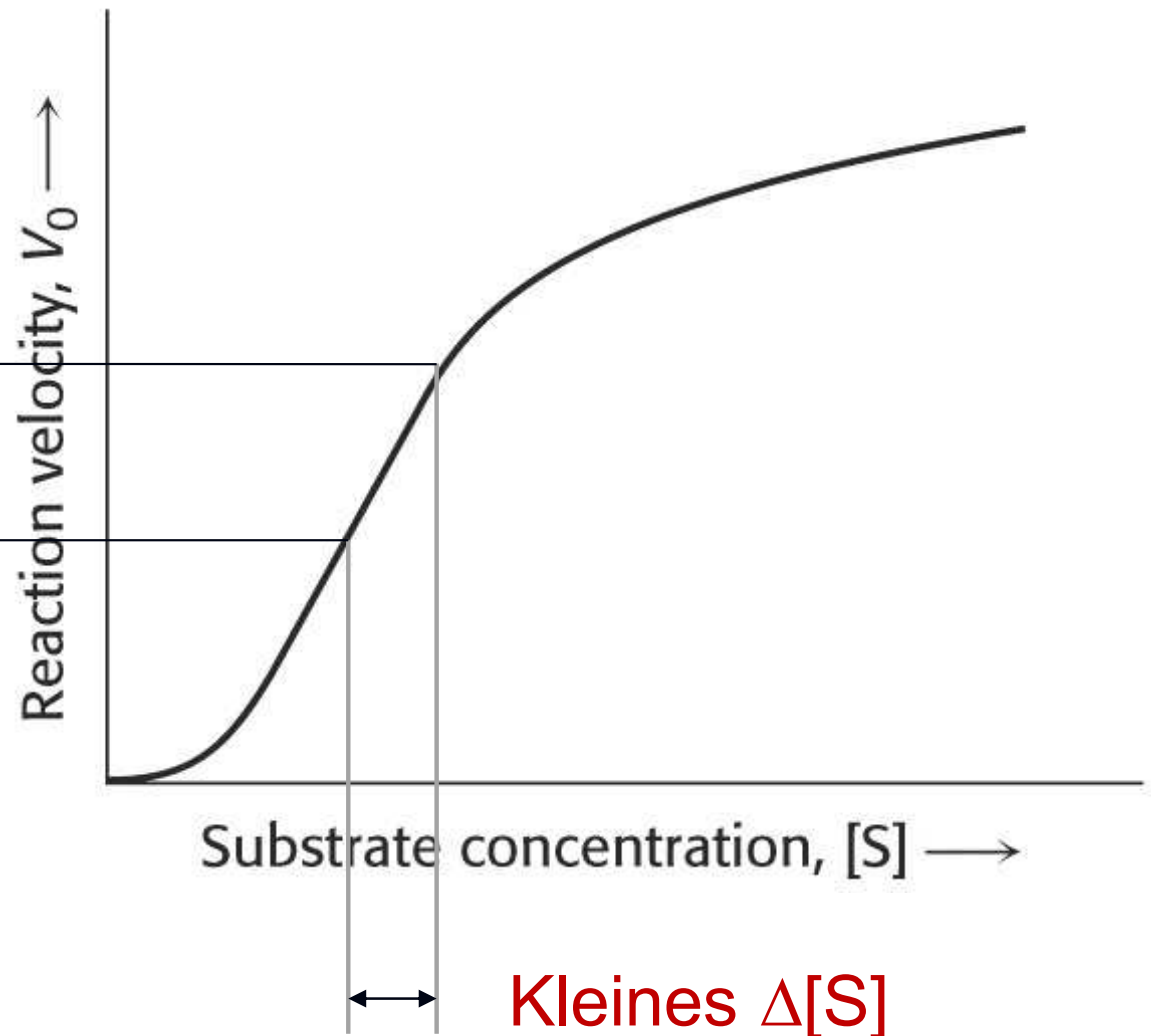
Selenspiegel und Aktivität von Selenoprotein

Allosterisches Enzym GSH-Px:

kleine Unterschiede in der Substratkonzentration

Großes ΔV_0

große Unterschiede in der Aktivität !



