

# Können Inhibitoren EGFR die Immunomodulation standardisierter Pflanzenauszüge (Lektin aus Mistel und Arabinoxylan) mit günstigem klinischen Ergebnis erhöhen? Fallstudie einer Patientin mit Lungenadenokarzinom

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

Institut für pharmazeutische Chemie, Medizinische Universität in Pécs, Ungarn

## Abstrakt

**Hintergrund:** Es ist gut dokumentiert, dass für Krebszellen eine Abnahme oder Herabregulation der HLA-Klasse-I-Moleküle charakteristisch ist, die irreversibel und irreparabel ist und ein definitives Entweichen der Krebszellen aus der Sphäre der lytischen Wirkung der T-Zellen zur Folge hat. Die Aufmerksamkeit konzentriert sich deshalb mehr auf Effektorzellen des angeborenen Immunsystems, die Krebszellen auf eine Art und Weise töten können, die unabhängig von der Wirkung des eingeschränkten Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC von engl. Major Histocompatibility Complex) ist. Mit der Tumorprogression kommt es aber gleichzeitig zur Herabregulation der Tumorstimmungsinhibitoren - der Typ1-Zellen der angeborenen Immunität, dabei kann neben anderen Faktoren auch die mit dem Tumor zusammenhängende Dysregulation der Signalisierung des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) eine wichtige Rolle spielen.

**Materialien und Methoden:** Nachdem bei einem 74-jährigen Patienten mit nicht operierbarem Lungenadenokarzinom nach vier Zyklen Carboplatin und Paclitaxel eine Progression verzeichnet wurde, wurde zur Behandlung in zweiter Linie mit Erlotinib (Tarceva) in einer Dosierung von 75 mg/täglich über sieben Monaten übergegangen. Diese Behandlung mit Inhibition der Tyrosinkinase, in deren Folge die Wirkung des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) blockiert wird, wurde mit standardisierten, pflanzlichen Immunomodulatoren, Lektin aus Mistel 0,75 mg/kg und Arabinoxylan 0,45 mg/kg, gereicht zweimal wöchentlich kombiniert. Diese Pflanzenextrakte enthalten Strukturen, die ähnlich Pathogen-assoziierten molekularen Mustern (engl. PAMP-like structures) sind und die Zellenfunktion der angeborenen Immunität Typ 1 aktivieren können.

**Ergebnisse:** Nach der Chemotherapie und vor Beginn der Behandlung zweiter Linie war die Patientin im terminalen Krankheitsstadium, das intensive Pflege verlangte. Sie hatte zahlreiche Metastasen in der Leber, in den Lymphknoten und im Brustfell. Nach der Behandlung mit Erlotinib und Immunomodulatoren über sieben Monate wurde mit CT-Untersuchung fast vollständige Remission konstatiert und die Lebensqualität der Patientin ist ausgezeichnet.

**Abschluss:** Diese Fallstudie kann die Hypothese unterstützen, dass Inhibitoren EGFR und die Zellfunktion der angeborenen Immunität Typ 1 aktivierende Immunomodulatoren synergistisch das Tumorwachstum inhibieren können. Zur Klärung dieser Frage ist weitere klinische Forschung erforderlich.

