



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2009

Günstiger Verlauf eines persistierenden malignen Aszites

Stange, R ; Jänsch, A ; Schrag, S ; Pflugbeil, C ; Schlodder, D ; Pandey-Hoffmann, U ; Uehleke, B

DOI: <https://doi.org/10.1159/000191067>

Other titles: Favourable course of persisting malignant ascites

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-30591>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Stange, R; Jänsch, A; Schrag, S; Pflugbeil, C; Schlodder, D; Pandey-Hoffmann, U; Uehleke, B (2009). Günstiger Verlauf eines persistierenden malignen Aszites. *Forschende Komplementärmedizin*, 16(1):49-53.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000191067>

Günstiger Verlauf eines persistierenden malignen Aszites

Rainer Stange^a Annette Jänsch^a Sabine Schrag^a Christine Pflugbeil^a Dietrich Schlodder^b
Ursula Pandey-Hoffmann^c Bernhard Uehleke^a

^a Abteilung für Naturheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, und Immanuel-Krankenhaus Berlin-Wannsee,

^b Helixor Heilmittel GmbH & Co., Rosenfeld,

^c Medizinisches Versorgungszentrum Hämatologie Onkologie Tempelhof, Berlin-Tempelhof, Deutschland

Schlüsselwörter

Mistelextraktlösung · Maligner Aszites · Intraperitoneale Instillation · Immunmodulation

Zusammenfassung

Maligner Aszites ist eine häufige Komplikation im Verlauf onkologischer Erkrankungen. Standardtherapien sind für keinen Primärtumor definiert. Wir berichten über den Fall einer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 49-jährigen Patientin, die über einen längeren Zeitraum an rezidivierendem Aszites aufgrund eines hepatogen metastasierenden Mammakarzinoms litt. Aufgrund positiver Berichte in der Literatur sowie guter Vorerfahrungen in der eigenen Klinik wurden parallel zu einer Polychemotherapie wiederholt hochdosiert intraperitoneale Mistelextraktlösungen im Rahmen von Entlastungspunktionen instilliert. Der Langzeitverlauf verweist auf einen wesentlichen Anteil der Misteltherapie an der erzielten Symptomkontrolle, die zu einer wesentlich gebesserten Lebensqualität führte. Die Verträglichkeit war gut. Als Wirkmechanismus werden neben den bekannten immunmodulierenden auch unmittelbar zytotoxische sowie adjuvante Wirkungen zur Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel diskutiert.

Key Words

Mistletoe solution · Malignant ascites · Intraperitoneal application · Immunomodulation

Summary

Favourable Course of Persisting Malignant Ascites
Malignant ascites is a frequent complication in oncological diseases. There are no standard therapies for any primary tumour. We report the case of a woman, aged 49 years at the time of primary diagnosis, who suffered from recurrent ascites resulting from liver metastasis of breast cancer. Based on the literature and former experience of our department, mistletoe extract was repeatedly applied intraperitoneally at the occasion of decompressive punctures. The further course of the disease suggests a significant role of mistletoe in achieved symptom control, which also resulted in a considerable improvement in quality of life. The mistletoe solution was well tolerated. Relevant mechanisms of action in addition to the well-known immunomodulating properties of mistletoe could be direct cytotoxic and adjuvant effects to the concomitantly administered chemotherapy of carboplatin/paclitaxel.

Einleitung

Die Therapie des malignen Aszites ist ein häufiges Problem in der Onkologie, das durch eine Peritonealkarzinose und/oder Lebermetastasen verursacht wird. Während unklar ist, ob das Auftreten von Aszites ein selbständiger prognostischer Marker für den Verlauf der Erkrankung ist und diese mit seiner erfolgreichen Therapie gebessert werden könnte, treten

regelmäßig nachteilige Folgen für die Lebensqualität der betroffenen Patienten auf. Aszites, dessen Volumen mehrere Liter betragen kann, stellt zunächst ein Mobilitätshindernis dar, ist oft aber auch Ursache von Verdauungsstörungen und Schmerzen. Darüber hinaus kann die Konzentration von Eiweiß im Aszites beträchtliche Ausmaße annehmen, was per se sowie durch die oft notwendigen Punktionen zu Eiweißverlusten in anderen Kompartimenten führt.