Enterale Mukositis bei Strahlentherapie

Plattenepithelkarzinom der Zervix

pT2b pN0 (0/23) L0 V1 G3 R0

Patientin / 60 J / **ED 10/2019**

Laparoskopie, radikale Hysterektomie mit pelviner
Lymphadenektomie

Konzept

Radiochemotherapie mit Cisplatin 40 mg/m² / q1w

Risiko Toxizität

Enterale Mukositis / Diarrhoe unter Strahlentherapie

Neurotoxizität durch Cisplatin

Nephrotoxizität durch Cisplatin

Hämatotoxizität durch Cisplatin

Komplementärmedizin während Strahlentherapie

Plattenepithelkarzinom der Zervix

pT2b pN0 (0/23) L0 V1 G3 R0

Komplementäre Optionen

Kompensation eines Selendefizits

Kompensation eines Vitamin D Defizits

**Interventionell Natriumselenit 1 h vor Radiotherapie
500 -1000 µg adaptiert an Selenspiegel**

Colibiogen oral = Schleimhautprotektion / **Präbiotikum**

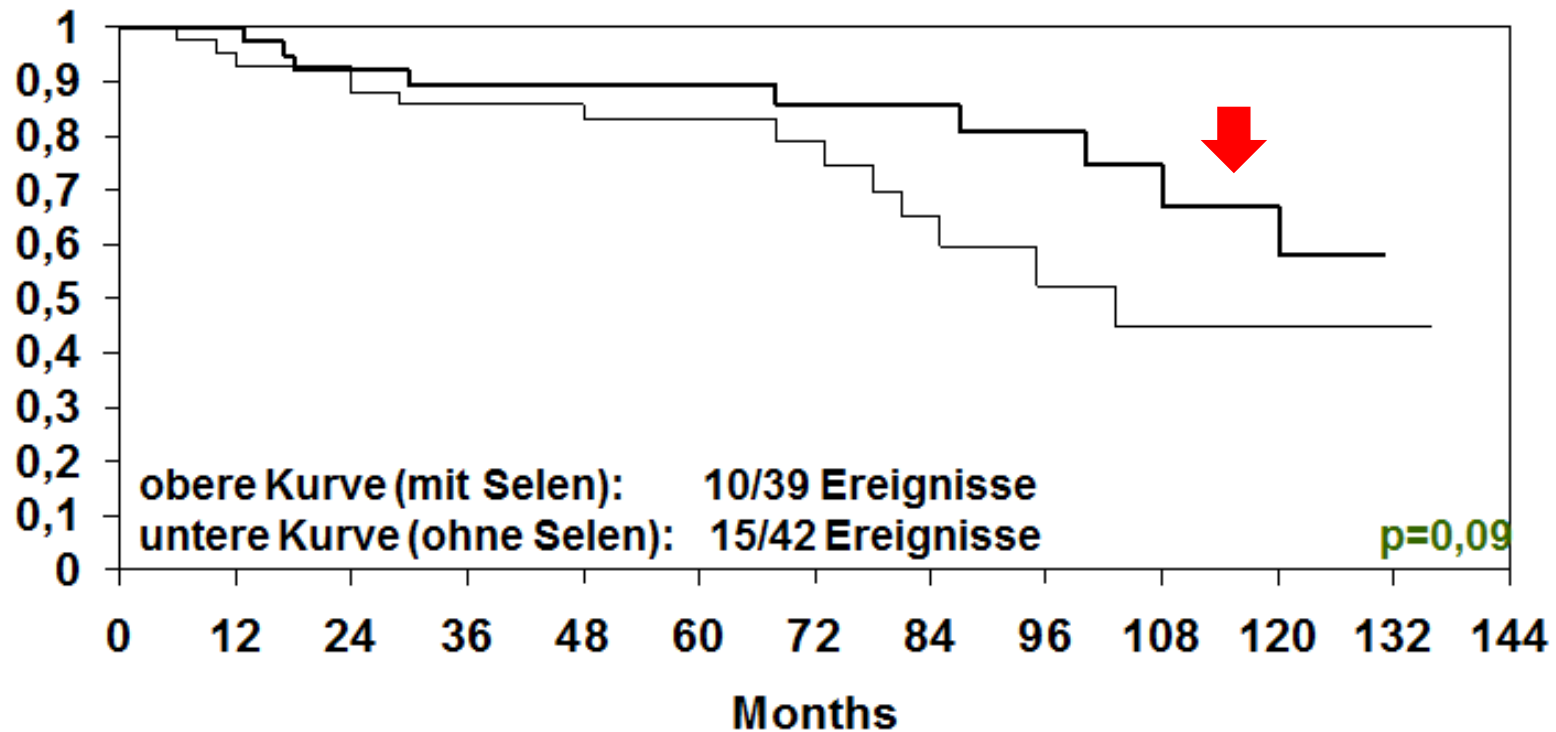
Mikrobiomanalyse nach Strahlentherapie

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

Selen

bei gynäkologischen Tumoren



Selen und Strahlentherapie – Reduktion Diarrhö

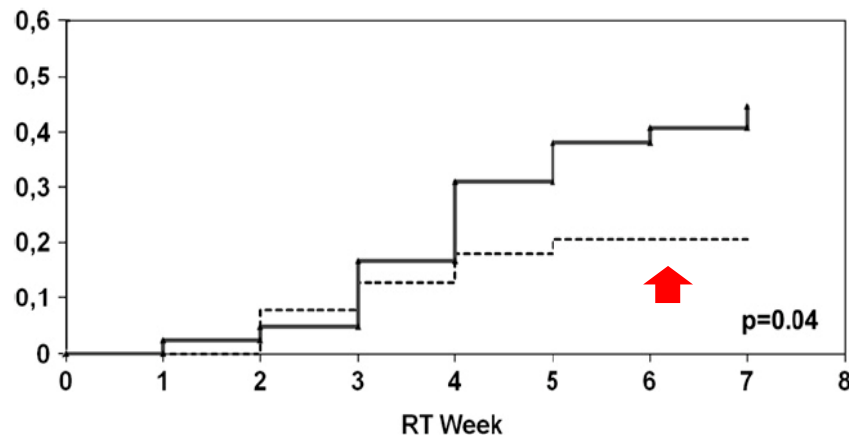


Fig. 2. Univariate analysis (log-rank test) for incidence of diarrhea of at least Grade 2 according to Common Toxicity Criteria depending on supplementation of selenium (solid line, without selenium; dashed line, with selenium). RT = radiotherapy.

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.

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

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)

aktuelle Studie

Selen und Strahlentherapie



Physiologisch relevante Selen Serum-Konzentrationen (70-140 µg/L) haben **keinen negativen Einfluss auf DNA Doppelstrangbrüche** nach 4Gy Strahlentherapie

Auch die **Apoptose** (durch Caspase 3/7) nach Strahlentherapie mit 10 Gy, wurde nicht negativ beeinflusst (MDA-MB-231 Brustkrebszellen).

Von größter Bedeutung ist, dass das **Klonogene Überleben (mitotischer Zelltod = wesentlicher Effekt einer RT)** von Brustkrebszellen nach Strahlentherapie durch Selen Supplementation **nicht beeinträchtigt wurde.**

Schilling D et al., Radiat Environ Biophys. 2019 Aug;58(3):433-438. doi: 10.1007/s00411-019-00801-5.
Epub 2019 Jun 14.

