

Les inhibiteurs des récepteurs de l'EGF peuvent-ils accroître les effets immunomodulateurs des extraits de plantes standardisés (de lectine de gui et d'arabinoxylane) avec un résultat clinique avéré? Rapport de cas d'un patient souffrant d'adénocarcinome pulmonaire

Tibor Hajto*, Anna Horváth, Lilla Baranyai, Monika Kuzma et Pál Perjési

Institut de Chimie pharmaceutique, Université de Médecine de Pécs, Hongrie

Résumé

Contexte : on a suffisamment documenté le fait que les cellules cancéreuses se caractérisent par une perte ou régulation à la baisse des molécules HLA de classe I irréversible et irréparable, ceci conduisant à une échappée définitive des cellules tumorales de la lyse des cellules T. En conséquence, on prête une attention de plus en plus grande aux cellules effectrices du système immunitaire inné capables de tuer les cellules cancéreuses d'une manière non restreinte au complexe majeur d'histocompatibilité. Toutefois, parallèlement à la progression de la tumeur, les cellules d'immunité innée de type 1 empêchant la croissance de la tumeur sont régulées à la baisse et, parmi d'autres facteurs, une dérégulation de la signalisation de l'EGF associée à une tumeur peut jouer également un rôle important.

Matériel et méthodes : on a affaire à une patiente âgée de 74 ans atteinte d'un adénocarcinome pulmonaire inopérable avec progression de la maladie après quatre cycles de Carboplatin et de Paclitaxel. Une seconde série de traitement comprenant 75 mg/jour d'Erlotinib (Terceva) a donc été mise en place et prescrite pendant sept mois. Cette thérapie à l'inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur de l'EGF a été combinée avec des immunomodulateurs de plantes standardisés - dont les structures se sont avérées semblables à des motifs moléculaires associés à des pathogènes (MAMP) pouvant stimuler les cellules immunitaires innées de type1- et ce à raison de 0,75 mg/kg de lectine de gui et de 0,45 mg/kg d'arabinoxylane deux fois par semaine.

Résultats : entre la fin de la chimiothérapie et le début de la seconde série de traitement, la patiente se trouvait en phase terminale de la maladie nécessitant des soins intensifs. Elle possédait des métastases multiples dans le foie, dans les nodules lymphatiques ainsi que dans la plèvre. Après sept mois de traitement à l'Erlotinib et aux immunomodulateurs, une rémission presque totale a pu être constatée par IMG et sa qualité de vie est devenue excellente.

Conclusion : ce rapport de cas vient en soutien de l'hypothèse selon laquelle les inhibiteurs de récepteurs d'EGF ainsi que les cellules immunitaires de type-1 qui activent les immunomodulateurs sont en mesure d'inhiber la poussée tumorale de manière synergique. Toutefois, des recherches cliniques plus approfondies visant à clarifier cette question sont nécessaires.

Introduction

Cela fait longtemps qu'on observe qu'une cytotoxicité naturelle améliorée, mesurée dans le sang périphérique de patients atteints du cancer, peut être un des facteurs contribuant à la diminution du risque de cancer [1]. La faculté des cellules cancéreuses à éviter la surveillance immunitaire relayée par les lymphocytes T hautement spécifiques sous-entend un dérèglement cellulaire induit par tumeur (oncogène). En effet, il a été démontré que les tumeurs rectales présentaient une perte d'expression des molécules HLA de classe I, ceci étant mis en rapport avec une survie globale empirée ou sans progression. [2]. Dans divers cas d'autres tumeurs humaines, on a également constaté que les cellules cancéreuses étaient caractérisées par la perte ou la régulation à la baisse des molécules de HLA de classe I [3]. Diverses modifications épigénétiques (telles que dérèglement de l'expression des écrivains, des effaceurs, voire des lecteurs de génome) peuvent être à l'origine de cette régulation à la baisse [4]. Quoique les lymphocytes infiltrant les tumeurs (cellules TIL) sont essentiellement des cellules T cytotoxiques, seulement une petite fraction de cellules malignes réagit aux cellules T CD8+ puisqu'elles ne peuvent détruire que les cellules cancéreuses positives aux molécules HLA de classe I exprimant les antigènes associés à la tumeur spécifique. Ces altérations qualitatives et quantitatives liées au dérèglement génétique des antigènes HLA de classe I sont irréversibles. En conséquence, les cellules cancéreuses sont incapables de rétablir l'expression des antigènes HLA de classe I, ce qui fait qu'elles peuvent échapper définitivement à la lyse des cellules T [4].

