

FIGURA 1. *Trametes versicolor*.

Foto: Hans-Martin Scheibner (licencia CC).

## Revisión sistemática sobre la eficacia de los preparados a base de hongos como tratamiento coadyuvante del carcinoma no microcítico de pulmón

Guillermo Antonio González Casaurrán  
Bernat Vanaclocha i Vanaclocha

Master de Fitoterapia  
IL3-Universidad de Barcelona

Dirección de contacto:

Guillermo Antonio González Casaurrán  
ggcasaurran@gmail.com

### Resumen

La utilización de hongos medicinales tiene una larga tradición en Asia y en Europa oriental. El objetivo de este artículo es evaluar la evidencia científica que apoya la utilización de estos preparados en carcinoma no microcítico de pulmón.

Se realizó una revisión sistemática de publicaciones con palabras clave relacionadas con nueve hongos, de uso habitual en Asia y Europa, en las bases de datos Pubmed y EMBASE: *Agaricus subrufescens*, *Cordyceps sinensis*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Phellinus linteus*, *Schizophyllum commune*, y *Trametes versicolor*. Se analizaron 38 artículos.

*Trametes versicolor* podría tener utilidad en estadios iniciales de carcinoma no microcítico de pulmón como tratamiento coadyuvante tras cirugía o radioterapia radical. En estadios más avanzados (III-IV), los hongos con mayor evidencia fueron *Trametes versicolor* y *Ganoderma lucidum*. Con menor grado de evidencia seguirían *Lentinula edodes*, y *Grifola frondosa*.

### Palabras clave

*Agaricus subrufescens*, *Cordyceps sinensis*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Phellinus linteus*, *Schizophyllum commune*, *Trametes versicolor*, carcinoma no microcítico de pulmón.

## Revisión sistemática sobre a eficacia das preparações fúngicas como tratamento adjuvante no carcinoma microcítico do pulmão

### Resumo

A utilização de cogumelos medicinais tem uma grande tradição na Ásia e na Europa oriental. O objetivo deste trabalho consiste em avaliar a evidência científica que apoia a utilização destas preparações no carcinoma microcítico do pulmão.

Fez-se uma revisão sistemática de publicações com palavras chave relacionadas com nove cogumelos, de uso frequente na Ásia e na Europa, nas bases de dados Pubmed e EMBASE: *Agaricus subrufescens*, *Cordyceps sinensis*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Phellinus linteus*, *Schizophyllum commune*, e *Trametes versicolor*. Analisaram-se 38 artigos.

*Trametes versicolor* poderia ter utilidade em estádios iniciais de carcinoma não microcítico do pulmão como tratamento coadjuvante após cirurgia ou radioterapia radical. Em estádios mais avançados (III-IV), os cogumelos com maior evidência foram *Trametes versicolor* e *Ganoderma lucidum*. Com menor grau de evidencia segue-se *Lentinus edodes* e *Grifola frondosa*.

### Palavras-chave

*Agaricus subrufescens*, *Cordyceps sinensis*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Phellinus linteus*, *Schizophyllum commune*, *Trametes versicolor*, carcinoma microcítico do pulmão.

## Systematic review on the efficacy of mushroom preparations as an adjuvant treatment of non-small cell lung cancer

### Abstract

The use of medicinal mushrooms has a long tradition in Asia and Eastern Europe. The objective of this paper is to evaluate the scientific evidence that supports the use of these preparations in non-small cell lung carcinoma.

A systematic review of publications has been performed in Pubmed and EMBASE databases, using key words related to nine fungi commonly used in Asia and Europe: *Agaricus subrufescens*, *Cordyceps sinensis*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Phellinus linteus*, *Schizophyllum commune*, and *Trametes versicolor*. Thirty-eight articles were analyzed.

*Trametes versicolor* preparations may be useful in early stages of non-small cell lung carcinoma as adjuvant treatment after surgery or radical radiotherapy. In more advanced stages (III-IV), the fungi with greater evidence were *Trametes versicolor* and *Ganoderma lucidum*. With less evidence, *Lentinula edodes* and *Grifola frondosa* would follow.