Selenium does not affect radiosensitivity of breast cancer cell lines.

aktuelle Studie

Selen und Strahlentherapie



Resumée

Selen als Natriumselenit hat keinen negativen Einfluss auf die Effektivität einer Strahlentherapie.

Auch wenn dies immer noch kontrovers diskutiert wird.

Mechanismus

Selektive Reparatur der DNA von genetisch gesunden Zellen / Rolle zytotoxischer Selenmetabolite (?)

Schilling D et al., Radiat Environ Biophys. 2019 Aug;58(3):433-438. doi: 10.1007/s00411-019-00801-5.
Epub 2019 Jun 14.

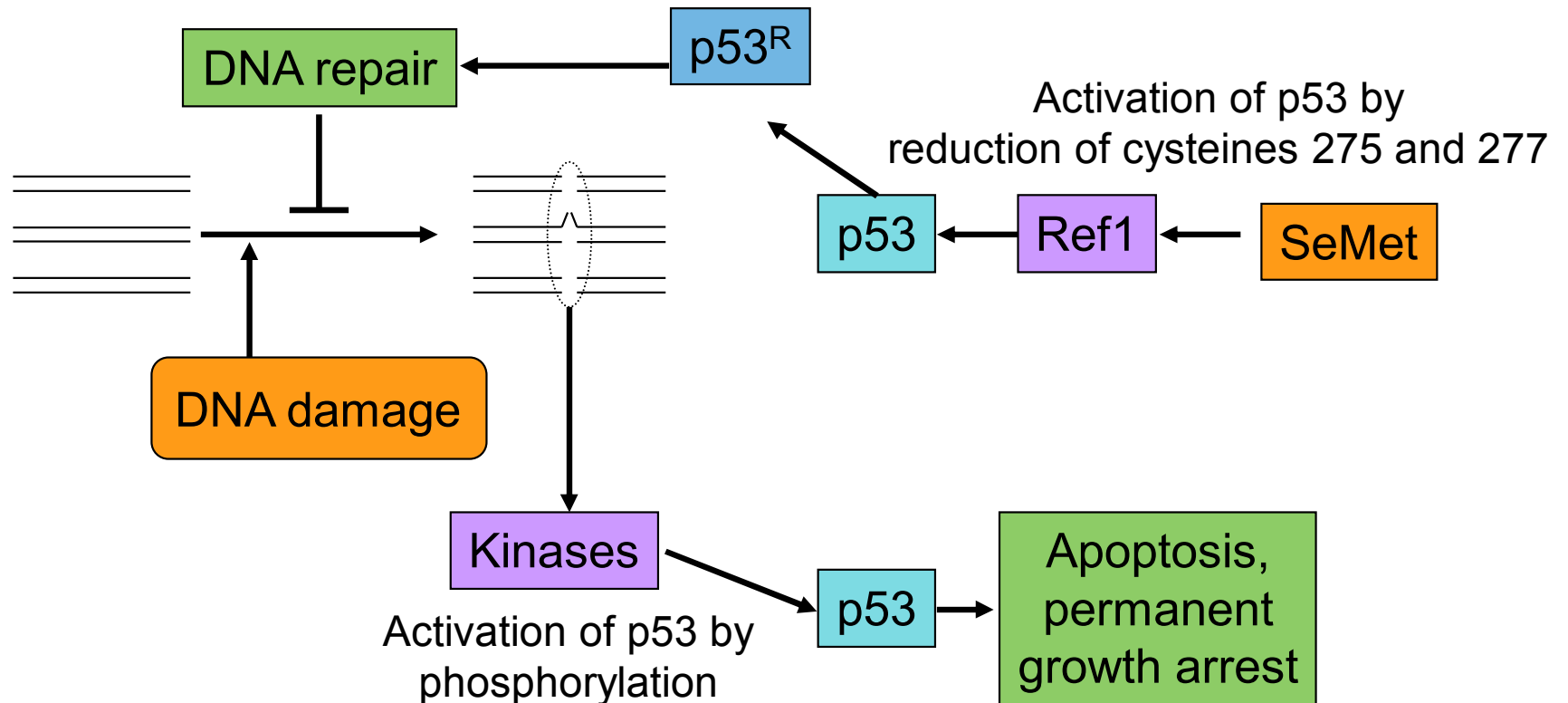
Selenium does not affect radiosensitivity of breast cancer cell lines.

