

## Artigo de revisão | Review

## Ensaíos clínicos da terapia com *Viscum album* para o câncer – Uma revisão

### *Clinical trials of mistletoe therapy for cancer – A review*

Gunver S. Kienle,<sup>1</sup> Helmut Kiene<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Médica antroposófica. Instituto de Epistemologia Aplicada e Metodologia Médica (IFAEMM – *Institut für angewandte Erkenntnistheorie und medizinische Methodologie e.V.*), Universidade de Witten/Herdecke, Alemanha.

Centro de Naturopatia, Instituto de Ciências de Saúde Ambiental e Higiene Hospitalar, Hospital Universitário de Freiburg, Alemanha.

<sup>11</sup>Médico antroposófico. Centro de Naturopatia, Instituto de Ciências de Saúde Ambiental e Higiene Hospitalar, Hospital Universitário de Freiburg, Alemanha.

Endereço para correspondência:  
gunver.kienle@ifaemm.de

Traduzido do original *Klinische Studien zur Misteltherapie der Krebserkrankung – Eine Übersicht*. Der Merkurstab. 2017; 70(3):176-86.

Publicado com autorização dos autores e da Revista. Honorários da tradução foram doados por associado. Este artigo foi extraído com permissão do editor da seguinte publicação: Gunver Sophia Kienle, Markus Treichler, Volker Fintelmann (Hg). *Methodologie und Wirksamkeitsnachweis der anthroposophischen Krebstherapie. Kasuistik und Übersicht klinischer Studien*. Frankfurt a. M.: Info3-Verlag; 2016.

**Palavras-chave:** *Viscum album*; tratamento complementar do câncer; pesquisa clínica; ensaios clínicos; qualidade de vida.

**Key words:** *Mistletoe therapy*; *tumour therapy*; *Viscum album*; *clinical research*; *clinical trials*; *quality of life*.

#### RESUMO

Em oncologia, a terapia com *Viscum album* é uma das terapias integrativas mais utilizadas para o câncer. Numerosos ensaios clínicos foram realizados para avaliar a eficácia do *Viscum album* em relação ao controle do tumor, qualidade de vida e sobrevida, influência nos efeitos colaterais das terapias convencionais, segurança e tolerabilidade dos produtos individuais e outros aspectos. O artigo apresenta uma revisão abrangente do *status* atual na pesquisa de terapia com *Viscum album*, descreve pontos focais e apresenta resultados de ensaios e estudos individuais. Os desafios metodológicos que devem ser enfrentados na pesquisa clínica do *Viscum album* são discutidos.

#### ABSTRACT

*In oncology, mistletoe therapy is one of the most frequently used integrative cancer therapies. Numerous clinical trials have been done to assess the efficacy of mistletoe with regard to tumour control, quality of life and survival, influence on side effects of conventional therapies, safety and tolerability of the individual products and other aspects. The paper presents a comprehensive review of the current status in mistletoe therapy research, outlines focal points and presents results of individual trials and studies. The methodological challenges that have to be faced in clinical mistletoe research are discussed.*

Extratos de *Viscum album* estão entre as terapias integrativas mais amplamente usadas para o câncer na Europa Central.<sup>1-5</sup> Em todo o mundo, aproximadamente metade de todos os pacientes com câncer recorrem às terapias complementares médicas.<sup>6-10</sup> Nos países de língua alemã, a maior parte dessas terapias complementares envolve os extratos de *Viscum album*.<sup>1-5</sup> A maioria dos médicos na Alemanha considera a terapia com *Viscum album* como benéfica para o tratamento do câncer.<sup>11</sup> Isso mostra que a importância atual da terapia oncológica com *Viscum album* vai muito além do estreito âmbito de um tratamento especificamente antroposófico e aponta para a necessidade de se realizar bons ensaios clínicos para garantir que uma comunidade médica mais ampla possa ter acesso aos seus efeitos diferenciados e assim possa julgá-los.

### PESQUISA PRÉ-CLÍNICA

Nas avaliações pré-clínicas, os extratos de *Viscum album* apresentam várias propriedades farmacológicas altamente interessantes.<sup>12,13</sup> Foram isolados vários componentes farmacologicamente ativos, tais como viscolectinas (ML I, II e III),<sup>14</sup> viscotoxinas,<sup>15,16</sup> oligosacarídeos e polissacarídeos,<sup>17,18</sup> lipídios,<sup>19</sup> entre outros.<sup>12,13</sup> As propriedades mais notáveis dos extratos de *Viscum album* são os efeitos citotóxicos e inibidores de crescimento que exercem *in vitro* sobre uma série de linhagens celulares tumorais, linfócitos e fibroblastos.<sup>12,13</sup> Os efeitos citotóxicos dos extratos de *Viscum album* são produzidos principalmente por viscolectinas indutoras de apoptose,<sup>20-22</sup> enquanto viscotoxinas induzem à morte celular por necrose.<sup>21,23</sup>

Os extratos de *Viscum album* também são conhecidos por sua atividade imunomoduladora. Tanto *in vitro* quanto *in vivo* eles ativam monócitos/macrófagos, granulócitos, células NK, linfócitos T (principalmente linfócitos T auxiliares), estimulam a lise das células tumorais por células NK e induzem diferentes citocinas.<sup>12,13,24</sup> Além disso, extratos de *Viscum album* estabilizam o DNA, reduzem danos cromossômicos e melhoram a função de reparo de DNA.<sup>25-28</sup> Eles reduzem a expressão dos genes relacionados à progressão tumoral e inibem a motilidade e invasibilidade de células tumorais.<sup>24</sup> Em animais, os extratos de *Viscum album* apresentam nítidos efeitos antitumorais.<sup>12,13,29,30</sup> A viscolectina I (ML I), um importante componente dos extratos de *Viscum album*, está sendo produzida em sua forma recombinante e testada para aplicação na oncologia clínica.<sup>31,32</sup>

### DESAFIOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS COM *VISCUM ALBUM*

Na medicina complementar em geral e, especificamente, na área da terapia com *Viscum album*, a realização de ensaios clínicos está atrelada a uma série de problemas, que afetam significativamente não apenas o seu planejamento e realização, mas também seus resultados e que, portanto, devem ser considerados na avaliação dos ensaios.

Atualmente, exige-se em geral que nos ensaios a distribuição dos pacientes em grupos tratados e de controle seja aleatória. Isto só é possível quando médicos e pacientes são indiferentes à terapia em teste (*equipoise*). No entanto, já que a terapia com *Viscum album* está disponível há décadas e muitos médicos e pacientes a apreciam ou rejeitam, a indiferença necessária muitas vezes não existe e a par-

ticipação em um ensaio randomizado muitas vezes é recusada. Por isto, no passado, muitos ensaios com *Viscum album* não atingiam o número necessário de pacientes<sup>33,34</sup> ou o recrutamento de pacientes demorava muito mais do que o planejado<sup>35-37</sup> ou ainda o número necessário de pacientes era ajustado para baixo.<sup>35</sup>

Outro problema é a exigência de que a terapia seja cega. Por causar reação local e sintomas semelhantes aos da gripe, a terapia com *Viscum album* não pode ser tornada cega de forma confiável, o que faz com que, em todas as avaliações formais, a terapia com *Viscum album* receba uma avaliação inferior. Outro aspecto é a tendência sistemática e muitas vezes ignorada de ensaios randomizados apresentarem um resultado falso negativo.<sup>38,39</sup>