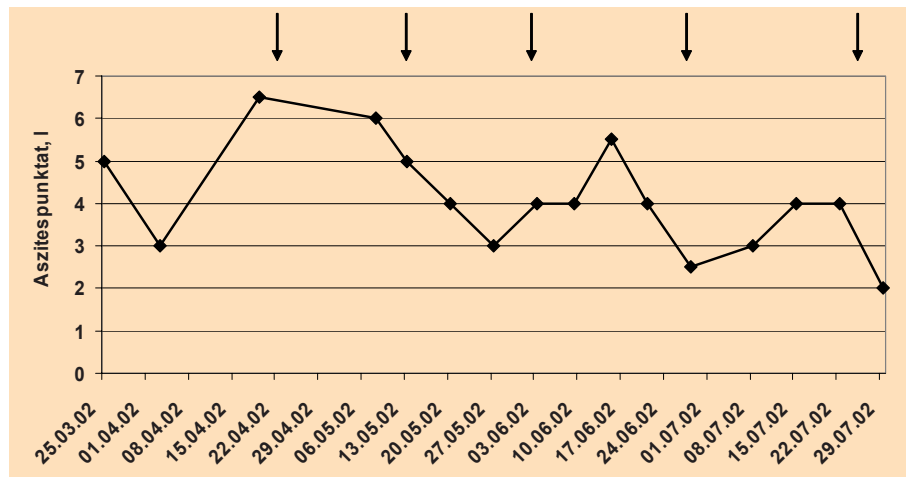


Abb. 1. Punktionen vor Aufnahme der Instillation mit Mistelextrakt (↓ Chemotherapie mit Carboplatin/Taxol).

Die Pathophysiologie des malignen Aszites ist nicht eindeutig geklärt. Frühere Konzepte einer auch ätiologischen Zuordnung in eher aktiv sezerniertes Exsudat (>2,5 g/l Gesamteiweiß) bzw. passiv permeierendes Transsudat (<2,5 g/l) wurden zugunsten tumorbedingter Produktion permeabilitätsverändernder Faktoren wie Interleukin-2 (IL-2), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) oder VEGF (vascular endothelial growth factor) als einer biochemisch begründbaren Ätiologie des Aszites fallengelassen. Neben dem unmittelbaren Austritt von Aszites aus Tumorgewebe mit Anschluss an die freie Bauchhöhle kommen auch eine hepatogene Genese durch Lebermetastasen bzw. beide Ätiologien gleichzeitig in Frage.

Eine Standardtherapie gibt es bislang nicht. Vorgeschlagen wurden immer wieder systemische und lokale, d.h. in den Aszites instillierte, (Poly-)Chemotherapien [1–4] sowie neuerdings auch die gleichzeitige Hyperthermie des Aszites in Kombination mit Chemotherapie (sog. intraperitoneale Hyperthermie, IPHT) [5–7].

Die Instillation von Mistelextraktlösungen in maligne Pleuraergüsse kann in der naturheilkundlichen Behandlung von onkologischen Erkrankungen auf eine lange Praxis zurückschauen. Allerdings sind bislang nur wenige wissenschaftliche Veröffentlichungen zugänglich [8–10]. Ähnlich wird die intraperitoneale Applikation von zum Teil hochdosierten Mistelextraktlösungen häufig praktiziert. Die wissenschaftliche Literatur hierzu ist jedoch ebenfalls spärlich [11–13].

Wir berichten über den Fall einer Patientin mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms, die neben einer systemischen Chemotherapie über einen längeren Zeitraum Entlastungspunktionen ihres rezidivierenden malignen Aszites erhalten hatte. Teilweise war abschließend eine Mistelextraktlösung instilliert worden.