Le défaut de capacité d'auto-reconnaissance rend les cellules cancéreuses insensibles aux cellules effectrices T mais pas aux cellules tueuses du système immunitaire innée. Une attention de plus en plus importante est prêtée aux mécanismes du système immunitaire inné capables de tuer les cellules

cancéreuses d'une manière non restreinte par les molécules du CMH et qui, en comparaison avec le système adoptif, semblent mettre en évidence plus de mécanismes d'échappatoire réversibles. Dans le cas de dérèglement associé à tumeur du système immunitaire inné, les troubles de l'équilibre immunitaire peuvent jouer un rôle important. Comme on le sait, les cellules effectrices du système immunitaire inné agissent dans deux directions. Les macrophages de type 1 (M1) et les cellules dendritiques de type 1 issues des monocytes (DC1) génèrent des cytokines anti-inflammatoires, de l'IL-12 et met en action les cellules effectrices cytotoxiques (telles que les cellules NK ou NKT) qui sont des inhibiteurs puissants de la poussée tumorale. Cependant, elles ne fonctionnent pas sur les patients atteints du cancer. Selon les informations disponibles, on suppose que les macrophages associés à la tumeur appartiennent à la population des M2 prototypiques [5,6]. Les macrophages M2 et les cellules dendritiques DC2 issues des précurseurs plasmocytoïdes génèrent de l'IL-4 et de l'IL-10 qui facilitent l'apparition de cellules Th2 et inhibent les cellules Th1 et les cellules du système naturel de type1 [6]. Les macrophages M2 et les cellules dendritiques DC2 agissent sur les inflammations, soutiennent la prolifération des cellules en produisant des facteurs de croissance et stimulent l'angiogenèse et la réparation des tissus [5].

Correspondance à adresser à : Tibor Hajto Meggyes u. 26, H-2045 Törökbálint, Hongrie, Tél. : +36 309 735 337, **Courriel :** drhajtot@t-online.hu

Mots-clés : inhibiteur EGFR, erlotinib, traitement immuno-modulateur, maladie cancéreuse, lectine de gui, arabinoxylane

Reçu le : 30 mai 2016 ; **Approuvé le :** 17 juin 2016 ; **Publié le :** 20 juin 2016

Les patients atteints de cancer peuvent posséder jusqu'à 40% de plus de monocytes périphériques M2 que les individus en bonne santé qui n'ont, eux, que 10% de monocytes M2 [6].

Comme on a déjà indiqué, la dominance des cellules M2 et CD2 chez les patients cancéreux peut conduire à une production accrue de facteurs de croissance qui contribuent eux aussi à la régulation à la baisse de cellules immunitaires naturelles de type-1. En effet, il a été démontré que le facteur de croissance épidermique (EGF) pouvait inhiber la cytotoxicité des cellules tueuses vis-à-vis des cellules cancéreuses en régulant à la baisse l'expression des ligands du NKG2D : protéines liant l'UL-16 (ULBP1 et ULBP2) ou MICA et MICB sur la membrane de la cellule cancéreuse [7,8]. Cet article présente une étude de cas faisant part de l'effet synergique pouvant exister sur la stimulation des cellules d'immunité innée de type-1 provoquée par la combinaison d'un inhibiteur d'EGFR (Tarceva) et d'immunomodulateurs de plantes standardisés (arabinoxylane fourni par ImunoBran et lectine de gui issu d'extrait de gui). La rémission complète de l'adénocarcinome dans les poumons constatée à la suite de ce traitement combiné est susceptible d'entrouvrir de nouvelles perspectives dans le traitement des tumeurs.

