

# Aktuelle Studienlage und Ausblick

Wohin geht es in der nächsten  
Dekade?

# Komplementäre Onkologie...

- ist wissenschaftlich erforschbar (Phase-I-, II- oder III-Studien)
- kann systematisch nach den Regeln der Evidenzbasierten Medizin entwickelt werden

## Beispiele

# Vitamine A, C, E, Betacarotin

- Prävention
- Klinische Studien:
  - Vitamin C:
    - Bessere LQ bei terminaler Erkrankung (Yeom 2007)
  - Vitamin E:
    - verminderte Neurotoxizität von Cisplatin und Paclitaxel (Argyriou 2005, 2006)
    - Verminderte Mukositis? (Review Alterio 2007)
- Cave: Parallel zur Chemotherapie oder Radiatio? (Bairati 2005)

# Enzyme

- Retroektiv (Beuth, 2001) :
  - 3500 Patienten
  - ÜLZ und DFS nicht signifikant verlängert
- kolorektale Tumoren, prospektiv (Popiela, 2000, 2001):
  - keine Unterschiede in ÜLZ
  - Trend pos. Stadium D
  - Abschwächung von Nebenwirkungen:
  - LQ verbessert
- Orale Mukositis: Cochrane-Analyse, pos. (Worthington 2007)
- Aber: Radiatio Becken:
  - weniger NW (Dale 2001)
  - Diarrhoe, Epitheliolysen, Fatigue stärker (Martin 2002)

# Selen

## ■ Antitumorale Wirkung

- Dosisabhängig: Antioxidans, Immunstimulans, Induktion der Apoptose
- Einflüsse auf Signalkaskade
- Niedriger Selenspiegel ist prädiktiv für Therapieverlauf bei Lymphomen (Last 2003)

## ■ Wechselwirkung mit Chemotherapie

- In vitro und tierexperimentell: Verstärkung der Wirkung

## ■ Abschwächung der Nebenwirkungen

- Nephroprotektion unter Cisplatin (Baldew 1991, Francescato 2001, Vermeulen 1993)
- Therapie von Lymphödemen (Kasseroller 1998, 2000, Männel 2005, Micke 2000)
- Zur Bestrahlung: weniger Diarrhoe (Micke 2007)

# Glutamin

- **Abschwächung von Nebenwirkungen**
  - **Mukositis:**
    - Oral unter Chemotherapie mit 5-FU (Choi 2007, Cochrane-Analyse: kein Votum)
    - Intestinal bei Radiatio: schnellere Regeneration (Tierexperiment, Diestel 2007)
  - **Neuropathie:**
    - Oxaliplatin, 42 Pat.: signifikant geringer (Wang 2007)
- **Cave: In vitro verstärktes Wachstum von Kolonkarzinomzellen (Dupertuis 2007)**

# Glutathion

## ■ Abschwächung von Nebenwirkungen:

- Hämatotoxizität (Schmidiger 2000)
- Nephrotoxizität unter Cisplatin (di Re 1993; Cascinu 1995), Ansprechrate nicht vermindert
- Neuropathie unter Oxaliplatin (Cascinu 2002)

## ■ Cave

- Hoher intrazellulärer Gehalt korreliert in vitro mit erworbener Resistenz gegen verschiedene Chemotherapeutika (Han 2007, Huang 2007, König 2007, Lu 2007, Menar 2007, Narang 2007, Ozkan2006)
- genotypische Polymorphismen, die zu einem erhöhten intrazellulären Glutathiongehalt führen: schlechtes klinisches Ansprechen auf verschiedene Chemotherapien (Andreadis 2007, Jang 2006, Nagle 2007)
- Inhibition der Glutathionsynthese verringert Resistenz gegen Topoisomeraseinhibitoren (Yoshida2006)