Klinischer Verlauf

Im Oktober 2001 wurde bei der damals 49-jährigen Patientin die Erstdiagnose (ED) eines bereits primär hepatisch metastasierten Mammakar-

zinoms links gestellt. Es erfolgte dennoch eine Primärbehandlung durch eine Ablatio mammae links. Die initiale Tumorformel lautete pT₄bN(00/L)M₁R₀. Die Gewebeprobe erwies sich als sowohl Östrogen- als auch Gestagen-Rezeptor negativ. Auch der Herceptinrezeptor ließ sich nicht nachweisen (HER-2/neu negativ). Die Proliferationsmarker betrugten 60%. Zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach der Operation wurde eine palliative Chemotherapie mit sechs Zyklen Adriamycin und Endoxan in üblicher Dosierung gegeben (bis Januar 2002). Aufgrund eines im Computertomogramm (CT) gesicherten Progresses (Vergrößerung der Lebermetastasen, erstmalig Ausbildung von Aszites) erfolgte die Umstellung auf die Kombination Carboplatin und Paclitaxel. Erstmals wurden jetzt parallel ambulant Entlastungspunktionen des Aszites ohne Instillation von Medikamenten durchgeführt. Die onkologische Schwerpunktpraxis orientierte sich in der Wahl der Punktionszeitpunkte am Beschwerdebild der Patientin (Luftnot, Völle- und Schweregefühl), weniger an Gewicht oder Bauchumfang. Die Punktionen wurden alle von derselben niedergelassenen Homecare-Ärztin (U. P.-H.) mit derselben Technik an der typischen Stelle im linken Unterbauch bis zum Versiegen des aspirierten Punktes mittels geschlossenem System durchgeführt. Parallel wurden in dieser Phase insgesamt 5 systemische Chemotherapien mit Carboplatin/Paclitaxel gegeben. Der Aszites blieb weiterhin punktionsbedürftig. Die Volumina der einzelnen Punktionen in diesem Zeitraum von 140 Tagen ab der ersten Punktion sind in Abbildung 1 wiedergegeben.

Im August 2002, also 10 Monate nach ED, begann eine 16-tägige vollstationäre palliative Behandlung in unserer naturheilkundlichen Abteilung. Wir sahen eine Patientin in deutlich reduziertem Allgemein-, bei noch befriedigendem Ernährungszustand mit erheblicher Mobilitätseinschränkung aufgrund des monströsen Aszites (Bauchumfang 135 cm). Diagnostisch fand sich in der Abdomensonographie neben dem Aszites eine auf 5 mm erhöhte Wanddicke der Gallenblase bei Sludge bzw. Konkrementen, ferner eine tumoröse Struktur, die das Blasendach infiltrierte. Es bestanden eine Anämie (Hb 5,5 mmol/l, Ery 2,9 Mio/nl, Hk 0,26), eine Hypoproteinämie und Hypalbuminämie (Gesamtprotein 59,1 g/l, Albumin 46,6% entspr. 27,5 g/l [Normwert 31,3–52,8 g/l]).

Zunächst wurde die subkutane Therapie mit Helixor[®] M Serie I (Helixor Heilmittel GmbH und Co. KG; Rosenfeld, Deutschland) mit 2 Injektionen pro Woche und gleichzeitig peroral Natriumselenit, Vitamin E, Vitamin C und Zink aufgenommen. Es erfolgten weiterhin milde Kneipp'sche Anwendungen, Bewegungsbad, Fußsohlenmassagen, Zweizellenbäder und die Gabe von Vitamin-B-Komplex, was sich bereits ambulant als hilfreich bei der Linderung quälender polyneuropatischer Schmerzen herausgestellt hatte. Darüber hinaus erhielt die Patientin Einzelatembildung und Körpertherapie.

Es erfolgten ferner 3 Entlastungspunktionen mit abschließender Instillation von 100 bzw. 150 bzw. 200 mg Helixor M, gelöst in jeweils 20 ml

Abb. 2. Punktionen im Gesamtverlauf (↓ Chemotherapie; † Instillation von Helixor M).