### Keywords

*Agaricus subrufescens*, *Cordyceps sinensis*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Phellinus linteus*, *Schizophyllum commune*, *Trametes versicolor*, non-small cell lung cancer.

## Introducción y objetivos

### Epidemiología y tratamiento del cáncer de pulmón

La incidencia del cáncer de pulmón en España en 2012 fue de 21.780 casos nuevos, constituyendo el tercer tumor maligno más frecuente. La incidencia en varones fue superior a la de las mujeres, ocupando el primer puesto entre las neoplasias en varones, y el tercero entre las mujeres <sup>(1)</sup>. Se estima que la incidencia de esta neoplasia seguirá una curva ascendente hasta 2020 <sup>(1)</sup>. Por otro lado, dentro de los tumores malignos y debido a su agresividad, constituye la primera causa de muerte de origen tumoral (21.118 muertes en 2012) <sup>(1)</sup>. El carcinoma no microcítico de pulmón constituye entorno al 80% de los casos de cáncer de pulmón, seguido por el carcinoma microcítico (~20%) <sup>(2)</sup>. Según datos de la 7ª edición del sistema de estadificación del carcinoma no microcítico de pulmón de la IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) la supervivencia a 5 años de pacientes en estadio la se sitúa en torno al

73% <sup>(3)</sup>. De ello se deriva que más del 25% de pacientes sometidos a tratamiento con intención radical (quirúrgico o radioterápico) presentarán recidiva local o a distancia. Estos pacientes no suelen recibir tratamiento adjuvante tras tratamiento quirúrgico o radioterápico dado que no se ha demostrado que este disminuya la tasa de recidiva <sup>(4, 5)</sup>, aunque una revisión reciente de la Cochrane Library sugiere que podría repercutir en un aumento de la supervivencia a 5 años de un 3% <sup>(6)</sup>. Sin embargo, este hecho no ha modificado las guías de tratamiento de carcinoma no microcítico en estadios iniciales al considerarse un beneficio escaso <sup>(7)</sup>. La importancia de la recidiva en este subgrupo de pacientes se evidencia por la cantidad de ensayos clínicos con terapias dirigidas que se están realizando <sup>(8)</sup>. Además, nos encontramos con personas más o menos debilitadas tras una intervención quirúrgica que suele afectar a su calidad de vida, sobre todo durante los primeros tres meses postoperatorios (que es cuando resulta más efec-

tivo el tratamiento coadyuvante), y por lo tanto son más susceptibles a los efectos adversos de la quimioterapia durante este periodo <sup>(9)</sup>.

En el caso de tumores en estadios más avanzados que el la, podemos distinguir 2 grupos. En el primero, entraría el estadio Ib, que presenta una supervivencia a 5 años del 58% <sup>(3)</sup>. En estos pacientes no está comprobada la eficacia de la quimioterapia como coadyuvante tras tratamiento local radical (cirugía o radioterapia), aunque según un reciente metanálisis podría estar indicada en tumores mayores o iguales de 4 cm de diámetro <sup>(10)</sup>. En segundo lugar, tendríamos estadios más avanzados (II-IV), en los que está indicada la quimioterapia rutinaria <sup>(4, 5, 7, 10)</sup>. Tanto los estadios en los que no se administra quimioterapia coadyuvante de forma estándar, como los estadios más avanzados, en los que no es infrecuente que presenten un estado general inadecuado para recibir quimioterapia (aquellos con una puntuación de 2-3 en la escala ECOG de calidad de vida del paciente oncológico, diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group*) constituyen situaciones en las que sería conveniente disponer de tratamientos adicionales dado el elevado riesgo de recidiva de estos tumores <sup>(9)</sup>. Además, hay que destacar la importancia que está adquiriendo la inmunoterapia en el carcinoma no microcítico de pulmón metastático, basada en la estimulación de la inmunidad del individuo. El tratamiento con preparados a base de hongos sigue esta vía, de forma similar a algunos anticuerpos monoclonales (nivolumab, pembrolizumab, etc), aunque por mecanismos distintos <sup>(11)</sup>.