Matériel et méthodes

Extrait de gui standardisé par détermination de sa teneur en lectine

Iscador^R est un extrait végétal de gui aqueux fermenté, fabriqué et fourni par la société Iscador AG (CH-4144 Arlesheim, Suisse). La teneur en lectine active (liant le sucre) d'extraits de gui disponibles dans le commerce (*Iscador*^R M spec 5 mg) a été mesurée au laboratoire de recherche du Département de Chimie pharmaceutique de l'Université de Médecine de Pécs. Comme cela a été déjà publié, la détermination du niveau de la lectine de gui liant le sucre a été effectuée par la technique optimisée ELLA [9]. Les extraits de gui standardisés ont montré un rapport dose-réaction selon une courbe en forme de cloche, sachant que la dose de lectine de 0,5-1,0 ng/kg s'est avérée être la plus efficace dans le cadre des essais réalisés sur des individus volontaires en bonne santé. Des piqûres sous-cutanées d'extrait de gui leur ont été administrées régulièrement deux fois par semaine, le fait s'étant avéré qu'il fallait instaurer des pauses thérapeutiques de deux à trois jours par semaine pour obtenir un effet immunologique optimal.

Extrait standardisé de son de riz (*ImunoBran/MGN-3*)

Le *ImunoBran/MGN-3*, deuxième immunomodulateur utilisé dans le traitement combiné mis en place chez la patiente, est un produit fabriqué et fourni par la société Daiwa Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japon. Celui-ci est composé d'hémicellulose dénaturée obtenue par la réaction de l'hémicellulose de son de riz avec de nombreux enzymes hydrolysant les hydrates de carbone issus du champignon Shiitaké. Le *ImunoBran/MGN-3* est standardisé pour son composant chimique principal qu'est l'arabinoxylane avec une xylose (dans sa chaîne principale) et avec un polymère d'arabinose (dans sa chaîne latérale). On a prescrit à la patiente la prise orale de ce produit à raison de 45 mg/kg deux fois par semaine, et ce en association à une thérapie optimisée à la lectine contenue dans l'extrait de gui.

Inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (Erlotinib)

L'Erlotinib (Tarceva) est un inhibiteur de la tyrosine-kinase du récepteur de l'EGF. Les comprimés pelliculés Tarceva sont habituellement prescrits en doses journalières de 150 mg, et ce le plus souvent chez des patients en stade avancé d'adénocarcinome pulmonaire non à petites cellules. La patiente présentant de nombreux effets secondaires, les doses ont été fixées à 75 mg et administrées cinq fois par semaine.

Commission d'éthique

La commission d'éthique a recommandé la publication des études de cas des patients traités aux extraits de gui standardisés à la lectine active. La patiente a donné son consentement à l'élaboration et à la publication de ses données. De l'avis de la commission d'éthique, cette étude de cas peut susciter l'intérêt d'autres groupes de recherche.

Résultats

En février 2015 le premier diagnostic d'un adénocarcinome situé dans les lobes moyen et inférieur du poumon droit a été établi chez la patiente âgée de 74 ans. Une thorotomie a été effectuée en mars 2015 mettant à jour une dissémination inopérable. Par ailleurs, l'IGM et l'examen histologique ont découvert de nombreuses métastases dans le foie, les nodules lymphatiques et la plèvre (T4N2M1). D'avril à juin 2015, la patiente a subi quatre cycles de traitement au Carboplatine (110 mg/m²) et au Paclitaxel (90 mg/m²). En juillet 2015, une nouvelle IMG a montré une progression de la maladie, la patiente étant

alors en phase terminale et requérant des soins intensifs. L'examen génétique moléculaire de ses cellules cancéreuses a montré dans le 19e exon du gène de l'EGFR une mutation 47-S752 del d'un taux de 23%. En conséquence, la chimiothérapie a été achevée en juillet 2015 et une deuxième série de traitement à l'Erlotinib (Tarceva) a été entamée. Etant donné les effets secondaires importants (tels que rougeur et diarrhée), les comprimés Tarceva ont été administrés en doses limitées de 75 mg/jour cinq fois par semaine.