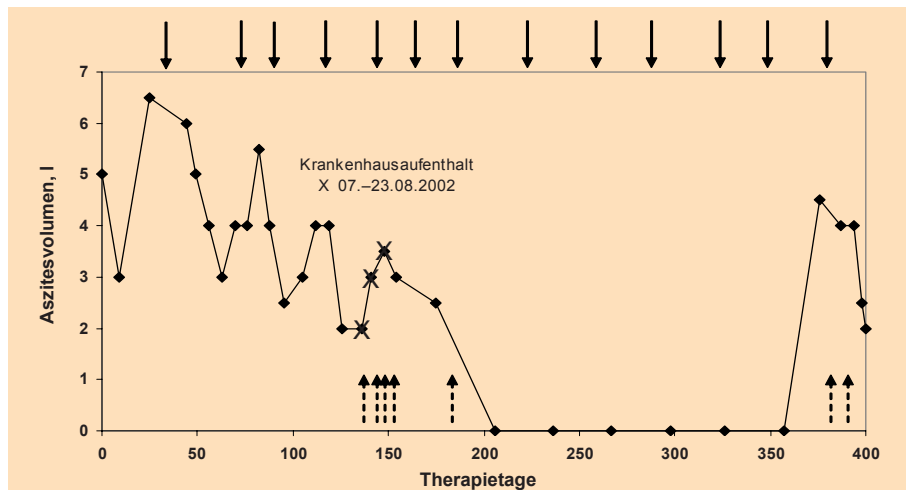
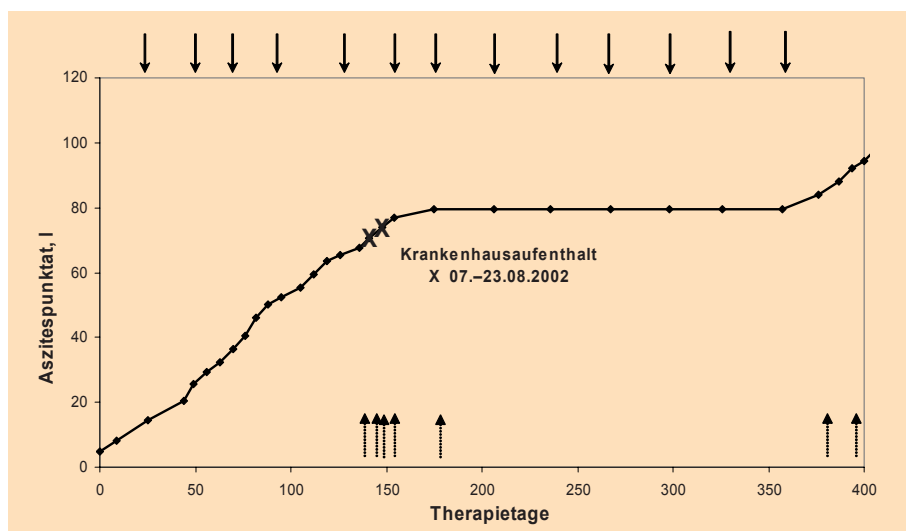


Abb. 3. Kumulierte Punktionsvolumina im Gesamtverlauf (↓ Chemotherapie; † Instillation von Helixor M).



NaCl 0,9%. Die Punktatmenge betrug 2,0 bzw. 3,0 bzw. 3,5 l, insgesamt also 8,5 l. Diese Punktatvolumina entsprachen etwa den ambulant entnommenen (Abb. 2). Bei Entlassung war der Allgemeinzustand der Patientin deutlich gebessert. Eine Diuretika-Therapie mit 40 mg Furosemid und 100 mg Spironolacton wurde in gleichbleibender Dosierung weitergeführt. Die subkutane Therapie mit Helixor M Serie I wurde nach Abschluss der ersten Serie bei ausbleibender Lokalreaktion mit der Serie II weitergeführt.

Im kurzfristigen weiteren Verlauf erfolgten ambulant in Abhängigkeit von Bauchumfang und Beschwerdebild noch zwei Entlastungspunktionen mit Instillation von 250 bzw. 50 mg Helixor M. Danach konnte längere Zeit auf weitere Punktionen verzichtet werden (Abb. 2 und 3). Nach 5 Zyklen Chemotherapie sah man im Abdomen-CT eine Größenregredienz der Lebermetastasen, deren größte 10,5 × 7,5 cm erreicht hatte, ferner ausgedehnte Flüssigkeitsansammlungen perisplenisch, perihepatisch und um die Darmschlingen bis in das kleine Becken ziehend. Die Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel wurde unverändert bis zu einer Gesamtzahl von 13 Zyklen weitergeführt.