De maneira geral, em virtude das exigências burocráticas excessivas e dos custos exorbitantes, a realização de ensaios clínicos hoje é extremamente dispendiosa. Isto impede que ensaios sejam realizados por médicos ou cientistas (*investigator-initiated trials*) em resposta a questões puramente médicas e faz com que a pesquisa clínica se torne o território da indústria farmacêutica, onde ensaios servem primordialmente à entrada em mercados lucrativos. Este fenômeno é visto com grande preocupação pela comunidade médica e científica (<http://moretrials.net>). A oncologia também se transformou em um mercado lucrativo de medicamentos novos e caros,<sup>40</sup> o que leva a uma miríade de ensaios comerciais concorrentes e que dispõem de mais recursos financeiros, contra os quais os ensaios por motivação puramente terapêutica e científica e com menos recursos financeiros não conseguem se impor. A despeito disto tudo, foi e é possível realizar ensaios de boa qualidade com extratos de *Viscum album*. Finalmente, temos que considerar que os procedimentos estatísticos e epidemiológicos formais representam apenas um componente na aquisição do saber médico e não substituem a opinião profissional médica.<sup>38,39,41-44</sup>

### ENSAIOS CLÍNICOS – VISÃO GERAL

Há vários ensaios clínicos de terapia com *Viscum album* para câncer.<sup>29,45-50</sup> Os ensaios foram realizados com métodos e em níveis diferentes. Atualmente, os ensaios clínicos randomizados são considerados os mais importantes. Até o presente, há 34 estudos sobre a terapia antroposófica com *Viscum album* (Tabela 1). Há ainda 62 estudos comparativos não randomizados (dos quais cinco são grandes estudos fármaco-epidemiológicos<sup>29,45-50</sup> e 45 são ensaios de braço único sem grupo de controle. Nos ensaios, a terapia com *Viscum album* geralmente foi aplicada conforme os padrões, ou seja: injeção subcutânea, duas a três vezes por semana, inicialmente com uma dosagem mais baixa, que foi aumentada lenta e gradativamente. Em alguns ensaios, foram aplicadas dosagens uniformes, às vezes até uma dosagem excepcionalmente elevada, que geralmente induz febre. Alguns ensaios também examinaram a administração da terapia com *Viscum album* como infusão por via intravenosa<sup>51</sup> ou diretamente no tumor, na cavidade pleural ou peritoneal em caso de derrame neoplásico, ou na bexiga, em caso de carcinoma da bexiga.

Os estudos também examinaram a segurança da terapia com *Viscum album*. Estes ensaios geralmente analisaram a influência de uma terapia exclusiva com *Viscum album*, embora no tratamento

antroposófico de câncer a terapia com *Viscum album* costuma fazer parte de um conceito terapêutico mais abrangente.<sup>52</sup> Este conceito geral foi examinado principalmente em estudos qualitativos com pacientes e médicos e em grandes estudos observacionais.<sup>51-59</sup>

### Qualidade de vida

Quase todos os estudos demonstram uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com câncer conforme revisão sistemática de estudos clínicos controlados.<sup>47</sup> Pelo termo 'qualidade de vida' entendem-se os diferentes aspectos da experiência ou sofrimento dos pacientes, de sua capacidade de participar de suas atividades cotidianas sociais e profissionais ativamente ou com limitações e de lidar, de forma autônoma, com as dificuldades. Por isso, ensaios com *Viscum album* muitas vezes examinaram a autonomia ou 'autorregulação' dos pacientes, ou seja, a atividade da própria pessoa, com a qual ela consegue atingir equilíbrio ou sensação de competência e segurança em situações de estresse. Esta autorregulação sofre uma melhora significativa com a terapia com *Viscum album*. Além disto, há indicações de que, por sua vez, uma boa autorregulação melhora a resposta aos outros efeitos da terapia com *Viscum album*.<sup>60</sup>

Com a terapia com *Viscum album* frequentemente também se observa uma melhora significativa no quadro de fadiga, exaustão e sono, náuseas, vômitos e apetite, bem-estar emocional, tristeza, ansiedade, depressão, irritabilidade e concentração. Com menos frequência, mas ainda com certa incidência, observou-se melhora de vigor, bem-estar funcional, capacidade para trabalhar, alegria de vida, sensação de mal-estar, interesse sexual e pela vida cotidiana. Houve melhoras apenas isoladas de dores, diarreia ou obstipação, estomatite e sensação de dormência.<sup>47</sup>

Além disso, em um estudo qualitativo, médicos experientes relataram melhora de vitalidade, bem-estar, estado nutricional, peso, digestão e sensação de calor, e também de 'aquecimento', especialmente em pessoas que sentem frio com facilidade. Algumas das mudanças são tão marcantes e confiáveis que elas são usadas no controle da terapia, por exemplo, metabolismo energético, vitalidade, força, apetite, sono, fadiga.<sup>55</sup>

### Sobrevida

Um estudo bem conduzido e publicado há pouco na Sérvia mostrou um prolongamento nítido e altamente significativo na sobrevida de pacientes com carcinoma avançado de pâncreas, que, paralelamente aos cuidados de suporte (*best supportive care*), ainda receberam terapia com *Viscum album*.<sup>61</sup> Associado a isso, houve uma nítida melhora de qualidade de vida, apetite, ganho de peso e redução nas dores.<sup>62</sup> Com isso, foram confirmados os resultados de estudos anteriores,<sup>19,45-48</sup> principalmente os de um amplo estudo epidemiológico dentro do qual se derivou diversos pequenos estudos randomizados e pareados,<sup>60,63-68</sup> que também apresentaram uma sobrevida maior com terapia com *Viscum album*. Porém, em virtude do seu desenho incomum, não tiveram aceitação geral.

Os resultados do estudo de carcinoma de pâncreas estão sendo checados em vários centros oncológicos suecos por meio de um grande estudo randomizado, financiado com recursos

públicos (EUDRACT nº 2014-004552-64). A forma como a terapia com *Viscum album* impacta a sobrevida provavelmente dependa de fatores como dosagem, tipo de árvore hospedeira, mas também da duração da terapia.<sup>60</sup>

### Crescimento e regressão tumoral

Uma sobrevida maior com o tratamento com *Viscum album* é indicativa indireta de um melhor controle tumoral e de uma diminuição do crescimento tumoral. No entanto, ainda falta a comprovação direta em ensaios clínicos. Um estudo de fase I/II de terapia intravesical com *Viscum album* em alta dose para carcinoma precoce de bexiga ressecado (Ta/T1, G1/G2), recentemente publicado, dá indícios interessantes de uma possível eficácia nesse sentido ao apresentar uma taxa de recorrência após um ano de 26% (estatisticamente, o esperado seria de 24% a 38%) e uma regressão de 56% nos marcadores tumorais restantes.<sup>49</sup> Isto está sendo verificado em um grande estudo randomizado.<sup>69</sup> Outros ensaios bem conduzidos ainda deverão ser realizados para demonstrar o aumento da sobrevida e do intervalo livre de progressão.