Selen

Physiologische Funktionen



Se und DNA-Reparatur



Selen in der Onkologie



Die Geschichte von Selen

Die Physiologie von Selen in der Zelle

Wirkmechanismen von Selen

Selenreferenzbereiche / Optimalbereich / Toxizität

Selen bei Strahlentherapie gynäkologischer Tumore

Selen bei weiteren Tumorerkrankungen

Selen / Tipps aus der Praxis Onkologie

Selen

und Nebenwirkungen der Chemotherapie



Selenit verhindert Cisplatin-Nephrotoxizität

www.nephrothol.com

DOI:10.12860/JNP.2013.21

J Nephrothology. 2013; 2(2): 129-134

Journal of Nephrothology

Protective effect of selenium on cisplatin induced nephrotoxicity: A double-blind controlled randomized clinical trial

Ali Ghorbani^{1,*}, Bita Omidvar², Abazar Parsi³

¹Department of Nephrology, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

²Department of Rheumatology, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

³Department of Internal Medicine, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Selen

und Nebenwirkungen der Chemotherapie



Selenit verhindert Cisplatin-Nephrotoxizität

- › 122 Tumorpat. unter Cisplatin-haltigen CTx-Regimen
- › 400 mcg Selen (?) tgl. vs. Placebo vor CTx
- › Primärer Endpunkt Nierenfunktion (Kreatinin, Urin)
- › Mittl. Dosis Cisplatin 203,72 mg

Ghorbani, A., et al.: J. Nephropathol. 2: 129 – 134 (2013)

Selen

und Nebenwirkungen der Chemotherapie



Selenit verhindert Cisplatin-Nephrotoxizität

Table 3. Distribution of malignancies among patients

Malignancy type	Selenium	Placebo
Gastric cancer	19	27
Non-Hodgkin lymphoma	6	3
Hodgkin disease	6	3
Nasopharynx adenocarcinoma	2	1
Metastatic liver cancer	4	4
Germ cell tumor	2	6
Carcinoid tumor	0	1
Breast cancer	3	2
Osteosarcoma	2	3
Ewing sarcoma	1	3
Esophageal cancer	0	1
Thymic cancer	3	1
Lung cancer	8	3
Mandibular SCC	2	1
Ovarian CA	2	1
Bladder CA	1	0
Thyroid CA	0	1

Ghorbani, A., et al.: J. Nephropathol. 2: 129 – 134 (2013)

Selen

und Nebenwirkungen der Chemotherapie

Selenit verhindert Cisplatin-Nephrotoxizität

- › Akutes Nierenversagen:
- › Kontrollgruppe 7 von 61 Pat. (11,5 %)
- › Selengruppe 0 von 61 Pat. (0 %)
- › Statistisch signifikant $p = 0,013$

Ghorbani, A., et al.: J. Nephrothol. 2: 129 – 134 (2013)

Selen

und Nebenwirkungen der Chemotherapie



Selenit verhindert Cisplatin-Nephrotoxizität

- › Akutes Nierenversagen:
- › Kontrollgruppe 7 von 61 Pat. (11,5 %)
- › Selengruppe 0 von 61 Pat. (0 %)
- › Statistisch signifikant $p = 0,013$

Ghorbani, A., et al.: J. Nephropathol. 2: 129 – 134 (2013)

New tricks for old ponies



Vielen Dank für das
Interesse am Thema
Selen in der Onkologie

"I think you should be more explicit here in
step two."