Knapp 8 Monate später erfolgten wieder Aszitespunktionen, davon zweimal mit Instillationen von jeweils 200 mg Helixor M. Angesichts der Progredienz nach insgesamt 14 Behandlungen mit Carboplatin/Paclitaxel wurde die systemische Chemotherapie einmalig mit Mitomycin sowie zusätzlich eine intraperitoneale Chemotherapie mit Mitoxantron durchgeführt. In den letzten Wochen näherten sich zeitliche Abfolge und Einzeltvolumina wieder dem Procedere zu Beginn der Behandlung (s. Abb. 2).

Während der folgenden, knapp 8 Monate waren keine weiteren Aszitespunktionen notwendig, was mit einer deutlich verbesserten Lebensqualität der Patientin einherging.

Dann kam es zu einem fulminanten Rezidiv des Aszites. Die systemische Chemotherapie wurde auf Mitomycin als Monotherapie umgestellt, konnte aber ebenso wie eine intraperitoneale Chemotherapie mit Mitoxantron nur noch einmal durchgeführt werden. Es erfolgten mehrere Punktionen, dabei auch zweimal mit Instillation von jeweils 200 mg Helixor M. Eine Kontrolle über die Aszitesproduktion gelang jedoch nicht mehr. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich rapide, und die Patientin starb in einem anderen Krankenhaus 19 Monate nach der ED und 9 Monate nach der erstmaligen Manifestation von Aszites. Eine Obduktion erfolgte nicht.

Diskussion

Im beschriebenen Fall fällt zunächst die ungewöhnlich lange Persistenz eines malignen Aszites auf. Dieser war bis zur Aufnahme in unsere Klinik 16 Mal innerhalb von ca. 4,5 Monaten mit einem Gesamtvolumen von rund 65 l Aszites punktiert worden. Aufgrund des relativ guten Allgemeinzustands und der

insgesamt trotz Lebermetastasen noch nahezu unauffälligen Ernährungs- und Stoffwechselverhältnisse konnte die Patientin die durch die Punktionen bedingten Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Eiweißverluste bis auf diskret erniedrigte Eiweiß- und Albuminkonzentrationen im Serum relativ gut kompensieren.

Die Aufnahme eines zweiten Zyklus einer Polychemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel hatte in der ersten Kontrolluntersuchung mit bildgebenden Verfahren nach insgesamt 5 Zyklen grundsätzlich zu einer Teilremission geführt. Insbesondere waren die Lebermetastasen eindeutig regredient. Weitere solide Tumormanifestationen wie etwa paracavale Lymphknoten oder eine im CT sichtbare Peritonealkarzinose waren nicht aufgetreten. Die regelmäßige Punktionsbedürftigkeit des Aszites bestand zu dieser Zeit jedoch weiterhin. Im Verlauf hatte sich allenfalls das mittlere Punktionsvolumen von etwa 5 l bei Aufnahme der Therapie auf zuletzt etwa 3,5 l reduziert.

Nach der fünfmaligen Instillation von Helixor M in Dosierungen von 50–200 mg sowie Aufnahme weiterer Therapie-modalitäten trat die Erkrankung relativ abrupt in eine knapp 8 Monate anhaltende Phase ein, in der bei unveränderter Indikationsstellung und Punktionsbereitschaft vonseiten der Patientin wie der Therapeuten keine weitere Punktionsbedürftigkeit mehr auftrat. Damit verbunden war eine von der Patientin beschriebene deutliche Besserung der Lebensqualität. Danach kam es fast ebenso abrupt zum Rezidiv des Aszites, das auf die getroffenen Maßnahmen überhaupt nicht mehr ansprach und rasch zum Tode führte.