Además, está demostrada la escasez de efectos secundarios de los preparados a base de hongos, incluso en asociación a quimioterapia convencional <sup>(12, 13)</sup>. Ello hace que esta terapia sea más susceptible de utilización por parte de médicos no oncólogos (neumólogos, cirujanos torácicos, médicos internistas, etc.), que con frecuencia realizan el seguimiento de los pacientes en estadios iniciales.

### Tratamiento médico con preparados a base de hongos

#### - Historia

La utilización de hongos con fines medicinales en el mundo occidental fue muy limitada desde Dioscórides hasta bien entrado el siglo XIX. Sólo alguna especie como el agarikon (*Laricifomes officinalis*) fue utilizada profusamente hasta el siglo XIX. En Europa del Este y Rusia tuvo lugar una eclosión del uso medicinal y alimentario de los hongos a partir del siglo XIX, aunque pocos estudios han llegado a nuestras manos por problemas de traducción. En el resto



FIGURA 2. *Agaricus subrufescens*. Foto: Nathan Wilson (licencia CC).

de Occidente el repunte en su uso lo hallamos en el siglo XIX y sobre todo a finales del siglo XX, siendo utilizados los preparados de hongos como adaptógenos, inmunomoduladores, antituberculosos, en la inducción del parto, etc. <sup>(14)</sup>

Por el contrario, su uso en Oriente data de hace 7000 años, habiendo sido utilizados frecuentemente como alimento. En el manuscrito *Pen ts'ao king*, un libro clásico de la medicina tradicional china de al menos 1800 años de antigüedad, ya se hace mención de especies como *Ganoderma lucidum* o *Grifola umbellata*. Estos hongos, se incluyen entre las drogas de más alto nivel dentro de la medicina tradicional china junto con la raíz de astrágalo (*Astragalus propinquus* Schischkin) o la de ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) <sup>(15)</sup>. A partir de los años 80 del siglo XX, se empezó a incluir estas especies en la medicina convencional en China y Japón <sup>(15, 16)</sup>.

#### - Mecanismo de acción

Entre los constituyentes químicos de los hongos responsables de la actividad antitumoral, destacan polisacáridos (principalmente  $\beta$ -glucanos), triterpenos y nucleósidos.

Los  $\beta$ -glucanos forman parte de los polisacaropéptidos de la membrana celular de los hongos y activan la respuesta inmune innata y adquirida. Basándonos en estudios experimentales en animales, los  $\beta$ -glucanos se unen, entre otros, al receptor CR3, presente en algunas células del sistema inmune (neutrófilos, monocitos, macrófagos, células NK, células LAK) favoreciendo la lisis de las células tumorales o la fagocitosis de las mismas <sup>(17)</sup>. Otros estudios experi-

mentales han demostrado que los  $\beta$ -glucanos inducen una disminución en la producción y un bloqueo de la acción de TGF- $\beta$ , y una disminución en la producción de IL-10 por parte de células inmunocompetentes, contrarrestando el efecto inmunosupresor de estas citoquinas<sup>(17)</sup>. Además, estas moléculas actúan sobre los linfocitos TCD4+ y TCD8+, promoviendo la transformación de los primeros en linfocitos Th1 y de los segundos en linfocitos T citotóxicos (CTL). Ello promueve la liberación de citoquinas como IL-2 y IFN- $\gamma$  que activan la inmunidad celular innata (células NK, y macrófagos) y adquirida (linfocitos T citotóxicos - CTL), e inhibe las respuestas Th2 que tienen un efecto inmunosupresor y que es el predominante en pacientes con tumores avanzados<sup>(17)</sup>. Los  $\beta$ -glucanos también ejercen su acción antitumoral de forma directa, inhibiendo la proliferación y favoreciendo la apoptosis de las células tumorales. Además, bloquean la producción de metástasis actuando sobre la producción de: TGF $\beta$ , de las metaloproteinasas, y de factores angiogénicos como  $\beta$ FGF<sup>(12, 17)</sup>. Finalmente, cabe destacar que no todos los  $\beta$ -glucanos tienen la misma potencia inmunomoduladora, y que los más activos parecen ser los de los basidiomicetos (y algún ascomiceto como *Cordyceps sinensis*) frente a las levaduras (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*) y dentro de los primeros preferiblemente los de peso molecular elevado (> 100 KD)<sup>(18)</sup>.