# Komplementäre Onkologie...

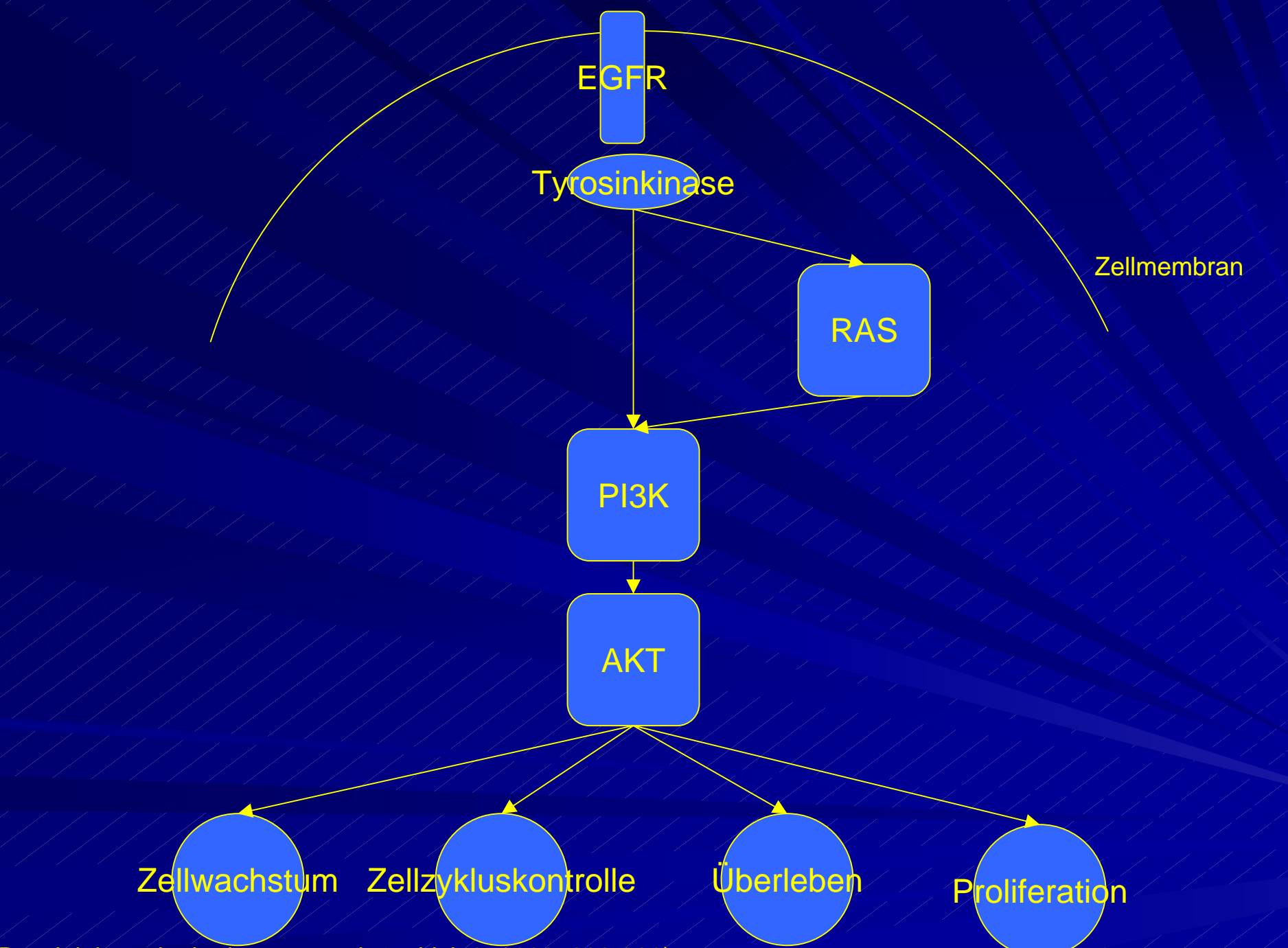
- *ist wissenschaftlich erforschbar (Phase-I-, II- oder III-Studien)*
- *kann systematisch nach den Regeln der Evidenz basierten Medizin entwickelt werden*
- kann Nebenwirkungen behandeln
- kann vielleicht die Wirkung verstärken
- hat Wechselwirkungen
- kann zur Wirkungsabschwächung führen
- ist keine „alternative“ Onkologie.