Zur Zuordnung des Therapieerfolges muss zunächst die alleinige Volumenentlastung berücksichtigt werden, für die bislang allerdings keine günstigen Langzeiteffekte beschrieben sind, sondern die allenfalls kurzfristig lindernden Einfluss zu haben scheint. Der Zeitpunkt des Übergangs der Verlaufskurve der kumulierten Aszitesvolumina in ein Plateau (Abb. 3) weist vielmehr auf einen Therapieeffekt durch die bis dahin fünf Mal gegebene Polychemotherapie, die fünfmalige Instillation von Mistellösung oder einen Kombinationseffekt dieser beiden Modalitäten hin. Zum Nachweis oder Ausschluss von Peritonealmetastasen wurden ausschließlich CT-Untersuchungen eingesetzt, denen ähnlich wie der MRT-Technik die oft sehr kleinfleckig disseminierte peritoneale Metastasierung entgeht. Mehrere zytologische Untersuchungen, allerdings nach fünf Zyklen Chemotherapie, hatten keinen eindeutigen Nachweis maligner Zellen im Aszites erbracht.

Beim Versuch der Zuordnung eines möglichen Anteils der naturheilkundlichen Maßnahmen, insbesondere der systemischen wie lokalen Therapie mit einem Mistelextrakt, muss zunächst der Verlauf bis zu deren Beginn bewertet werden: Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Frequenz, mit der ein wiederholt punktierter maligner Aszites spontan nachläuft, reduziert werden kann. Darüber finden sich jedoch keine gesicherten Daten. Betrachtet man die zeitliche Dynamik der Aszitespunktionen anhand von Abbildung 3, so scheint eine Effektivität der Mistel-Instillationen grundsätzlich möglich.

Für den günstigen Einfluss systemischer Chemotherapien auf malignen Aszites im Rahmen einer hepatischen und/oder peritonealen Metastasierung finden sich in der Literatur kaum Hinweise. Eine Medline-Recherche mit den Medical Subject Headings «malignant ascites» AND «chemotherapy» AND «clinical trial» ergab 94 Treffer. Die meisten davon für Magen- und Ovarialkarzinome bzw. eine Vielzahl anderer Tumoren sowie für die gleichzeitige Applikation einer Radiotherapie oder einer sogenannten intraperitonealen Hyperthermie. Kontrollierte Studien für Brustkrebs als Primärtumor fanden sich nicht. Auch wäre im vorliegenden Fall die Therapiedynamik für den Aszites wesentlich verlangsamt gegenüber den Lebermetastasen. Dies erscheint grundsätzlich möglich, da sogenannte zytoreduktive Maßnahmen nicht regelhaft Metastasen in verschiedenen Organen gleichermaßen erfassen.

Für die alleinige, wiederholte intraperitoneale Applikation von Mistelextraktlösungen wurden trotz verbreiteter Praxis nur wenige Fälle bzw. Fallserien bzw. unkontrollierte Studien veröffentlicht: Friedrichson [11] beschreibt 12 Patienten mit verschiedenen Primärtumoren, die 3–26 Monate lang jeweils 6–22 Instillationen mit Helixor M (weibliche Patienten) bzw. Helixor A (männliche Patienten) in Einzeldosierungen von 100–300 mg, in einem Fall bis 1000 mg, erhielten. Bei zytologischen Verlaufsbeobachtungen ließen sich eine Besserung anhand des Malignitätsgrades, aber auch der Konzentration der «Tumornester» sowie eine verbesserte Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit anhand eines Fragebogens der Eastern Cooperative Oncology Group (EOCG) nachweisen.

Kang [12] hatte bei 10 Patientinnen mit Ovarialkarzinom jeweils 3–15 Instillationen mit Helixor M in der Einzeldosierung von 100–300 mg jeweils 3×/Woche über 5–7 Wochen vorgenommen und dabei eine signifikante Senkung des jeweiligen Punktionsvolumens bei konstanter Punktionstechnik als klinischen Erfolg bewertet. Er berichtet über unerwünschte Ereignisse, insbesondere Fieber, Schmerz und generalisiertes Exanthem in etwa 30% der Behandlungen.