Otras moléculas que podemos encontrar en algunos hongos como *Ganoderma lucidum* o *Inonotus obliquus* son los triterpenos (ácido ganodérico, ácido betulínico, ácido trametenólico, etc.). Estas sustancias tienen un efecto antitumoral directo, inhibiendo la proliferación celular, promoviendo la apoptosis, y bloqueando la invasión celular y la neoangiogénesis<sup>(19)</sup>.

Finalmente, nucleósidos como la cordicepina han demostrado también actividad antitumoral *in vitro*. Este nucleósido, presente en *Cordyceps sinensis*, actúa bloqueando la síntesis de ARN y ADN, siendo probablemente el mecanismo causante de su acción antitumoral y antiviral directa<sup>(16)</sup>.

#### - Posología

La posología de los preparados a base de hongos va a depender de múltiples factores. En primer lugar, la concentración de polisacáridos ( $\beta$ -glucanos) y triterpenos de un extracto puede variar en función de la parte del hongo utilizada<sup>(16)</sup>. Aquellos extractos que utilizan el cuerpo fructífero tienen mayor concentración de triterpenos y polisacáridos, que aquellos que utilizan micelio o biomasa micelial, a pesar de que estos últimos tienen un mayor costo de producción<sup>(16)</sup>. Además, hay que considerar el tipo de preparado

utilizado: hongos desecados pulverizados, extractos acuosos secos, o diferentes tipos de extractos hidroalcohólicos, así como la relación droga-extracto cuando sea pertinente. La concentración de polisacáridos es mayor en las decocciones, y la de triterpenos es superior en los extractos hidroalcohólicos. Frecuentemente se utiliza la combinación de ambos tipos de extractos<sup>(20)</sup> e incluso la combinación de diferentes hongos y la asociación con otras drogas vegetales en un mismo producto<sup>(20-22)</sup>.

Si bien la administración oral es la más frecuente, productos como el lentinano (obtenido de *Lentinula edodes*) se administran por vía intravenosa. Por lo que se refiere a la duración del tratamiento, la mayoría de autores recomiendan al menos 3 meses de tratamiento, oscilando las recomendaciones entre 3 meses y 3 años<sup>(12, 16)</sup>.

#### - Efectos adversos, contraindicaciones, interacciones

Los efectos secundarios que se atribuyen al uso medicinal de hongos van a depender del hongo empleado y de la forma de administración. Se ha descrito la aparición de náuseas o vómitos, diarrea, estreñimiento, coloración oscura de heces, uñas, y dientes, exantema, dolor torácico opresivo. Menos frecuentemente: broncoespasmo, angioedema, urticaria, anafilaxia, toxicidad hepática, neutropenia, trombocitopenia, hipoglucemia, etc.<sup>(24)</sup> Además, se ha descrito un caso de nefropatía por oxalato asociada a la ingesta de infusiones de *Inonotus obliquus*, varios casos de disfunción hepática asociada a *Agaricus subrufescens*, así como el riesgo de progresión de tumores hormonodependientes asociado a la ingesta de *Cordyceps sinensis*<sup>(16)</sup>. Sin embargo, en un metanálisis de ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de *Trametes versicolor* (FIGURA 1) en el tratamiento de patología oncológica, no se hallaron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los grupos control (quimioterapia) y experimental (quimioterapia y *Trametes versicolor*)<sup>(23)</sup>.