# Aktuelle Studienlage: ein Beispiel

## ■ Radioresistenz:

- Aktivierung von RAS durch
  - Mutation K-RAS
  - Überexpression EGFR
- Führt zu Aktivierung von AKT
- Erhöht Tumorzellüberleben nach DNA- Schädigung (Reparatur von Doppelstrangbrüchen)
- Verstärkt Proliferation

(Activation of the PI3-K/AKT pathway and implications für radioresistance mechanisms in head and neck cancer; Bussink J. at al., the lancet oncology, Vol. 9, 2008, 288-296)



EGFR

Tyrosinkinase

RAS

PI3K

AKT

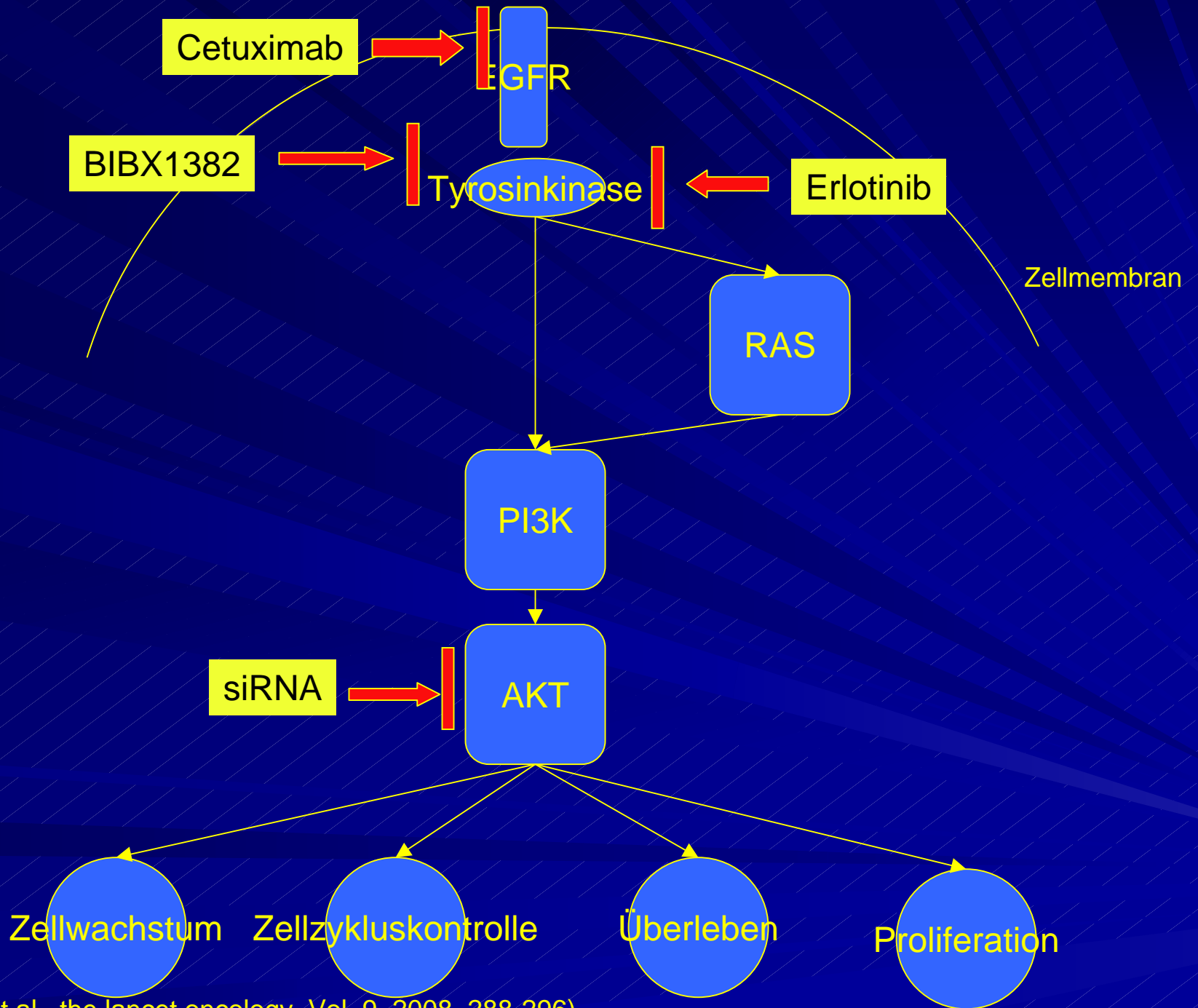
Zellwachstum

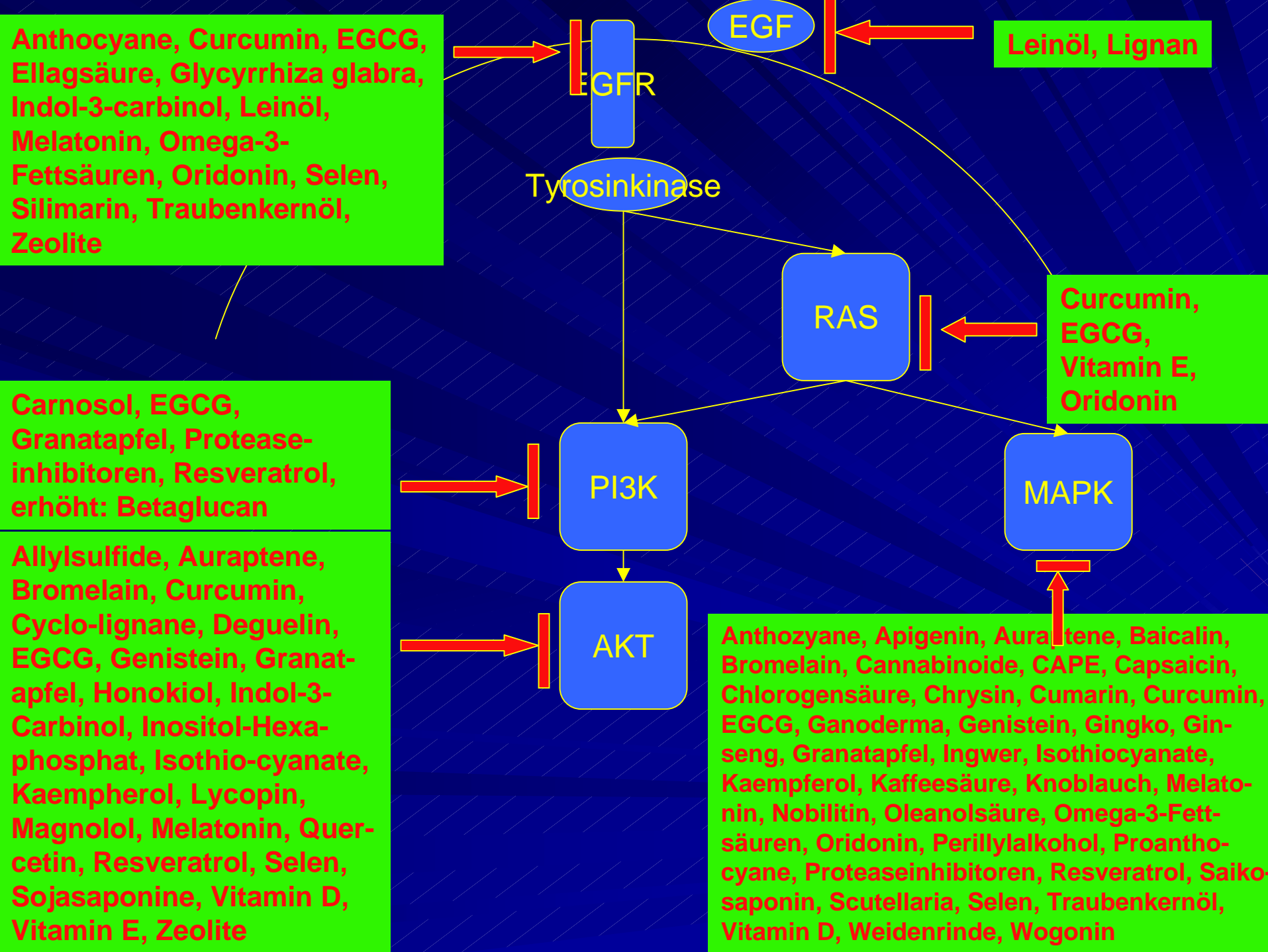
Zellzykluskontrolle

Überleben

Proliferation

Zellmembran





# Apoptoseauslösung

■ Radiatio: mitochondrialer Weg:

➔ Cytochrom C

➔ Caspase 9

■ Aktivierung von TRAIL:

➔ Caspase 8