## Einleitung

Schon lange wurde in vielen Fällen die Tatsache beobachtet, dass eine verbesserte natürliche Zytotoxizität, gemessen im Peripherblut onkologischer Patienten, ein Faktor sein kann, der zu einem niedrigeren Krebsrisiko beiträgt [1]. Die Fähigkeit der Krebszellen, der durch die hoch spezifischen T-Lymphozyten vermittelten immunologischen Überwachung zu entweichen, deutet die Anwesenheit einer durch den Tumor (Onkogen) induzierten Zelldysregulation an. Es wurde zum Beispiel ermittelt, dass Rektumkarzinome, die einen Verlust der Expression der HLA-Klasse-I-Moleküle zeigten, mit einer verschlechterten Überlebensrate und des Überlebens ohne Progression verbunden waren [2]. Bei verschiedenen weiteren menschlichen Tumoren wurde dokumentiert, dass für Krebszellen eine Abnahme oder Herabregulation der HLA-Klasse-I-Moleküle charakteristisch ist [3]. Die Herabregulation kann verschiedene epigenetische Änderungen verursachen (wie z.B. eine Dysregulation in der Expression der Schreiber, Löscher und Zähler des Genoms) [4]. Obwohl die, den Tumor infiltrierenden Lymphozyten (TIL-Zellen) insbesondere zytotoxische T-Zellen sind, reagiert nur ein kleiner Teil der malignen Zellen auf CD8+ T-Lymphozyten, weil diese nur auf HLA-Klasse-I-Moleküle positive Tumorzellen vernichten können, die spezifisch mit den, mit dem Tumor assoziierten Antigenen exprimieren. Diese, durch genetische Dysregulation bedingten quantitativen und qualitativen Änderungen der Antigene der HLA-Klasse-I-Moleküle sind irreversibel und deshalb sind die Tumorzellen nicht in der Lage, die Expression der Antigene der HLA-Klasse-I-Moleküle zu erneuern. In Folge dessen gelangen sie definitiv aus der Sphäre der lytischen Wirkung der T-Zellen [4].

Wegen der fehlenden Selbsterkennungsfähigkeit sind Krebszellen zwar unempfindlich auf Effektor-T-Zellen, bleiben aber weiterhin sensitiv auf Killerzellen der angeborenen Immunität. Die Aufmerksamkeit konzentriert sich deshalb mehr auf die Mechanismen der angeborenen Immunität, welche die

Krebszellen auf eine Art und Weise vernichten können, die unabhängig von der Wirkung des eingeschränkten MHC sind und allem Anschein nach sind die Mechanismen ihres Entweichens aus der Sphäre der lytischen Wirkung umkehrbarer. Bei einer, mit einer Tumorerkrankung zusammenhängenden Dysregulation des angeborenen Immunsystems kann auch das gestörte Immungleichgewicht eine wichtige Rolle spielen. Wie bekannt ist, wirken die Effektorzellen der angeborenen Immunität in zwei Richtungen. Makrophagen der Gruppe M1 und aus Monozyten stammende dendritische Zellen des 1.Typs (DC1) generieren proinflammierende Zytokine IL-12 und aktivieren zytotoxische Effektor-Zellen (NK- und NK-T-), die potentielle Inhibitoren des Tumorwachstums sind. Leider sind sie bei Tumorpatienten defektiv. Vorhandene Informationen deuten an, dass die, mit Tumoren assoziierten Makrophagen in die Prototypengruppe M2 gehören [5,6]. Makrophage der Gruppe M2 und aus plasmazytoiden Präkursoren stammende dendritische Zellen DC2 generieren IL-4 und IL-10, welche die Bildung der Th2-Zellen unterstützen und Th1-Zellen und Zellen der angeborenen Immunität Typ 1 inhibieren [6]. Makrophagen M2 und dendritische Zellen DC2 beeinflussen die Inflammationreaktion und unterstützen durch Produzieren der Wachstumsfaktoren die Zellproliferation, stimulieren die Angiogenese und die Gewebereparatur [5]. Onkologische

**Schreiben Sie:** Tibor Hajto Meggyes u. 26, H-2045 Törökbálint, Ungarn, Tel.: +36 309 735 337, **E-Mail:** drhajtot@t-online.hu

**Schlüsselwörter:** Inhibitoren EGFR, Erlotinib, Immunomodulationsbehandlung, Tumorerkrankung, Lektin aus Mistel, Arabinoxylan

**Angenommen:** 30. Mai 2016; **Genehmigt:** 17. Juni 2016; **Veröffentlicht:** 20. Juni 2016

Patienten können bis um 40 % mehr periphere Monozyten der Gruppe M2 als gesunde Menschen haben, bei denen der Anteil der M2 Monozyten auf dem Niveau von 10 % liegt [6].