En outre, le traitement à l'Erlotinib a été complété d'une thérapie immunomodulatrice aux extraits végétaux standardisés, et ce deux fois par semaine à raison de 0,75 ng/kg de lectine de gui issue d'extrait de gui standardisé, et de 45 mg/kg d'arabinoxylane issu du produit ImunoBran/MGN-3 standardisé. On a enregistré un effet secondaire surprenant dès le début de cette combinaison thérapeutique. En effet, le jour de l'administration des produits immunomodulateurs, sans le Tarceva, on a observé une légère élévation de la température corporelle. Après l'administration combinée de ces extraits de plantes et de l'Erlotinib, des réactions du système immunitaire inné ont été enregistrées accompagnées de forte température (jusqu'à 39,5°C), ceci faisant penser à un effet synergique sur les cellules de type 1 entre les deux traitements. C'est pourquoi l'Erlotinib n'a pas été administré les jours de traitement immunomodulateur (deux fois par semaine).

En octobre 2015, au bout de sept mois de traitement, une rémission presque complète de la tumeur primaire et une rémission complète de toutes les métastases ont été constatées par IRM (Fig. 1 et 2). La qualité de vie de la patiente est désormais excellente et elle est capable de travailler à 100%.

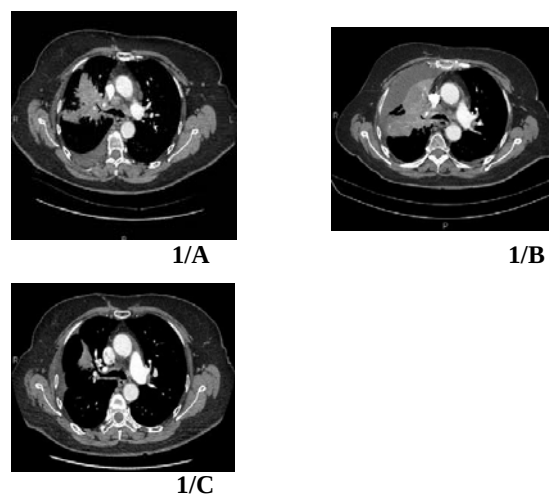


Figure 1 – Examens IRM des poumons de la patiente atteinte d'adénocarcinome inopérable situé à la limite des lobes moyen et inférieur du poumon droit, accompagné d'une vaste atelectasie : 1/A – avant la chimiothérapie ; 1/B – après quatre cycles de Carboplatine (110 mg/m²) et de Paclitaxel (90 mg/m²) ; 1/C – sept mois après le traitement combiné d'Erlotinib (75 mg cinq fois par semaine) et d'immunomodulateurs végétaux standardisés administrés à raison de 0,75 ng/kg de lectine de gui et 45 mg/kg d'arabinoxylane.