Matthes [13] behandelte 12 Patienten mit verschiedenen Primärtumoren mit AbnobaVISCUM® Quercus (Abnoba Heilmittel GmbH; Pforzheim, Deutschland) der Verdünnungsstufe 2 (20 mg) bzw. Helixor M in Einzeldosierungen von 300–1000 mg und berichtet unter anderem über zwei Komplettremissionen (17% der Fälle), aber auch eine hohe Rate unerwünschter Wirkungen, insbesondere krampfartiger Bauchschmerzen. Auch ein Fall mit tödlichem Ausgang im Ileus und Autopsie eines bis dato unbekanntes Konglomerattumors wird als möglicherweise durch diese Therapie induziert diskutiert.

Bar-Sela et al. [14] behandelten 23 Patienten im Endzustand, die unter verschiedenen Primärtumoren litten, die wiederholte Entlastungspunktionen bedurften und instillierten jeweils 10 mg Iscador® M (Weleda; Schwäbisch Gmünd, Deutschland) intraperitoneal. Die Intervalle zwischen den Punktionen als primärer Zielparameter verlängerten sich bereits nach der zweiten Injektion von initial 7–12 auf im Mittel 13 Tage.

Zu den möglichen Wirkmechanismen hochdosiert intraperitoneal instillierter Mistelextrakte kann nur sehr bedingt Stellung bezogen werden. Diskutiert werden muss zunächst eine günstige Immunmodulation des Peritoneums, wie sie in zahlreichen In-vivo- und In-vitro-Studien für Mistelextrakt-Lösungen, aber auch für einzelne Fraktionen bei systemischer subkutaner Applikation grundsätzlich beschrieben worden ist [15], z.B. in Form einer Stimulierung der NK-Zellaktivität [16, 17]. Mistelextrakte, und in diesen vermutlich vor allem die Mistellektine, vermögen darüber hinaus die Apoptose maligner Zellen zu induzieren [18]. Insbesondere konnten Büssing und Mitarbeiter [19, 20] durch Inkubation von Lymphozyten gesunder Spender mit lektinreichen Mistelextrakten vermehrt Apoptose induzieren und hierbei auch eine notwendige Konzentration der Gesamtlektine von etwa 215 ng/ml angeben. In proliferierendem Gewebe können diese Effekte schon bei deutlich niedrigeren Konzentrationen erfolgen. Allerdings wird nach Instillation von 200 mg Helixor M in 1 l als restlichem Aszites anzunehmendem Volumen nur eine Konzentration von 2 ng/ml Gesamtlektinen (in diesem Fall überwiegend Mistellektin I und III) erreicht, somit etwa zwei Größenordnungen niedriger als im In-vitro-Versuch.

Ferner muss im hier geschilderten Fall eine direkte zytotoxische Wirkung der hochdosierten Mistelextrakte auf die tumorale Besiedlung des Peritoneums diskutiert werden, die sich trotz der niedrigen Konzentration der hierfür verant-

wortlichen Mistellektine als additiver Effekt zu der parallel gegebenen systemischen zytostatischen Therapie einstellen kann.

Zusammenfassung

Die Kasuistik zeigt die gute Praktikabilität der regelmäßigen Instillation relativ hochdosierten Mistelextrakts anlässlich regelmäßiger Aszitespunktionen. Diese Maßnahme scheint die temporäre Remission des Aszites zumindest mitbewirkt zu haben, die wiederum die Lebensqualität insbesondere durch gestiegene Mobilität günstig beeinflusste. Eine kombinierte Wirkung mit der verabreichten Polychemotherapie aus Carboplatin und Taxol muss diskutiert werden. Eine Verlängerung der Überlebensdauer in der Größenordnung weniger Monate erscheint zudem wahrscheinlich.