Wie schon gesagt wurde, kann die Dominanz der Zellgruppen M2 und CD2 bei Tumorpatienten zur erhöhten Produktion von Wachstumsfaktoren führen, was auch zur Herabregulation der Zellen der angeborenen Immunität Typ 1 beiträgt. In der Realität wurde nachgewiesen, dass der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) die Zytotoxizität der NK-Zellen gegenüber Krebszellen mittels Herabregulation der Expression von NKG2D Liganden: UL-16 bindende Proteine (ULBP1 und ULBP2) resp. MICA und MICB auf der Membrane der Krebszellen inhibieren kann [7,8]. In diesem Artikel präsentieren wir eine Fallstudie, die andeutet, dass die Kombination des Inhibitors EGFR (Tarceva) mit standardisierten pflanzlichen Immunomodulatoren, Arabinoxylan (Mittel ImunoBran) und Lektin aus Mistel (in Form eines Mistelauszugs) synergische Stimulationswirkung auf die Zellfunktion der angeborenen Immunität Typ 1 hat. Die vollständige Remission des Lungenadenokarzinoms, die nach dieser kombinierten Behandlung eintrat, öffnet neue Perspektiven für die Tumorbehandlung.

## Materialien und Methoden

### Auszug aus Mistel, standardisiert auf Lektininhalt

*Iscador*<sup>R</sup> ist ein fermentierter Pflanzenextrakt aus Mistel, produziert und geliefert von der Iscador AG (CH-4144 Arlesheim, Schweiz). Der Inhalt des aktiven (an Zucker gebundenen) Lektins in kommerziell erreichbaren Mistelauszügen (*Iscador*<sup>R</sup> M spec 5 mg) wurde im Forschungslabor des Katheders für pharmazeutische Chemie der Medizinischen Universität in Pécs gemessen. Wie schon publiziert wurde, wurde zur Bestimmung des optimalen, Zucker bindenden Inhalts des Mistellektins im Pflanzenauszug die optimierte Methode ELLA angewendet [9]. Standardisierte Mistelauszüge wiesen eine von der Charge abhängige Reaktion mit Glockenkurve aus, wobei durch Beurteilung der Wirkung an gesunden Freiwilligen als am wirksamsten eine Lektindosis zwischen 0,5-1,0 ng/kg bestimmt wurde. Da für die immunologisch optimale Wirkung das Einhalten von zwei bis drei Tagen ohne Behandlung als als günstig ermittelt wurde, wurde beim Verabreichen des Auszugs das Regime einer subkutanen Injektionsadministration zweimal wöchentlich gewählt.

### Standardisierter Auszug aus Reiskleie (*ImunoBran/MGN-3*)

Zweites benutztes Immunomodulationsmittel in der kombinierten Behandlung an der beurteilten Patientin war das Mittel *ImunoBran/MGN-3*, hergestellt und geliefert von der Firma Daiwa Pharmaceutical Co, Ltd, Tokio, Japan. Das Mittel *ImunoBran/MGN-3* besteht aus denaturierter Hemizellulose, die durch Reaktion der Hemizellulose aus Reiskleie mit mehreren aus dem Pilz *Shiitake* gewonnenen hydrolysierenden Enzymen gewonnen wird. *ImunoBran/MGN-3* ist auf den Inhalt seiner chemischen Hauptbestandteile: Arabinoxylan mit Xylose (in der Hauptkette) mit arabinösem Polymer (in der Nebenkette) standardisiert. Der beobachteten Patientin wurde das Mittel in Dosen 45 mg/kg zweimal wöchentlich parallel mit der optimierten Lektindosis des Mistelauszugs gegeben.

### Inhibitor des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) (Erlotinib)

Erlotinib (Tarceva) ist Inhibitor des Tyrosinkinase-Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR). Die Filmtabletten Tarceva werden gewöhnlich in einer Dosis von 150 mg täglich, vor allem Patienten im fortgeschrittenen Stadium eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gegeben. Wegen der zahlreichen Nebenwirkungen wurde die Patientin mit 75 mg fünfmal wöchentlich behandelt.