É raro que tumores manifestos regridam unicamente sob a terapia com *Viscum album* em dosagem normal ou baixa. Alguns pequenos estudos, séries de casos e relatos de caso descrevem uma regressão tumoral parcial ou completa sob uma terapia local com alta dosagem de extratos de *Viscum album* ricos em lectina, que muitas vezes produzem febre alta e reações locais consideráveis. Isto foi relatado para câncer de fígado, carcinoma de pâncreas, câncer de mama, carcinoma de células de Merkel, tumores de pele e linfomas cutâneos, entre outros.<sup>70-81</sup> No entanto, estes são casos isolados e não constituem um padrão terapêutico. Um ensaio randomizado, controlado por placebo, conduzido em cavalos demonstrou uma regressão de sarcoide equino sob tratamento com *Viscum album*.<sup>82</sup>

### Combinação com quimioterapia

A maioria dos estudos, inclusive de alguns grandes estudos fármaco-epidemiológicos,<sup>83-86</sup> examinou a combinação do *Viscum album* com terapias convencionais (quimioterapia, radioterapia, terapia anti-hormonal). Quase todos os estudos apresentaram uma nítida melhora na qualidade de vida e tolerância às terapias convencionais sob tratamento com *Viscum album*. Até agora não foram encontrados sinais de uma interação negativa. Um estudo detalhado do *National Center for Complementary and Alternative Medicine*, dos Estados Unidos, examinou os efeitos recíprocos de extratos de *Viscum album* e gencitabina. A farmacocinética não foi influenciada.<sup>87</sup> Outras pesquisas também não revelaram evidências de uma interação negativa relevante.<sup>88-93</sup>

### Típos de tumores

A maioria dos ensaios clínicos estudou a eficácia da terapia com *Viscum album* em tumores ginecológicos (câncer de mama, útero e ovário, câncer genital), em cânceres do trato gastrointestinal (câncer de cólon, reto, estômago, pâncreas, fígado e metástases hepáticas), câncer de pulmão, câncer de pele (melanoma), tumores de cabeça e pescoço, osteossarcoma, carcinoma da bexiga, câncer de rim, tumores cerebrais, linfomas e derrames pleurais malignos, entre outros.

**Tabela 1. Estudos clínicos randomizados da terapia antroposófica com *Viscum album* para o câncer (citação cronológica).<sup>29,45-47</sup>**

Autor, ano [ref.]	Sítio tumoral	Estadiamento	Intervenção (pac. avaliáveis)	Sobrevida	Comportamento tumoral		
Gaafar 2014 [100]	Derrame pleural	Progressivo	• Viscum Fraxini intrapleurais (13) • Bleomicina intrapleurais (10)		Pleurodese: • 61,5% (8) • 30% (3)		
Tröger 2013 [61, 62]	Pâncreas	III-IV	• Iscador (110) • Nenhum (110)	Tempo de sobrevida (HR)	0.49 (0.36-0.65)*		
Bar-Sela 2013 [101]	Pulmão	IIIa/b-IV	• GcP/PcP, Iscador (33) • GcP/PcP (39)	Mediana de sobrevida (meses)	• 11 • 11	Tempo para progressão (meses)	• 6 • 4,8
Grah 2010 2013 [102, 103]	Pulmão	IIIb-IV	• PT, Iscador (25) • PT (24)	Quartis Sobrevida	P = 0,83	Tempo para progressão (dias)	• 272 • 190
Longhi 2013 [104]	Osteossarcoma	Sem metastases ou recidivas após 2.OP	• Iscador (9) • Etoposide (11)			Medianas de sobrevida livre de doença (meses)	• 25,3 (2-50) • 8,4 (1-26)
Kim 2012 [105]	Estômago	Ib-II	• Cirurgia, Capecitabina, abnobaVISCUM (15) • Cirurgia, Capecitabina (14)				
Grossarth 2009 [106]	Displasia de colo uterino		• Iscador (42) • Nenhum (42)	Mortalidade pela doença	• 5 pac. • 12 pac.	Aparecimento de novo tumor (pac.)	• 6 • 13
Hekal 2009 [107]	Bexiga	pTa, T1	• Cirurgia, abnobaVISCUM (n.e.) • Cirurgia, BCG (n.e.)			Recorrência local	• 73%* • 30 %
Tröger 2009, 2014 [108-111]	Mama	T1-3, N0-2, M0	• CAF, Iscador ou Helixor (59) • CAF (30)			Recidiva em 5 anos (pac.)	• 6/28 • 8/29
Büssing 2008 [112]	Mama	Sem especificação	• (F)EC, Iscador (32) iv • (F)EC (33)				
Grossarth 2008 [63]	Útero	IA-C	• Iscador (30) • Nenhum (30)	Sobrevida global (HR)	0.36 (0.16-0.82) *		
Grossarth 2008 [63]	Útero	IVA-B	• Iscador (26) • Nenhum (26)	Sobrevida global (HR)	1 (0.46-2.16)		
Grossarth 2007 [64]	Ovário	IA-C	• Iscador (21) • Nenhum (21)	Sobrevida global (HR)	0.40 (0.15-1.03)		
Grossarth 2007 [64]	Ovário	IV	• Iscador (20) • Nenhum (20)	Sobrevida global (HR)	0.33 (0.12-0.92) *		
Grossarth 2007 [65]	Melanoma	>1.5 mm Sem metastases	• Iscador (22) • Nenhum (22)	Sobrevida global (HR)	0.47 (0.19-1.14)	Tempo até o evento (HR)	0.49 (0.32-0.75)*
Grossarth 2007 [66]	Colo de útero	FIGO IVA-IVB	• Iscador (19) • Nenhum (19)	Sobrevida global (HR)	0.46 (0.18-1,21)		
Schink 2007 [113]	Colorretal	II-IV	• Cirurgia, Iscador (11) • Cirurgia (11)				
Grossarth 2006 [67, 68]	Mama	T1-3, N0, M0	• Iscador (38) • Nenhum (38)	Sobrevida global (HR)	0.65 (0.34-1.25)	Tempo até o evento (HR)	0.65 (0.47-0.91)*
Auerbach 2005 [114]	Mama	T1-2, N0-1, M0	• CMF, RDT, Helixor (11) • CMF, RDT, Placebo (9)				
Enesel 2005 [115]	Gastrointestinal	II-III	• Cirurgia, Isorel (40) • Cirurgia (30)				

Outros resultados	Comentários; TP
	2 terapias suspensas por reação alérgica
EORTC C30 ↑*, Sintomas tumorais ↓, Peso ↑	
Efeitos adversos não hematológicos ligados a GcP/PcP ↓*; Redução de doses de GcP/PcP ↓*; hospitalização ↓*; EORTC C30, LC13 sem diferença	
EORTC C30, LC13 sem diferença	Seguimento mais curto que a mediana de sobrevida
EORTC C30/POQOL : tendência positiva	Relatório intermediário, estudo em andamento
EORTC C30, STO22: <i>Global Health Status</i> ↑*; <i>Durchfall</i> ↓*	TP: 10%
	Parte de um estudo epidemiológico de coorte; TP: 9%
Desenvolvimento de tumores invasivos 5 pac. 5 pac.	Poster/Abstract; número total de pac.: n=60
Redução da neutropenia * EORTC C30 ↑* (dor*, diarreia*, função*, insônia*, náuseas/vômitos*)	TP: 6%
Redução dos efeitos adversos associados a EC (náuseas, obstipação, dores, estomatite). * Função de granulócitos, linfócitos, vômitos, EORTC C30, BR 23: sem diferença	Poucos detalhes, somente resumo, TP: sem informação
Autorregulação psicossomática ↑*	Parte de um estudo epidemiológico de coorte; TP: 21%
	Parte de um estudo epidemiológico de coorte; TP: 0%
Autorregulação psicossomática ↑*	Parte de um estudo epidemiológico de coorte; TP: 16%
	Parte de um estudo epidemiológico de coorte; TP: 17%
Autorregulação psicossomática ↑*	Parte de um estudo epidemiológico de coorte; TP: 0% Sem diferença no tempo até aparecimento de metástase cerebral, (HR): 0.5 (0.09-2.73)
Autorregulação psicossomática ↑*	Parte de um estudo epidemiológico de coorte; TP: 0%
Redução da inibição de células NK ativadas induzida pela cirurgia *	Infusão de <i>Viscum album</i> perioperatória. Pequeno número de pac.: desenho de estudo sequencial que permite interrupção quando atinge significância
Autorregulação psicossomática ↑*	Parte de um estudo epidemiológico de coorte; TP: 36%
Supressão de células NK induzida pelo CMF ↓*, aumento SCA ↓, qualidade de vida: sem diferença	RCT de acordo com critérios modernos; duplo cego mas em grande parte não cego; Estudo piloto com um número muito pequeno de pac.; TP: 1730%
Redução de linfócitos indizada pela cirurgia; KPI ↑*, medo ↓*	Poucos detalhes TP: 45%

Ainda não foi possível determinar se a terapia com *Viscum album* tem um efeito mais pronunciado em determinados tipos de tumor do que em outros, ou se os resultados dependem em primeira linha dos desenhos de estudos clínicos (muito distintos) e das questões colocadas.