# Apoptose

Ajoen, Anthozyane, Apigenin, Baicalin, Boswellia, CAPE, Capsaicin, Cumarin, Emoidin, Ginseng, EGCG, Inositol-Hexaphosphat, Honokiol, Ingwer, Isothiocyanate, Justicidin, Lapacho, Kaempferol, Modifizierte Zitruspektine, Quercetin, Resveratrol, Silimarin, Traubenkernöl, Ursolsäure, Weidenrinde, Wogonin

Ajoen, Allicin, Apigenin, Boswellia, Capsaicin, Ginseng, Indol-3-carbinol, Ingwer, Honokiol, Modifizierte Zitruspektine, Traubenkernöl, Weidenrinde

Aloe, Allylsulfide, Anthozyane, Capsaicin, Curcumin, Cumarin, Emodin, Ellaginsäure, Ginseng, Granatapfel, EGCG, Indol-3-carbinol, Justicidin, Kaempferol, kurzkettige Fettsäuren, Quercetin, Resveratrol, Saikosaponin A

**BAX**  
**BAK**

Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien

**Caspase**  
3, 8, 9

**Bcl2**

Allylsulfide, Anthozyane, Biobran, Boswellia, Capsaicin, Carnosol, Cumarin, Emodin, Ellaginsäure, Folsäure, Gingko, EGCG, Ingwer, Isothiocyanate, Justicidin, Kaempferol, Kurzkettige Fettsäuren, Lapacho, Honokiol, Oleanolsäure, Perillylalkohol, Resveratrol, Quercetin, Silimarin, Selen, Ursolsäure, Weidenrinde

Death receptor agonists

**TRAIL**

Isothiocyanate, Oleanolsäure, Scutellaria, Selen

# Komplementäre Onkologie quo vadis?

- Studienkonzept in der Strahlentherapie:
  - Abschwächung von Nebenwirkungen
  - Wirksamkeitssteigerung der Radiochemotherapie:
    - Dosissteigerung der Chemotherapeutika
    - Gezielte Wirkungsverstärkung
  - Kombination mit neuen Substanzen
  - Was bedeuten moderne Strahlentechniken ?
- Vorteil von joint ventures:
  - Bessere Ausnutzung von Ressourcen
  - Interesse der Pharmazeutischen Industrie

Wohin geht es in der nächsten  
Dekade?

# Wohin geht es in der nächsten Dekade?

Das sind die beiden Eggdaten.  
Dazwischen liegen unendlich  
viele Möglichkeiten - zumindest  
für die Freilaufernden unter euch!

