

Mistletoe Extract Reduces the Surgical Suppression of Natural Killer Cell Activity in Cancer Patients. A Randomized Phase III Trial

Michael Schink^a Wilfried Tröger^b Ali Dabidian^c Andreas Goyert^d Heinz Scheuerecker^c
Johannes Meyer^e Imma U. Fischer^f Florian Glaser^c

^aForschungsabteilung, Verein Filderklinik e.V., Filderstadt,

^bKlinische Forschung Dr. Tröger, Freiburg i.Br.,

^cChirurgische Abteilung, Filderklinik, Filderstadt,

^dAbteilung für Innere Medizin, Filderklinik, Filderstadt,

^eAbteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Filderklinik, Filderstadt,

^fBüro für Biostatistik, Tübingen, Germany

Key Words

Randomized controlled trial · Sequential analysis · Colorectal cancer · Mistletoe · NK cell activity · HLA-DR · Monocytes

Summary

Background: Major surgery suppresses natural killer (NK) cell cytotoxic activity which is potentially harmful for cancer patients by favouring haematogenic tumour cell dissemination. The influence of a perioperative infusion of a standardized mistletoe extract (IsCADOR[®]) on immune functions was tested in a prospective, sequential, randomized clinical trial. **Patients and Methods:** Colorectal cancer patients undergoing open tumour resection were randomly assigned to either mistletoe infusion or no additional therapy. We hypothesized that mistletoe infusion improves NK cell activity and increases expression of MHC class II antigen HLA-DR on monocytes 24 h and 7 days after surgery, respectively. For statistical analysis we used a sequential study design. The decision boundaries for the two triangular tests were calculated for altogether 62 patients. **Results:** The sequential study design allowed stopping the recruitment prematurely. NK cell activity differed significantly between the therapy groups 24 h after surgery ($p = 0.027$). The absolute number of HLA-DR molecules on monocytes did not differ 7 days after surgery. NK cell activity of patients treated with mistletoe extract did not change significantly during the course of the study (-7.9% 24 h after surgery), whereas HLA-DR expression changed significantly (-38.5% at day 7 after surgery). For control patients both parameters decreased significantly after surgery (NK cell activity: -44.4% at 24 h; HLA-DR expression: -32.9% at day 7 after surgery). **Conclusion:** Perioperative infusion of mistletoe extracts can prevent a suppression of NK cell activity in cancer patients. The impact of this therapy on relapse and survival should be tested in further studies.

Schlüsselwörter

Randomisierte kontrollierte Studie · Sequenzielle Analyse · Kolo- rektales Karzinom · Mistel · NK-Zellaktivität · HLA-DR · Monozyten

Zusammenfassung

Hintergrund: Chirurgische Eingriffe führen zu einer Supprimierung der Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK), die für Krebspatienten eine potenzielle Gefahr darstellt, da sie zu einer verstärkten Ausbreitung von Tumorzellen über das Blut beitragen kann. Der Einfluss einer perioperativen Infusion eines standardisierten Mistelextraktes (IsCADOR[®]) auf Immunfunktionen wurde in einer prospektiven, sequenziellen und randomisierten klinischen Studie untersucht. **Patienten und Methoden:** Patienten mit primärem oder lokal rezidiertem kolorektalem Karzinom mit geplanter offener Tumorektomie wurden in eine Mistelinfusions- und eine Kontrollgruppe randomisiert. Unsere Hypothesen waren, dass eine perioperative Mistelinfusion die NK-Zellaktivität 24 h postoperativ und die absolute Anzahl des MHC-Klasse-II-Antigens HLA-DR auf Monozyten 7 Tage postoperativ verbessert. Für die statistische Analyse benutzten wir ein sequenzielles Studiendesign. Die Entscheidungsgrenzen der beiden Triangulartests wurden für insgesamt 62 Patienten berechnet. **Ergebnisse:** Durch das sequenzielle Design bedingt, konnte die Rekrutierung der Patienten vorzeitig beendet werden. Die NK-Zellaktivität zeigte 24 h nach OP einen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen ($p = 0,027$), während sich die absolute Anzahl der HLA-DR-Moleküle auf den Monozyten 7 Tage nach OP nicht unterschied. Patienten, die mit Mistelextrakt behandelt wurden, wiesen für die HLA-DR-Expressionsdichte, nicht aber für die NK-Zellaktivität einen signifikanten postoperativen Abfall auf (NK-Zellaktivität: $-7,9\%$; HLA-DR-Expression: $-38,5\%$). Dagegen konnte in der Kontrollgruppe ein signifikanter Abfall beider Zielparameter nach der Operation gezeigt werden (NK-Zellaktivität: $-44,4\%$ nach 24 h; HLA-DR-Expression: $-31,7\%$ nach 7 Tagen). **Schlussfolgerung:** Eine perioperative Mistelinfusion kann die Suppression der NK-Zellaktivität bei Krebspatienten verringern. Die Bedeutung dieses Effekts für Progression und Überleben der Patienten sollte in weiteren klinischen Studien geprüft werden.