De forma geral, os estudos refletem um quadro bastante homogêneo e não há indícios de que extratos de *Viscum album* não agiriam em certos tipos de tumores.

Certa reserva existe quanto a neoplasias hematológicas. Esta não se deve a observações negativas, mas a um raciocínio teórico com base na imunestimulação por extratos de *Viscum album*. Embora as poucas observações sistemáticas publicadas até hoje não deem a entender que haja um potencial de risco, o tratamento de leucemias deve ficar a cargo de especialistas.

### Segurança

A terapia com *Viscum album* é geralmente bem tolerada. Frequentemente ocorrem leves sintomas semelhantes aos da gripe, diversos sintomas brandos não específicos (cefaleia, cansaço, náuseas), febre e no local da injeção vermelhidão passageira, intumescência, endurecimento e prurido. Esporadicamente ocorrem reações alérgicas ou pseudoalérgicas. Foi observada uma ocorrência de celulite. Após terapia local (por exemplo, na cavidade pleural), foram relatadas dores moderadas. Com dosagens extremamente elevadas de viscolectina recombinante (que não ocorre desta forma em extratos de *Viscum album*) foram observados casos isolados de hepatotoxicidade reversível.

Mesmo em ensaios clínicos com dosagens elevadas não foram observados toxicidade, dano a órgãos ou imunossupressão. Até mesmo dosagens elevadas são bem toleradas. Ocorrem sintomas semelhantes aos da gripe, febre e reações locais claras, eventualmente também reações alérgicas ou pseudoalérgicas, podendo chegar a reações anafiláticas. Estas dosagens elevadas devem ser administradas e monitoradas adequadamente por médicos experientes.<sup>94-97</sup>

### CONCLUSÃO

Há vários ensaios clínicos que, em sua maioria, mostraram os benefícios da terapia com *Viscum album*. Dentre eles, alguns foram conduzidos com metodologia de boa qualidade.

No entanto, a pesquisa clínica da terapia com *Viscum album* precisa ser intensificada e vários aspectos de sua eficácia e segurança precisam ser esclarecidos. Vários estudos internacionais altamente interessantes foram iniciados ou estão em fase de preparo (por exemplo:<sup>98</sup>). As especificidades da terapia na medicina complementar e na medicina antroposófica devem ser consideradas e ser objetos de ensaios clínicos. Estudos menores e relatos de caso<sup>99</sup> e séries de casos de qualidade poderão contribuir com evidências para esclarecer detalhes.

### Declaração de conflito de interesses

IFAEMM recebeu restritos subsídios para pesquisa, honorários e despesas de viagem provenientes da Weleda, Abnoba e Helixor. Nenhum deles teve influência no projeto, condução, análise e publicação deste estudo.

Tabela 1. Continuação.						
Autor, ano [ref.]	Sítio tumoral	Estadiamento	Intervenção (pac. avaliáveis)	Sobrevida	Comportamento tumoral	
Kleeberg 2004 [36, 116]	Melanoma	Primário alto risco (≥3 mm) ou linfonodo +	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iscador, Cirurgia (102)</li> <li>• IFN-α, Cirurgia (240)</li> <li>• IFN-γ, Cirurgia (244)</li> <li>• Cirurgia (244/102)</li> </ul>	Sobrevida global, (HR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,21 (0,84-1,75)</li> <li>• 0,96 (0,76-1,21)</li> <li>• 0,87 (0,69-1,10)</li> </ul>	Sobrevida livre do câncer (HR) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,32 (0,93-1,87)</li> <li>• 1,04 (0,84-1,30)</li> <li>• 0,96 (0,77-1,2)</li> </ul>
Piao 2004 [117]	Mama, ovário, pulmão (não pequenas células)	T1-4, N0-3, M0-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Helixor, QT<sup>II</sup> (115)</li> <li>• Lentinan, QT<sup>II</sup> (109)</li> </ul>			
Cazacu 2003 [118]	Cólon, reto	Dukes C e D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isorel, 5-FU, Cirurgia (29)</li> <li>• 5-FU, Cirurgia (21)</li> <li>• Cirurgia (14)</li> </ul>	Mediana   média de tempo de sobrevida (meses)	Dukes C   D <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25*   17*</li> <li>• 18   7</li> <li>• 17   15</li> </ul>	
Borrelli 2001 [119]	Mama	IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iscador (20)</li> <li>• Placebo (10)</li> </ul>			
Grossarth 2001 [60]	Mama, pulmão, reto, cólon, estômago	Todos os estágios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iscador (39)</li> <li>• Nenhum (39)</li> </ul>	Sobrevida média (meses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 42 *</li> <li>• 29</li> </ul>	
Grossarth 2001 [60]	Mama	IIIA-IIIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iscador (17)</li> <li>• Nenhum (17)</li> </ul>	Sobrevida média (meses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 57,5 *</li> <li>• 28,9</li> </ul>	
Kim 1999 [120]	Derrame pleural	Progressivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Helixor intrapleural (11)</li> <li>• Doxiciclina, Meperidina, Lidocaína intrapleural (15)</li> </ul>			Rem. compl.   parcial <ul style="list-style-type: none"> <li>• 81%   9% *</li> <li>• 40%   26%</li> </ul>
Dold 1991 [35]	Pulmão	Todos os estágios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iscador (114)</li> <li>• Vit. B como Placebo (113)</li> <li>• Polyerga (110)</li> </ul>	Sobrevida média (meses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9,1</li> <li>• 7,6</li> <li>• 9,0</li> </ul>	Rem. compl.   qualquer resp. <sup>III</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4%   26%</li> <li>• 3%   20%</li> <li>• 2%   19%</li> </ul>
Salzer 1991 [121]	Pulmão	I-IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iscador, Cirurgia (87)</li> <li>• Cirurgia (96)</li> </ul>	Sobrevida média (meses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 33</li> <li>• 31</li> </ul>	Recidivas <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50%</li> <li>• 55%</li> </ul>
Gutsch 1988 [122]	Mama	T1-3, N0-3, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Helixor, cirurgia, RDT<sup>IV</sup> (192)</li> <li>• Cirurgia, RDT<sup>IV</sup> (274)</li> <li>• CMF, Cirurgia, RDTIV (177)</li> </ul>	Sobrevida aos 5 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 69,1% *</li> <li>• 59,7%</li> <li>• 67,7% *</li> </ul>	
Salzer 1987 [123]	Pulmão	I (II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iscador, cirurgia (12)</li> <li>• Cirurgia (14)</li> </ul>	Mediana de sobrevida (meses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 117</li> <li>• 34,5</li> </ul>	
Douwes 1986 [124]	Cólon, reto	Progressivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Helixor, 5-FU/FA (20)</li> <li>• 5-FU/FA (20)</li> <li>• Ney Tumourin, 5-FU/FA (20)</li> </ul>	Sobrevida média (meses)	Responsivo   n-Resp <ul style="list-style-type: none"> <li>• 27   12</li> <li>• 14   5</li> <li>• 24   12</li> </ul>	Rem. compl.   parc. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15%   35%</li> <li>• 15%   30%</li> <li>• 15%   25%</li> </ul>
Lange 1985 [125]	Pulmão, ORL, Ovário	Inoperável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RDT, Cisplatina, Holoxan, Helixor (23)</li> <li>• RDT, Cisplatin, Holoxan (21)</li> </ul>			
Salzer 1979, 1983 [126-128]	Estômago	II-III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iscador, cirurgia (62)</li> <li>• Cirurgia (75)</li> </ul>	Sobrevida média (meses)	Linfócitos +   - <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25*   55</li> <li>• 18   45</li> </ul>	