Conflict of Interest

Rainer Stange hat von Helixor Heilmittel GmbH und Co. KG drittmittelfinanzierte Forschungsvorhaben durchgeführt sowie Vorträge auf ärztlichen Fortbildungen gehalten, die die Fa. Helixor organisiert hat. Dietrich Schlodder ist Leiter des Bereichs Forschung und Entwicklung der Helixor Heilmittel GmbH und Co. KG. Die übrigen Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- Emoto T, Yoshikawa K, Fujii M, Nezu R, Dousei T, Fujikawa M, Yoshioka Y, Naka Y, Komaki T: Clinical study of weekly administration of paclitaxel for advanced and metastatic gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003;30(6):809–15 [auf Japanisch].
- Link KH, Roitman M, Holtappels M, Runnebaum I, Urbanzkyk H, Leder G, Staib L: Intraperitoneal chemotherapy with mitoxantrone in malignant ascites. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:865–872.
- Markman M, Zanotti K, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J: Phase 2 trial of single agent docetaxel in platinum and paclitaxel-refractory ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 2003; 91(3):573–576.
- Gilly FN, Carry PY, Brachet A, Sayag AC, Panteix G, Salle B, Biennu J, Bannillon V, Burgard G, Manchon M: Treatment of malignant peritoneal effusion in digestive and ovarian cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1992;9(4):177–81.
- Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Mühe N, Strama H: Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(suppl 1):57–63.
- Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Biennu J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN: Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; 88(11):2512–9.
- Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Glehen O, Sadedghi-Looyeh B, Biennu J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN: Intraperitoneal chemo-hyperthermia with mitomycin C for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Res* 1999;19(2B):1375–82.
- Salzer G, Popp W: Die lokale Iscadorbehandlung der Pleurakarzinose; in Jungi WF, Senn HJ (Hrsg): *Krebs und Alternativmedizin*. Berlin, Springer, 1990, pp 70–83.
- Stumpf C, Schietzel M: Intrapleurale Instillation eines Extraktes aus *Viscum album L.* zur Behandlung maligner Pleuraergüsse. *Tumordiagnostik Therapie* 1994;15(2):56–62.
- Stumpf C, Büssing A: Stimulation of antitumor immunity by intrapleural instillation of a *Viscum album L.* extract. *Anticancer Drugs* 1997;8(S1): 23–26.
- Friedrichson U: Vortragsmanuskript. Referate-Band, Kongress für biologische Krebsabwehr. Heidelberg, 1995, pp 21–22.
- Kang SB: Efficacy of mistletoe in the management of malignant ascites. Referate-Band 35. Baden-Baden, Medizinische Woche, 2001, pp 8–9.
- Matthes H: Onkologische Mistletherapie aus klinisch-anthroposophischer Sicht; in Scheer R (Hrsg): *Die Mistel in der Tumortherapie*. Essen, kVC, 2001, pp 253–274.
- Bar-Sela G, Goldberg H, Beck D, Amit A, Kuten A: Reducing malignant ascites accumulation by repeated intraperitoneal administrations of a *Viscum album* extract. *Anticancer Res* 2006;26(1B): 709–13.
- Loewe-Mesch A, Kuehn JJ, Borho K, Abel U, Bauer C, Gerhard I, Schneeweiss A, Sohn C, Strowitzki T, v Hagens C: Adjuvant simultaneous mistletoe chemotherapy in breast cancer-influence on immunological parameters, quality of life and tolerability. *Forsch Komplementmed* 2008;15(1): 22–30.
- Schink M, Troeger W, Goyert A, Scheuerecker H, Selbmann HK, Glaser F: Correlation of NK cell activity against autologous tumour cells and K562 cells with the clinical outcome during therapy with mistletoe extracts. *Forsch Komplementmed* 2006;13(3): 147–55.
- Schink M, Troeger W, Dabidian A, Goyert A, Scheuerecker H, Meyer J, Fischer IU, Glaser F: Mistletoe extract reduces the surgical suppression of natural killer cell activity in cancer patients. A randomized phase III trial. *Forsch Komplementmed* 2007;14(1):9–17.
- Büssing A, Suzart K, Schweizer K, Schietzel M: Killing and inflammation – über die Apoptose-induzierende Potenz von *Viscum album L.*-Extrakten. *Z Onkol* 1996;28:2–9.
- Büssing A, Suzart K, Bergmann J, Pfüller U, Schietzel M, Schweizer K: Induction of apoptosis in human lymphocytes treated with *Viscum album L.* is mediated by the mistletoe lectins. *Cancer Lett* 1996; 99:59–72.
- Büssing A, Schietzel M: Apoptosis-inducing properties of *Viscum album L.* extracts from different host trees correlate with their contents of mistletoe lectins. *Anticancer Res* 1999;19:23–28.