### Ethischer Ausschuss

Der ethische Ausschuss empfahl die Erstellung und Veröffentlichung der Fallstudie eigener Patienten, die mit Auszügen aus Mistel, standardisiert auf aktiven Lektin Gehalt, behandelt wurden. Die Patientin gab ihre informierte Einwilligung zur Verarbeitung und Publizierung ihrer

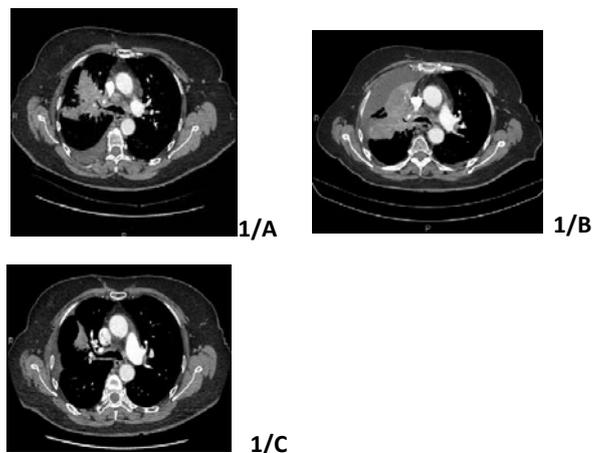
Angaben. Nach Meinung des ethischen Ausschusses kann diese Fallstudie das Interesse anderer Forschungsgruppen anregen.

## Ergebnisse

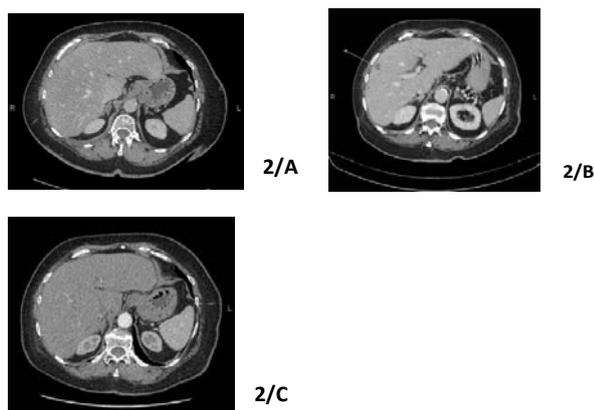
Bei der heute 74-jährigen Patientin wurde im Februar 2015 ein Adenokarzinom im mittleren und unterem rechten Lungenlappen diagnostiziert. Im März 2015 wurde eine Thorakotomie durchgeführt und deckte eine nichtoperierbare Streuung auf. Gleichzeitig wurden mittels CT-Untersuchung zahlreiche Metastasen in der Leber, den Lymphknoten und Brustfell ermittelt und durch histologische Untersuchung bestätigt (T4N2M1). Von April bis Juni 2015 absolvierte die Patientin vier Therapiezyklen mit Carboplatin (110 mg/m<sup>2</sup>) und Paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup>). Im Juli bestätigte die CT-Untersuchung weitere Progression und die Patientin befand sich im Endstadium der Krankheit mit Bedarf intensiver Pflege. Die molekulare genetische Untersuchung ihrer Tumorzellen wies im 19. Exon des Gens EGFR die Mutation 47-S752 del im Verhältnis 23 % aus. Deshalb wurde im Juli 2015 die Chemotherapie beendet und zur Therapie in zweiter Linie mit Erlotinib (Tarceva) übergegangen. Wegen der starken Nebenwirkungen (Ausschlag und Durchfall) wurden die Tabletten Tarceva in eingeschränkter Dosis 75 mg/täglich 5-mal wöchentlich gegeben.

Erlotinib wurde Immunomodulationstherapie mit standardisierten Pflanzenauszügen zweimal wöchentlich zugefügt: Lektin aus Mistel in Konzentration von 0,75 ng/kg, enthalten in einem Auszug mit optimiertem Lektin Gehalt, und Arabinoxylan in Konzentration 45 mg/kg im standardisierten Mittel *ImunoBran/MGN-3*. Zu Beginn dieser kombinierten Therapie kam es zu einer überraschenden Nebenwirkung. Wenn am Tag der Einnahme der Immunomodulationsmittel das Medikament Tarceva ausgelassen wurde, kam es nur zu einer geringen Erhöhung der Körpertemperatur. Wenn aber die Pflanzenextrakte zusammen mit dem Erlotinib gegeben wurden, stieg die Temperatur stark (aus bis 39,5°C). Das deutet den synergischen Effekt beider Behandlungsmethoden auf die Zellen der angeborenen Immunität Typ 1 an. Deshalb wurden an den Tagen der Immunomodulationsbehandlung (2-mal wöchentlich) von der gleichzeitigen Gabe des Erlotinibs abgesehen.