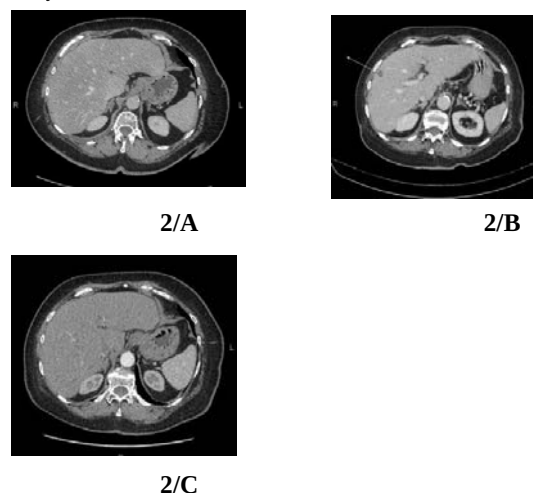


Figure 2 – Examens IRM des métastases du foie de la patiente atteinte d'adénocarcinome inopérable : 2/A – avant la chimiothérapie ; 2/B – après quatre cycles de Carboplatine (110 mg/m²) et de Paclitaxel (90 mg/m²) ; 2/C – sept mois après le traitement combiné d'Erlotinib (75 mg cinq fois par semaine) et d'immunomodulateurs végétaux standardisés administrés à raison de 0,75 ng/kg de lectine de gui et 45 mg/kg d'arabinoxylane.

Discussion

L'expression de l'EGFR apparaît dans 40 à 80% des cancers du poumon, ce qui, dans cette maladie, en fait une cible attrayante pour une intervention moléculaire. L'erlotinib fait partie des premiers agents capables de cibler la tyrosine-kinase de l'EGFR. Les essais cliniques effectués sur des patients souffrant de cancer pulmonaire à non petites cellules (NSCLC) en stade avancé en train de suivre ou qui avaient suivi un traitement chimiothérapeutique ont montré un taux de réaction à l'inhibiteur de tyrosine-kinase de l'EGFR allant de 8 à 15% [10,11]. Ce taux devenait plus élevé dès lors que les patients choisis faisaient preuve d'une mutation de l'EGFR ou d'autres aspects favorables. Dans le cadre de vastes essais randomisés avec des patients en stade avancé de cancer du poumon à non petites cellules, le traitement à l'Erlotinib était associé à une nette prolongation de la durée de survie sans progression (2,2 contre 1,8 mois) d'une part, et globale d'autre part (6,7 contre 4,7 mois) [11,12]. Il est intéressant de constater que, dans une étude très vaste dans laquelle on a comparé la survie moyenne de 1466 patients après chimiothérapie (75 mg/m² de Docetxel toutes les trois semaines) versus l'inhibiteur d'EGFR (250 mg/par jour de Gefitinib), aucune grande différence entre les deux groupes n'a été enregistrée [13]. Autrement dit, une combinaison appropriée d'inhibiteurs d'EGFR et d'immunomodulateurs végétaux standardisés favorable avec des molécules ressemblant aux motifs associés aux pathogènes (PAMP) peut ouvrir de nouvelles perspectives dans la recherche sur le facteur de croissance épidermique.

Les extraits de plantes standardisés administrés dans le présent rapport de cas présentent un grand avantage : ils ne provoquent aucun effet secondaire, ils sont très bien tolérés et aucun élément majeur s'y opposant n'a été signalé [14,15]. Le MGN-3/ImunoBran® est un produit d'arabinoxylane modifié, obtenu à partir du son de riz. Il s'est avéré capable de stimuler les cellules de type 1 du système immunitaire inné et il est fort probable que ces effets puissent correspondre aux propriétés semblables aux motifs moléculaires associés aux pathogènes de son contenu en arabinoxylane [16-18]. Des preuves grandissantes viennent en soutien de la thèse de l'effet inhibiteur du produit MGN3/ImunoBran sur les tumeurs [18-20]. Une étude clinique randomisée sur trois ans a montré une survie des patients souffrant de carcinome hépatocellulaire après une combinaison de chimiothérapie avec arabinoxylane nettement améliorée par rapport au groupe traité seulement par chimiothérapie [18].

Les préparations à la lectine de gui standardisée n'ont pas fait l'objet jusqu'à présent d'essais cliniques prospectifs, randomisés et contrôlés. Cependant, il est bon de se référer aux rapports de cas précédents [19,20] relatifs à des patients souffrant de sarcome ou de métastases au foie qui ont présenté des rémissions étonnantes sous traitement immunomodulateur à base d'extraits végétaux standardisés selon leur teneur en lectine de gui.