BCG: Bacillus Calmette-Guérin, CAF: ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil; CMF: ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil; EA: eventos adversos; EC: epirubicina, ciclofosfamida (F: 5-fluorouracil); EORTC C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; FA: ácido folínico; FLIC: *Functional Living Index-Cancer*; 5-FU: fluorouracil; GcP: gemcitabina, carboplatina; HR: taxa de risco (*hazard-rate*); IFN: interferon; KPI: Karnofsky Performance Index; n.e.: não especificado; NK: *natural killer*; n-Resp: não resposta; ORL: otorrinolaringológico; Pac.: pacientes; parc.: resposta parcial; PcP: pemetrexed, carboplatina; PDQOL: *Pediatric Oncology Quality of Life Scale*; PT: cisplatina, docetaxel; QT: quimioterapia; RCT: ensaio clínico randomizado; RDT: radioterapia; ref.: referência bibliográfica; rem. compl.: remissão completa; resp.: resposta; TCM: índice da medicina tradicional chinesa; TP: taxa de perda.

Módulos específicos de doença: LCI3: câncer de pulmão; STO 22: câncer gástrico; BR 23: câncer de mama.

\* Estatisticamente significante (superior ao grupo de controle).

Outros resultados	Comentários; TP
Qualidade de vida: sem informação	2 estudos (3 e 4-braços) parte separado, parte misto; provável detecção de viés. MT curto; TP: 24%
FLIC ↑ (9 vs. 4,7)* TCM ↑ (-1 vs. 0)* KPI ↑ (50% vs. 32% dos pac.)* EA relacionados à QT ↓ (28 vs. 77)	RCT bem conduzido; Sem cegamento, mas tratamento eficaz e aprovado pelos pac. controle ( <i>superplacebo</i> ); TP: 4%
Efeitos adversos (% de pac.) • 0% • 19% Qualidade de vida: ↑, sem informação	Poucos detalhes; sobrevida com 5-FU em parte pior que grupo controle; pequenos grupos de comparação de tamanho desigual; TP: n.a.
Qualidade de vida (Spitzer) ↑*	RCT duplo cego; pequeno estudo, 3 meses de duração; poucos detalhes; TP: 0%
Autorregulação psicossomática ↑*	Parte de um estudo epidemiológico de coorte; TP: 20%
Autorregulação psicossomática ↑	Pequeno estudo; parte de um estudo epidemiológico de coorte, TP: 0%
Dor, febre, ardência menor com Helixor	Discrepância dos números em duas apresentações. TP: 13%
<u>Melhora subjetiva do paciente</u> • 59%* • 45% • 43%	Dificuldade de recrutar pac.; diversas remissões tumorais não esclarecidas, não usuais com placebo em doença avançada, doença tratada convencionalmente. TP: 17%
	Dificuldades com centros de estudo; nas biópsias mais pac. livres de tumor com Iscador do que controle; TP: 16%
	Violações do protocolo significativas em centros de estudo; portanto, a avaliação „como tratado“ ( <i>Cox Proportion Hazard Model</i> ), mas não por protocolo ou intenção de tratar; TP: 20%
	Violações do protocolo significativas em centros de estudo; neutralidade prognóstica incerta; poucos detalhes; TP: 48%
	Pequeno estudo; poucos detalhes; TP: 0%
Karnofsky ↑*, náuseas ↓*, vômitos ↓*, depressão de medula óssea ↓*	Não publicado; grande desistência, no restante bem executado; TP: 35%
	Numerosas violações do protocolo, em especial em um terço do grupo de QT; TP: 57%

<sup>1</sup> Número de pacientes não especificados para os respectivos grupos; em conjunto n = 60.

<sup>2</sup> Quimioterapia: ciclofosfamida (C), adriamicina (A), cisplatina (P), 5-fluorouracil (F), vinorelbina (V), mitomicina (M), ifosfamida (I), vindesina (Vi), carboplatina (CP), câncer de mama: CAP, CAF; câncer de ovário: CP, lCP; NSCLC:VP, MVlP.

<sup>3</sup> Regressões tumorais que não atendem à definição da OMS de resposta tumoral.

<sup>4</sup> Apenas parte do grupo recebeu a intervenção.

## Referências bibliográficas

- Fasching PA, Thiel F, Nicolaisen-Murmann K, et al. Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15(11):1277-84.
- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of Oncology*. 2005;16(4):655-63.
- Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, et al. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support Care Cancer*. 2006;14(3):260-7.
- Schwabe U, Paffrath D (Hg). *Arzneiverordnungsreport 2005*. Heidelberg: Springer; 2005.
- Petru E, Schmied P, Petru C. Komplementäre Maßnahmen bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen unter Chemo- und Hormontherapie – Bestandsaufnahme und kritische Überlegungen für die Praxis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2001;61:75-8.
- Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integrative Cancer Therapies*. 2012;11(3):187-203.
- Kremser T, Evans A, Moore A, et al. Use of complementary therapies by Australian women with breast cancer. *Breast*. 2008;17(4):387-94.
- King N, Balneaves LG, Levin GT, et al. Surveys of cancer patients and cancer health care providers regarding complementary therapy use, communication, and information needs. *Integrative Cancer Therapies*. 2015;14(6):515-24.
- Nissen N, Lunde A, Pedersen CG, and Johannessen H. The use of complementary and alternative medicine after the completion of hospital treatment for colorectal cancer: findings from a questionnaire study in Denmark. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;14:388.
- Tautz E, Momm F, Hasenburg A, Guethlin C. Use of complementary and alternative medicine in breast cancer patients and their experiences: a cross-sectional study. *European Journal of Cancer*. 2012;48(17):3133-9.
- Münstedt K, von Georgi R. Unkonventionelle Krebstherapien – Vergleich von Einstellungen und Kenntnissen bei Ärzten in Deutschland und Griechenland. *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine*. 2005;12:254-60.
- Kienle GS, Kiene H. *Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart, New York: Schattauer; 2003.
- Büssing A. *Mistletoe*. The Genus *Viscum*. Amsterdam: Hardwood Academic Publishers; 2000.
- Franz H, Kindt A, Ziska P, Bielka H, Benndorf R, Venker L. The toxic A-chain of mistletoe lectin I: isolation and its effect on cell-free protein synthesis. *Acta Biol Med Germ*. 1982;41:K9-16.
- Winterfeld K, Bijnen AB. Viscotoxin, ein neuer Inhaltsstoff der Mistel (*Viscum album* L.). *Liebigs Ann Chem*. 1948;561:107-15.
- Winterfeld K, Kronenthaler A. Zur Chemie des blutdrucksenkenden Bestandteils der Mistel. (*Viscum album*). *Arch Pharm*. 1942;280:103-15.
- Klett CY, Anderer FA. Activation of natural killer cell cytotoxicity of human blood monocytes by a low molecular weight component from *Viscum album* extract. *Arzneimittelforschung/Drug Research*. 1989;39(12):1580-5.
- Mueller EA, Anderer FA. A *Viscum album* oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon gamma inducer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 1990;32:221-7.
- Urech K, Scher JM, Hostanska K, Becker H. Apoptosis inducing activity of viscin, a lipophilic extract from *Viscum album* L. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2005;57(1):101-9.
- Büssing A. Induction of apoptosis by the mistletoe lectins: a review on the mechanisms of cytotoxicity mediated by *Viscum album* L. *Apoptosis*. 1996;1(1):25-32.
- Büssing A, Verweken W, M. Wagner M, B. Wagner B, Pfüller U, Schietzel M. Expression of mitochondrial Apo2.7 molecules and Caspase-3 activation in human lymphocytes treated with the ribosome-inhibiting mistletoe lectins and the cell membrane permeabilizing viscotoxins. *Cytometry*. 1999;37(2):133-9.