Im Oktober 2015, nach sieben Monaten Therapie wurde mit CT-Untersuchung eine fast vollständige Remission des primären Tumors und eine vollständige Remission aller Metastasen ermittelt (Abbildungen 1 und 2). Die Lebensqualität ist gegenwärtig hervorragend und die Patientin ist fähig, zu 100 % zu arbeiten.



**Abbildung 1.** CT der Lunge der Patientin mit nicht operierbarem Adenokarzinom an der Grenze zwischen mittlerem und unterem rechtseitigem Lappen, begleitet von einer ausgedehnten Atelektase: 1/A. vor der Chemotherapie, 1/B. nach vier Zyklen Carboplatin (110 mg/m<sup>2</sup>) und Paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup>); 1/C. sieben Monate nach kombinierter Therapie mit Erlotinib (75 mg fünfmal wöchentlich und mit standardisierten pflanzlichen Immunomodulatoren, Lektin aus Mistel in einer Konzentration von 0,75 ng/kg und Arabinoxylan in Konzentration 45 mg/kg.



**Abbildung 2.** CT der Lebermetastasen der Patientin mit nicht operierbarem Adenokarzinom: 2/A. vor der Chemotherapie, 2/B. nach vier Zyklen Carboplatin (110 mg/m<sup>2</sup>) und Paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup>); 2/C. sieben Monate nach kombinierter Therapie mit Erlotinib (75 mg fünfmal wöchentlich und mit standardisierten pflanzlichen Immunomodulatoren, Lektin aus Mistel in einer Konzentration von 0,75 ng/kg und Arabinoxylan in Konzentration 45 mg/kg.

## Diskussion

Die Rezeptorexpression des Epithelwachstumsfaktors (EGFR) weist 40 bis 80 % Tumorzellen aus, deshalb ist der EGFR attraktives Ziel der molekularen Intervention gegen die Krankheit. Zu den Mitteln der ersten Wahl gehört Erlotinib, welches auf die Tyrosinkinase des EGFR zielt. Klinische Studien mit Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im fortgeschrittenen Stadium, die vorab eine Chemotherapie absolvierten, zeigten, dass sich das Reaktionsmaß auf die Inhibition der Tyrosinkinase des EGFR zwischen 8 bis 15 % bewegt [10,11]. Dieses Maß war höher, wenn die ausgewählten, beobachteten Patienten eine Mutation des EGFR oder andere beitragende Aspekte aufwiesen. In umfangreichen randomisierten Studien mit Patienten im fortgeschrittenen Stadium NSCLC wurde die Therapie mit Erlotinib mit einer bedeutend längeren Episode ohne Progression (2,3 vs. 1,8 Monate) und dem Gesamtüberleben (6,4 vs. 4,7 Monate) verbunden [11,12]. Interessant ist die Feststellung einer sehr umfangreichen Studie, in deren Rahmen 1466 Patienten nach Chemotherapie (75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel alle 3 Wochen), resp. Inhibition EGFR (250 mg/täglich Gefitinib), verglichen wurden und zwischen beiden Gruppen kein bedeutender Unterschied in der mittleren Überlebensrate ermittelt wurde [13]. Die Kombination der Inhibitoren EGF mit standardisierten pflanzlichen Immunomodulatoren mit molekularen Strukturen, die dem Pathogen-assoziierten molekularen Muster (PAMP) ähnlich sind, kann also allem Anschein nach neue Perspektiven der Forschung des EGF öffnen.