Ainsi qu'indiqué précédemment [9], la lectine de gui issue de feuilles et de tiges de gui et l'arabinoxylane isolé délicatement du son de riz peuvent fonctionner comme des motifs moléculaires associés aux pathogènes (MAMP) tels que des structures capables de lier les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) (dans le cas de la lectine – gangliosides avec résidus finaux Neu5Ac alpha 2-6Gal beta 1-4GlcNAc ou, dans le cas de l'arabinoxylane, les ligands de lectine) sur la membrane des cellules phagocytes de type 1 (telles que les macrophages M1 ou les cellules dendritiques CD1). Comme on le sait, les interactions PAMP - PRR sur la membrane des cellules phagocytes de type 1 génèrent des cytokines anti-inflammatoires et de l'IL-12, activant ainsi les cellules effectrices cytotoxiques telles que les cellules NK et NK-T qui sont des inhibiteurs puissants de la croissance des tumeurs [5,6,21-24]. Du fait que les cellules naturelles tueuses se trouvent régulièrement dans le sang périphérique, elles conviennent tout à fait pour suivre le niveau d'activation des cascades cellulaires de type 1 dans le système immunitaire inné. Le suivi des cellules NK dans le sang périphérique a permis de déterminer les effets synergiques de la lectine de gui combinée avec l'arabinoxylane [25].

La signalisation de l'EGF se dérègle souvent, et ce dans divers types de cancer. La signalisation oncogénique reprogramme le métabolisme des cellules cancéreuses afin d'augmenter la production de métabolites glycolytiques favorisant la croissance de la tumeur. Il a été démontré que la signalisation EGF allait de paire avec une glycolyse accrue conduisant à une accumulation des intermédiaires métaboliques [26]. L'un de ces intermédiaires, la fructose 1,6 biphosphate, se lie directement et augmente l'activité de l'EGFR. La présente étude de cas indique que l'amélioration du dérèglement de la signalisation de l'EGFR et, parallèlement, celle du dérèglement du système immunitaire inné peuvent ouvrir de nouvelles perspectives en matière de recherche sur les tumeurs. On pourrait examiner, par exemple, la question de savoir si la polarité du système immunitaire et celle du système neuroendocrinien peuvent être reliées entre elles encore plus fortement qu'on ne le pensait jusqu'à présent. Il

faut que nous apprenions à moduler l'axe de régulation de ces systèmes entre eux.

Remerciements

Les auteurs remercient Mme Cornelia van den Bergh (pour son aide financière à cette recherche).

Déclaration

Les auteurs déclarent ne pas se trouver en situation de concurrence ou autre conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Bibliographie

1. Malter M, Schriever G, Eilber U (1989) Natural killer cells, vitamins, and other blood components of vegetarian and omnivorous men. *Nutr Cancer* 12: 271-278. [\[Crossref\]](#)
2. Reimers MS, Engels CC, Puter H, Morreau H, Liefers GJ, et al. (2014) Prognostic value of HLA class I, HLA-E, HLA-G and Tregs in rectal cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 14: 486. [\[Crossref\]](#)
3. Thor Straten P, Garrido F (2016) Targetless T cells in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 4: 23. [\[Crossref\]](#)
4. Venza M, Visalli M, Catalano T, Beninati C, Teti D, et al. (2016) Epidrugs in the immunotherapy of cutaneous and uveal melanoma. *Anticancer Agents Med Chem* (Epub ahead of print). [\[Crossref\]](#)
5. Mantovani A (2007) Inflammation and cancer; the macrophage connection. *Medicina (Buenos Aires)* 67(Suppl. II): 32-34.
6. Sánchez-Torres C1, García-Romo GS, Cornejo-Cortés MA, Rivas-Carvalho A, Sánchez-Schmitz G (2001) CD16+ and CD16- human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4+ T cells. *Int Immunol* 13: 1571-1581. [\[Crossref\]](#)
7. Bae JH, Kim SJ, Kim MJ, Oh SO, Chung JS, et al. (2012) Susceptibility to natural killer cell-mediated lysis of colon cancer cells is enhanced by treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors through UL16binding protein-1 induction. *Cancer Sci* 103: 7-16. [\[Crossref\]](#)
8. He S, Yin T, Li D, Gao X, Wan Y, et al. (2013) Enhanced interaction between natural killer cells and lung cancer cells: involvement in gefitinib-mediated immunoregulation. *J Transl Med* 11:186. [\[Crossref\]](#)
9. Hajto T, Fodor K, Perjési P, Németh P (2011) Difficulties and perspectives of immunomodulatory therapy with mistletoe lectins and standardized mistletoe extracts in evidence based medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*: 298972. [\[Crossref\]](#)
10. Fukuoka M1, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, et al. (2003) Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21: 2237. [\[Crossref\]](#)
11. Shepherd FA1, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, et al. (2005) Erlotinib is previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-132. [\[Crossref\]](#)
12. Thatcher N1, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. (2005) Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicenter study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366: 1527. [\[Crossref\]](#)
13. Kim ES1, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, et al. (2008) Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 372: 1809. [\[Crossref\]](#)
14. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasman M, Schneider B (2004) Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album* L) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastatic mammary carcinoma. Results of a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Drug Res* 54: 456-466. [\[Crossref\]](#)