22. Janssen O, Scheffler A, Kabelitz D. In vitro effects of mistletoe extracts and mistletoe lectins. Cytotoxicity towards tumor cells due to the induction of programmed cell death (apoptosis). *Arzneimittelforschung/Drug Research*. 1993;43(11):1221-7.
23. Büssing A, Schaller G, Pfüller U. Generation of reactive oxygen intermediates (ROI) by the thionins from *Viscum album* L. *Anticancer Research*. 1998;18:4291-6.
24. Podlech O, Harter PN, Mittelbronn M, Poschel S, Naumann U. Fermented mistletoe extract as a multimodal antitumoral agent in gliomas. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;Art.ID:501796.
25. Büssing A, Azhari T, Ostendorp K, Lehnert A, Schweizer K. *Viscum album* L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells. *European Journal of Cancer*. 1994;30(12):1836-41.
26. Büssing A, Regnery A, Schweizer K. Effects of *Viscum album* L. on cyclophosphamide-treated peripheral blood mononuclear cells in vitro: sister chromatid exchanges and activation/proliferation marker expression. *Cancer Letters*. 1995;94:199-205.
27. Büssing A, Jungmann H, Suzart K, Schweizer K. Suppression of sister chromatid exchange-inducing DNA lesions in cultured peripheral blood mononuclear cells by *Viscum album* L. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 1996;15:107-14.
28. Kovacs E, Hajto T, Hostanska K. Improvement of DNA repair in lymphocytes of breast cancer patients treated with *Viscum album* extract (Iscaador). *European Journal of Cancer*. 1991;27(12):1672-6.
29. Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. *Viscum album* L. extracts in breast and gynaecologic cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2009;28(1):79.
30. Rostock M, Huber R, Greiner T, et al. Anticancer activity of a lectin-rich mistletoe extract injected intratumorally into human pancreatic cancer xenografts. *Anticancer Research*. 2005;25(3B):1969-75.
31. Schöffski P, Breidenbach I, Krauter J, et al. Weekly 24 h infusion of aviscumine (rViscummin): a phase I study in patients with solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2005;41:1431-8.
32. Schöffski P, Riggert S, Fumoleau P, et al. Phase I trial on intravenous aviscumine (rViscummin) in patients with solid tumors: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer New Drug Development Group. *Annals of Oncology*. 2004;15:1816-24.
33. Gerhard I. Problems of randomised treatment studies in complementary medicine. *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine*. 2000;7:34-5.
34. von Rohr E, Pampallona S, van Wegberg B, et al. Experiences in the realization of a research project on anthroposophical medicine in patients with advanced cancer. *SchweizMed Wochenschr*. 2000;130(34):1173-84.
35. Dold U, Edler L, Mäurer HC, et al. Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 1991.
36. Kleeberg UR, Suci S, Bröcker EB, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial: rIFNa2b versus rIFN-g versus Iscaador M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3mm) or regional lymph node metastasis. *European Journal of Cancer*. 2004;40:390-402.
37. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, et al. The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *European Journal of Cancer*. 2001;37:23-31.
38. Kiene H. *Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung. Cognition-based Medicine*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2001.
39. Kienle GS, Karutz M, Matthes H, Matthiessen PF, Petersen P, Kiene H. Konkurs der Ärztlichen Urteilskraft? *Deutsches Ärzteblatt*. 2003;100(33):A2142-6.
40. Kantarjian H, Steensma D, Rius Sanjuan J, Elshaug A, Light D. High cancer drug prices in the United States: reasons and proposed solutions. *Journal of Oncology Practice*. 2014;10(4):e208-11.
41. Kienle G. Die gefährliche Formalisierung der Medizin. *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 1983;125(10):21-3.
42. Kienle G. Das Arzneimittel in der Hand des Arztes. *Die Pharmazeutische Industrie*. 1983;45:372-77.
43. Kienle G. *Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft. Eine kritische Untersuchung*. Stuttgart, New York: Schattauer; 1974.
44. Kienle GS, Kiene H. Clinical judgement and the medical profession. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2011;17(4):621-7.
45. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *European Journal of Medical Research*. 2007;12:103-19.
46. Kienle GS, Kiene H, Albonico HU. *Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung. Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit*. Stuttgart, New York: Schattauer; 2006.
47. Kienle GS, Kiene H. Influence of *Viscum album* L. (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integrative Cancer Therapies*. 2010;9(2):142-57.
48. Heusser P, Kienle GS. Anthroposophic medicine, integrative oncology, and mistletoe therapy of cancer. In: Abrams D, Weil A (eds). *Integrative Oncology*. New York: Oxford University Press; 2014: p.560-88.
49. Rose A, El-Leithy T, vom Dorp F, et al. Mistletoe plant extract in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: results of a phase Ib/IIa single group dose escalation study. *J Urol*. 2015;194(4):939-43.
50. Cho JS, Na KJ, Lee Y, et al. Chemical pleurodesis using mistletoe extraction (ABNOVAViscum® injection) for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;22(1):20-6.
51. Kienle GS, Mussler M, Fuchs D, Kiene H. Intravenous mistletoe treatment in integrative cancer care: a qualitative study exploring the procedures, concepts, and observations of expert doctors. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;Art.ID:4628287.
52. Kienle GS, Mussler M, Fuchs D, Kiene H. Individualized integrative cancer care in anthroposophic medicine: a qualitative study of the concepts and procedures of expert doctors. *Integrative Cancer Therapies*. 2016;15(4):478-94.
53. Evans M, Bryant S, Huntley AL, Feder G. Cancer patients' experiences of using mistletoe (*Viscum album*): a qualitative systematic review and synthesis. *J Altern Complement Med*. 2016;22(2):134-44.
54. Kienle GS, Mussler M, Fuchs D, Kiene H. Individualized mistletoe treatment in integrative cancer care: a qualitative study with anthroposophic doctors on their concepts and observations regarding tumour behaviour and survival. Submitted; 2016.
55. Kienle GS, Mussler M, Fuchs D, Kiene H. Quality of life under individualized mistletoe treatment in integrative cancer care: a qualitative study exploring the concepts, experiences and observations of expert doctors. Submitted; 2016.
56. Carlsson M, Arman M, Backman M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. A fiveyear follow-up of quality of life in women with breast cancer in anthroposophic and conventional care. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006;3(4):523-31.
57. Carlsson M, Arman M, Backman M, Flatters U, Hatschek T, Hamrin E. Evaluation of quality of life/life satisfaction in women with breast cancer in complementary and conventional care. *Acta Oncol*. 2004;43(1):27-34.
58. Heusser P, Berger Braun S, Ziegler R, et al. Palliative inpatient cancer treatment in an anthroposophic hospital I: Treatment patterns and compliance with anthroposophic medicine. *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine*. 2006;13(2):94-100.
59. Heusser P, Berger Braun S, Bertschy M, et al. Palliative in-patient cancer treatment in an anthroposophic hospital: II. Quality of life during and after stationary treatment, and subjective treatment benefits. *Forschende Komplementärmedizin/ Research in Complementary Medicine*. 2006;13(3):156-66.
60. Grossarth-Maticsek R, Kiene H, Baumgartner S, Ziegler R. Use of Iscaador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2001;7(3):57-78.
61. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic



- pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *European Journal of Cancer*. 2013;49(18):3788-97.
62. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stankovic N, Milicevic M. Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe - a randomized controlled trial. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(29-30):493-502.
63. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Randomized and non-randomized prospective controlled cohort studies in matched pair design for the long-term therapy of corpus uteri cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *European Journal of Medical Research*. 2008;13:107-20.
64. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on longterm therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador. *Arzneimittelforschung/Drug Research*. 2007;57(10):665-78.
65. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Langzeitbehandlung von Melanompatienten mit einem Mistelpräparat (Iscador®). *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin*. 2007;19:325-32.
66. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on longterm therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador®). *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine*. 2007;14(3):140-7.
67. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on longterm therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador®). *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine*. 2006;13(5):285-92.
68. Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on longterm therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador®) - Supplemental material. *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine*. 2006;13(5):285-292. Available at <https://www.karger.com/Article/Abstract/95378>.
69. Rexer H, Geschäftsstelle der AUO. Studie zur Therapie beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Eine Phase-III-Wirksamkeitsstudie zur intravesikalen Instillation von Mistelextrakt bei oberflächlichem Blasenkarzinom (TIM) - AB 40/11 der AUO. *Der Urologe*. 2016;55(7):963-5.
70. Mabel M, El-Helw L, Sharma S. Phase II study of viscum fraxini-2 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2004;90:65-9.
71. Mahfouz MM, Ghaleb HA, Hamza MR, et al. Multicenter open labeled clinical study in advanced breast cancer patients. A preliminary report. *Journal of the Egyptian Nat Cancer Inst*. 1999;11(3):221-7.
72. Mahfouz MM, Ghaleb HA, Zawawy A, Scheffler A. Significant tumor reduction, improvement of pain and quality of life and normalization of sleeping patterns of cancer patients treated with a high dose of mistletoe. *Annals of Oncology*. 1998;9(52):129.
73. Kunz C, Heiligtag HR, Hintze A, Urech K. Topische Behandlung des Basalzellkarzinoms mit *Viscum album*, lipophiler Extrakt 10 %, Unguentum - Eine Fallserie-Studie. In: Scheer R, Alban S, Becker H, et al. (eds). *Die Mistel in der Tumortherapie 3. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. Essen: KVC; 2013. p.315-22
74. Eldorriy AK, Shaker MK, Barakat EM, Abdallah H, Khalifa MO, Elbreedy AM. The Effect of a mistletoe preparation with defined lectin content in advanced hepatocellular carcinoma cases. *American Association for the Study of Liver Disease*. 2008;IASL Posters:424.
75. Matthes H, Buchwald D, Schad F, Schenk G. Treatment of inoperable pancreatic carcinoma with combined intratumoral mistletoe therapy. *Gastroenterology*. 2005;128(4, Suppl. 2):433.
76. Orange M, Fonseca M, Lace A, von Laue HB, Geider S. Durable tumour responses following primary high-dose induction with mistletoe extracts: Two case reports. *European Journal of Integrative Medicine*. 2010;2:63-9.
77. Orange M, Lace A, Fonseca M, von Laue HB, Geider S, Kienle GS. Durable regression of primary cutaneous B-cell lymphoma following feverinducing mistletoe treatment - Two case reports. *Global Advances in Health and Medicine*. 2012;1(1):16-23.
78. Werthmann PG, Helling D, Heusser P, Kienle GS. Tumour response following high-dose intratumoural application of *Viscum album* on a patient with adenoid cystic carcinoma. *BMJ Case Reports*. 2014. doi:10.1136/bcr-2013-203180.
79. Werthmann PG, Sträter G, Friesland H, Kienle GS. Durable response of cutaneous squamous cell carcinoma following high-dose peri-lesional injections of *Viscum album* extracts - A case report. *Phytomedicine*. 2013;20:324-7.
80. von Schoen-Angerer T, Goyert A, Vagedes J, Kiene H, Merckens H, Kienle GS. Disappearance of an advanced adenomatous colon polyp after intratumoural injection with *Viscum album* (European mistletoe) extract: a case report. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23(4):449-52.
81. Seifert G, Laengler A, Tautz C, Seeger K, Henze G. Response to subcutaneous therapy with mistletoe in recurrent multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;536.
82. Christen-Clottu O, Klocke P, Burger D, Straub R, Gerber V. Treatment of clinically diagnosed equine sarcoid with a mistletoe extract (*Viscum album austriacus*). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010;24(6):1483-9.
83. Augustin M, Bock PR, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate-to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album* L.) extract. *Arzneimittelforschung/Drug Research*. 2005;55(1):38-49.
84. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B. 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 nonmetastasized mammary carcinoma. Results of a multi-center, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Arzneimittelforschung/Drug Research*. 2004;54(8):456-66.
85. Friedel WE, Matthes H, Bock PR, Zänker KS. Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment within chemo and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in nonmetastatic colorectal carcinoma: multicenter, controlled, observational cohort study. *Journal of the Society for Integrative Oncology*. 2009;7(4):137-45.
86. Matthes H, Friedel WE, Bock PR, Zänker KS. Molecular mistletoe therapy: friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Curr Mol Med*. 2010;10(4):430-9.
87. Mansky PJ, Wallerstedt DB, Sannes TS, et al. NCCAM/NCI phase 1 study of mistletoe extract and gemcitabine in patients with advanced solid tumors. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;964592.
88. Siegle I, Fritz P, McClellan M, Gutzeit S, Murdter TE. Combined cytotoxic action of *Viscum album* agglutinin-1 and anticancer agents against human A549 lung cancer cells. *Anticancer Res*. 2001;21(4A):2687-91.
89. Weissenstein U, Kunz M, Urech K, Baumgartner S. Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;14:6.
90. Engdal S, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytother Res*. 2009;23(7):906-12.
91. Doehmer J, Eisenbraun J. Assessment of extracts from mistletoe (*Viscum album*) for herb-drug interaction by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *Phytother Res*. 2012;26(1):11-7.
92. Jurin M, Zarkovic N, Borovic S, Kissel D. Immunomodulation by the *Viscum album* L. preparation Isorel and its antitumorous effects. In: Scheer R, Becker H, Berg PA (eds). *Grundlagen der Misteltherapie - Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung*. Stuttgart: Hippokrates; 1996. p.315-24.
93. Jurin M, Zarkovic N, Hrzenjak M, Ilic Z. Antitumorous and immunomodulatory effects of the *Viscum album* L. preparation Isorel. *Oncology*. 1993;50(6):393-8.
94. Kienle GS, Grugel R, Kiene H. Safety of higher dosages of *Viscum album* L. in animals and humans - systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011;11(1):72.
95. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, and Schad F. Use and safety of intratumoral application of European mistletoe (*Viscum album* L)