Die in diesem studierten Fall gegebenen standardisierten pflanzlichen Auszüge haben einen großen Vorzug: sie verursachen keine Nebenwirkungen, werden gut toleriert und es treten auch keine unerwünschten Wirkungen auf [14,15]. MGN-3/ImunoBran® ist ein Präparat, das modifiziertes Arabinoxylan enthält, welches aus Reiskleie gewonnen wird. Nach Ermittlungen stimuliert dieses Mittel die Zellaktivität der angeborenen Immunität Typ 1. Diese Wirkung hängt dabei mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem Charakter des Arabinoxylans zusammen, dessen molekulare Strukturen dem Pathogen-assoziierten molekularen Muster ähnlich sind [16-18]. Immer mehr Beweise unterstützen die These über die Inhibitionswirkung des Mittels MGN3/ImunoBran gegenüber Tumoren [18-20]. Eine drei Jahre dauernde randomisierte klinische Studie weist auf die deutlich höhere Überlebensrate von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom hin, die mit einer Kombination Chemotherapie und Arabinoxylan und der, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden [18].

Standardisierte Lektinmittel wurden bisher nicht im Rahmen randomisierter und kontrollierter klinischer Studien erforscht. In jedem Fall muss auf die vorangegangene Fallstudie [19,20] mit Patienten mit Sarkom und metastasierender Lebererkrankung hingewiesen werden, wo nach Immunomodulationstherapie mit auf Lektin Gehalt aus Mistel standardisierten Pflanzenauszügen eine beachtenswerte Remission eintrat.

Wie schon gesagt wurde [9], können die molekularen Strukturen des Lektins aus den Blättern und Stielen der Mistel und aus Reiskleie isoliertes Arabinoxylan wie Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMP)

funktionieren, und können sich so an die zugehörigen Pattern Recognition Receptors (PRR) (bei Lektin sind das Ganglioside mit den Residuen Neu5Ac alpha 2-6Gal beta 1-4GlcNAc, resp. bei Arabinoxylan Lektinligande) an die Membrane der phagozytierenden Zellen Typ 1 (wie M1 Makrophagen oder CD1 dendritische Zellen) binden. Wie bekannt ist, generieren durch PAMP - PRR an den Membranen phagozytischer Zellen des Typs 1 proinflammierende Zytokine und IL-2, welche die zytotoxischen Effektorzellen, wie natürliche Killerzellen (NK) und NK-T-Zellen, die potentielle Inhibitoren des Tumorwachstums sind, aktivieren [5,6,21-24]. Da NK-Zellen regelmäßig im Peripherblut anwesend sind, sind sie für die Überwachung des Aktivierungsniveaus der Zellkaskaden im angeborenen Immunsystem Typ 1 außerordentlich geeignet. Gerade durch das Verfolgen der NK-Zellen im Peripherblut wurde nachgewiesen, dass sich die Wirkung des Lektins aus Mistel synergisch nach Ergänzen der Therapie um Arabinoxylan erhöht [25].

Die Signalisierung EGF ist bei verschiedenen Tumoren häufig dysreguliert. Die onkogen bedingte Signalisierung programmiert den Metabolismus der Krebszelle so um, dass sich die Produktion glykolytischer Metaboliten zugunsten des Tumorwachstums erhöht. Es ist nachgewiesen, dass sich die Signalisierung des EGF mit der erhöhten Glykolyse verbindet, die zu einer Akkumulation der Zwischenglieder des Metabolismus führt [26]. Eines dieser Zwischenglieder, Fruktose-1,6-Bisphosphat bindet sich direkt und erhöht die Aktivität des EGFR. Diese Fallstudie deutet an, dass eine Verbesserung der Dysregulation in der Signalisierung EGFR und gleichzeitig eine Verbesserung der Dysregulation des angeborenen Immunsystems neue Perspektiven in der Tumorforschung öffnen kann. Wir können uns die Frage stellen, ob die Polarität des Immunsystems und die Polarität des neuroendokrinen Systems nicht in engerer Verbindung sind, als bisher vorausgesetzt. Wir müssen lernen, die Regulationsachse dieser Systeme in Wechselbeziehung zu modellieren.

## Danksage

Die Autoren danken H. Cornell van den Berghoven (für seine finanzielle Unterstützung dieser Forschung).

## Erklärung über die Konfliktfreiheit der Interessen

Die Autoren erklären, dass sie sich in Bezug auf diesen Artikel nicht in einem Konkurrenzkonflikt noch in einem anderen Interessenkonflikt befinden.

## Literatur

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, Karasmann 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-metastatized mammary carcinoma. Results of a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Gemany 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 Alt Compl 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, Siska 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. *Neoplasma* 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](#)]