15. Tsunekawa H (2004) Effect of long-term administration of immunomodulatory food on cancer patients completing conventional treatments. *Clin Pharmacol Ther* 14: 295-302.
16. Ghoneum M (1998) Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylan from rice bran (ImunoBran/MGN-3). *Int J Immunopath Pharmacol* 14: 89-99.
17. Ghoneum M, Matsuura M (2004) Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan from rice bran (ImunoBran/MGN-3). *Int J Immunopath Pharmacol* 17: 283-292. [[Crossref](#)]
18. Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L, Hernández-Jiménez E, López-Collazo E, et al. (2015) Arabinoxylan rice bran (MGN-3/ImunoBran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma *in vitro* and *in vivo*. *Cytotherapy* 17: 601-612. [[Crossref](#)]
19. Kirsch A, Hajto T (2011) Case reports of sarcoma patients with optimized lectin-oriented mistletoe extract therapy. *J Altern Complement Med* 17: 973-979. [[Crossref](#)]
20. Hajto T, Kirsch A (2013) Case reports of cancer patients with hepatic metastases treated by standardized plant immunomodulatory preparations. *J Cancer Res Update* 2: 1-9.
21. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK, Mulder-Stapel A, Hermans J, et al. (2001) Local and distant recurrences in rectal cancer patients are predicted by the nonspecific immune response; specific immune response has only a systemic effect. A histopathological and immunohistochemical study. *BMC Cancer* 1: 7-16. [[Crossref](#)]
22. Ostrand-Rosenberg S, Sinka P (2009) Myeloid derived suppressor cells linking inflammation and cancer. *J Immunol* 182: 4499-506. [[Crossref](#)]
23. Terabe M, Berzofsky JA (2008) The role of NKT cells in tumor immunology. *Adv Cancer Res* 101: 277-348. [[Crossref](#)]
24. Baskic D, Acimovic L, Samardzic G, Vujanovic NL, Arsenijevic N (2001) Blood monocytes and tumor-associated macrophages in human cancer: differences in activation levels. *Neoplasia* 48: 169-74. [[Crossref](#)]
25. Hajto T, Baranyai L, Kirsch A, Kuzma M, Perjési P (2015) Can a synergistic activation of pattern recognition receptors by plant immunomodulator enhance the effect of oncologic therapy? Case Report of a patient with uterus and ovary sarcoma. *Clin Case Rep Rev* 1: 235-238.
26. Lim SO, Li CW, Xia W, Lee HH, Chang SS, et al. (2016) EGFR signaling enhances aerobic glycolysis in triple-negative breast cancer cells to promote tumor growth and immune escape. *Cancer Res* 76: 1284-1296. [[Crossref](#)]