- preparations in Oncology. Integrative Cancer Therapies. 2015;14(2):140-8.
96. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, Schad F. Adverse drug reactions and expected effects to therapy with subcutaneous mistletoe extracts (*Viscum album* L.) in cancer patients. Evid Based Complement Alternat Med. 2014;724258.
97. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes M, Schad F. Safety of intravenous application of mistletoe (*Viscum album* L.) preparations in oncology: an observational study. Evid Based Complement Alternat Med, 2014;236310.
98. Sugarman J. Are mistletoe extract injections the next big thing in cancer therapy? Johns Hopkins Magazine. 2014; Spring issue.
99. Gagnier JJ, Riley D, Altman D, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. Deutsches Ärzteblatt. 2013;110:603-8.
100. Gaafar R, Rahman A, Aboukasm F, El Bastawisy A. Mistletoe preparation (*Viscum Fraxini-2*) as palliative treatment for malignant pleural effusion: a feasibility study with comparison to bleomycin. Ecanermedicallscience. 2014;8:424.
101. Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, Agbarya A, Dudnik E, Haim N. Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: A randomised phase II study. European Journal of Cancer. 2013;49(5):1058-64.
102. Grah C. Misteltherapie bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von *Viscum-album*-Extrakt in der palliativen, additiven Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. GKH Havelhöhe, Akademisches Lehrkrankenhaus der medizinischen Fakultät der Charité, Universitätsmedizin Berlin; 2010.
103. Grah C, Matthes B, Happel H, Lemmens HP. Randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Untersuchung von *Viscum album*-Extrakt in der palliativen, additiven Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). In: Scheer R, Alban S, Becker H, et al. (eds). Die Mistel in der Tumortherapie 3. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. Essen: KVC; 2013. p.389-401.
104. Longhi A, Reif M, Mariani E, Ferrari S. A randomized study on postrelapse disease-free survival with adjuvant mistletoe versus oral etoposide in osteosarcoma patients. Evid Based Complement Alternat Med. 2014;210198.
105. Kim KC, Yook JH, Eisenbraun J, Kim BS, Huber R. Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2012;12(1):172.
106. Grossarth-Maticke R, Ziegler R. Kontrollierte Studien zur präventiven Misteltherapie bei Myomen, Endometriosen und Cervix Dysplasie. In: Scheer R, Alban S, Becker H, et al. (eds). Die Mistel in der Tumortherapie 2. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. Essen: KVC; 2009. p.537-50.
107. Hekal IA, Samer T, Ibrahim El. *Viscum Fraxini 2* as an adjuvant therapy after resection of superficial bladder cancer: Prospective clinical randomized study. Presented at the 43rd Annual Congress of The Egyptian Urological Association in conjunction with The European Association of Urology November 10-14, 2008, Hurghada, Egypt. Abstract P8, 120; 2009.
108. Träger W, Jezdic S, Zdrle Z, Tisma N, Hamre HJ, Matijasevic M. Quality of life and neutropenia in patients with early stage breast cancer: a randomized pilot study comparing additional treatment with mistletoe extract to chemotherapy alone. Breast Cancer: Basic and Clinical Research. 2009;3:35-45.
109. Träger W, Matijasevic M, Zdrle Z, Tisma N, Jezdic S. Additional therapy with mistletoe extracts in breast cancer patients receiving chemotherapy: a prospective randomized open label pilot study. In: Scheer R, Alban S, Becker H, et al. (eds). Die Mistel in der Tumortherapie 2. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung. Essen: KVC; 2009. p.509-21.
110. Träger W, Zdrle Z, Stankovic N, Matijasevic M. Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with *Viscum album* (L.) extract to chemotherapy alone. Breast Cancer: Basic and Clinical Research. 2012;6:173.
111. Träger W, Zdrle Z, Tisma N, Matijasevic M. Additional therapy with a mistletoe product during adjuvant chemotherapy of breast cancer patients improves quality of life. Evid Based Complement Alternat Med. 2014;430518.
112. Büssing A, Brückner U, Enser-Weis U, et al. Modulation of chemotherapy-associated immunosuppression by intravenous application of *Viscum album* L. extract (Iscador): a randomised phase II study. European Journal of Integrative Medicine. 2008;1:544-5.
113. Schink M, Träger W, Dabidian A, et al. Mistletoe extract reduces the surgical suppression of natural killer cell activity in cancer patients. A randomized phase III trial. Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine. 2007;14(1):9-17.
114. Auerbach L, Dostal V, Vclavik-Fleck I, et al. Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemotherapierten Mamma-Ca-Patientinnen in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, Fintelmann V, Kemper FH, Schilcher H (eds). Fortschritte in der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinischen Anwendung. Essen: KVC; 2005. p.543-54.
115. Enesel MB, Acalovschi I, Grosu V, et al. Perioperative application of the *Viscum album* extract Isorel in digestive tract cancer patients. Anticancer Research. 2005;25:4583-90.
116. Eggermont A, Kleeberg UR, Ruiter DJ, Suci S. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial experience with more than 2,000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b. In: American Society of Clinical Oncology (ed). American Society of Clinical Oncology Educational Book. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.88-93.
117. Piao BK, Wang YX, Xie GR, et al. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. Anticancer Research. 2004;24(1):303-9.
118. Cazacu M, Oniu T, Lungoci C, et al. The influence of Isorel on the advanced colorectal cancer. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals. 2003;18(1):27-34.
119. Borrelli E. Evaluation of the quality of life in breast cancer patients undergoing lection standardized mistletoe therapy. Minerva Medica. 2001;92(Suppl. 1):105-7.
120. Kim MH, Park YK, Lee SH, et al. Comparative study on the effects of a *Viscum album* (L.) extract (mistletoe) and doxycycline for pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. 51th Meeting of The Korean Association of Internal Medicine. Translation by Helixor Heilmittel GmbH. Korean Journal of Medicine. 1999;57(Suppl. II):S121.
121. Salzer G, Danmayr E, Wutzlhofer F, Frey S. Adjuvante Iscador-Behandlung operierter nicht kleinzelliger Bronchuskarzinome. Deutsche Zeitschrift für Onkologie. 1991;23(4):93-8.
122. Gutsch J, Berger H, Scholz G, Denck H. Prospektive Studie beim radikal operierten Mammakarzinom mit Polychemotherapie, Helixor und unbehandelter Kontrolle. Deutsche Zeitschrift für Onkologie. 1988;4:94-100.
123. Salzer G. 30 Jahre Erfahrung mit der Misteltherapie an öffentlichen Krankenanstalten. In: Leroi R (ed). Misteltherapie: Eine Antwort auf die Herausforderung Krebs. Stuttgart: Freies Geistesleben; 1987. p.173-215.
124. Douwes FR, Wolfrum DI, Migeod F. Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie: Chemotherapie versus Chemotherapie plus „Biological Response Modifier“ bei metastasierendem kolorektalen Karzinom. Krebsgeschehen. 1986;18(6):155-63.
125. Lange O, Scholz G, Gutsch J. Modulation der subjektiven und objektiven Toxizität einer aggressiven Chemotherapie mit Helixor. Unpublished report; 1985.
126. Salzer G, Havelec L. Adjuvante Iscador-Behandlung nach operiertem Magenkarzinom. Ergebnisse einer randomisierten Studie. Krebsgeschehen. 1983;15(4):106-10.
127. Salzer G. Prospektiv randomisierte Studie: Operiertes Magenkarzinom - Adjuvante Behandlung mit Iscador. Deutsche Zeitschrift für Onkologie. 1988;20(4):90-3.
128. Salzer G, Denck H. Randomisierte Studie über medikamentöse Rezidivprophylaxe mit 5-Fluorouracil und Iscador beim resezierten Magenkarzinom - Ergebnisse einer Zwischenauswertung. Krebsgeschehen. 1979;11(5):130-1.