La única contraindicación absoluta es su administración en pacientes con sospecha o confirmación de reacciones alérgicas previas a setas. No hay estudios de seguridad adecuados como para recomendar su uso en pacientes embarazadas y durante la lactancia. Se recomienda evitar algunos hongos con actividad antiagregante como *Ganoderma lucidum* o *Inonotus obliquus* en pacientes anticoagulados o antiagregados, así como en el periodo perioperatorio<sup>(16)</sup>. Los pacientes con diabetes mellitus deben extremar las precauciones, por el posible efecto hipoglucemiante de algunos hongos<sup>(16)</sup>.



La única interacción destacable es su administración en pacientes que toman inmunosupresores por enfermedades autoinmunes, por el riesgo de contrarrestar los efectos de los mismos. Además, los pacientes que presentan inmunodepresión severa, asociada a quimioterapia o SIDA, no son buenos candidatos al tener escasa reserva inmune para responder a su estímulo<sup>(16)</sup>. La administración conjunta con quimioterapia o radioterapia no parece plantear interacciones. En algunos casos se ha comprobado una potenciación de la actividad antitumoral y en otros una disminución de los efectos secundarios del tratamiento convencional<sup>(17)</sup>. La única excepción teórica a considerar sería el uso concomitante con otros inmunomoduladores como los anti-PD1/PDL1, por el riesgo de potenciar reacciones autoinmunes, aunque no hay suficiente bibliografía al respecto.

#### - Potenciadores

En la literatura médica podemos hallar estudios experimentales *in vitro* donde la administración de determinadas sustancias como vitamina K<sub>3</sub> y vitamina C, junto con preparados a base de hongos parece potenciar su actividad antitumoral<sup>(24, 25)</sup>. En el caso de la vitamina C, parece potenciar la actividad antitumoral *in vitro* de *Grifola frondosa*, *Lentinula edodes* y *Ganoderma lucidum*<sup>(24)</sup>. También se ha publicado un estudio de casos y controles donde en una población de mujeres, la ingesta de una dieta rica en setas y té verde se asociaba a una menor incidencia de cáncer de mama<sup>(26)</sup>. Como se puede observar en ningún caso hay una evidencia clínica clara de la eficacia de estas combinaciones. Dentro de la medicina tradicional china, las decocciones con *Ganoderma lucidum* suelen combinarse con raíz de astrágalo, no habiendo ensayos clínicos publicados que demuestren la superioridad de la combinación frente a la utilización solo del hongo<sup>(20)</sup>. Desde la oncología integrativa se está promoviendo la combinación de diferentes especies de hongos para potenciar la respuesta inmune (Stamets 7<sup>®</sup> o My Community de Fungi Perfecti<sup>®</sup>; Mico Onco de Hifas da Terra<sup>®</sup>). Los resultados positivos obtenidos derivan de estudios *in vitro* o *in vivo* en animales de experimentación, no de ensayos clínicos, por lo que la evidencia a día de hoy es escasa<sup>(27)</sup>.

#### - Factores predictivos de respuesta

Otro factor a tener en cuenta es la presencia o no de factores predictivos de respuesta al tratamiento con hongos. A este respecto, hay publicados varios estudios en cáncer gástrico y colorrectal con *Trametes versicolor*, que muestran que se asocian a un mayor porcentaje de respuesta al tratamiento con hongos los niveles bajos de IAP (*Immunosuppressive Aci-*

*dic Protein*)<sup>(28)</sup>, la ratio neutrofilos/linfocitos preoperatorio  $\geq 2$ <sup>(29)</sup>, la infiltración tumoral por células dendríticas<sup>(30)</sup> y la presencia del antígeno HLA-A2<sup>(31)</sup>. Otros factores predictivos moleculares positivos hallados fueron: CEA preoperatorio elevado o Mantoux < 19 mm en CCR<sup>(32)</sup>, expresión de la proteína ECA 39 en cáncer colorrectal (CCR)<sup>(33)</sup>, acumulación difusa de  $\beta$ -catenina nuclear en CCR<sup>(34)</sup>, incremento de células NK tras comenzar el tratamiento<sup>(35)</sup>, ratio pre / post-tratamiento de linfocitos CD4(+) IL-10(+)< 0,8<sup>(36)</sup> y activación *in vitro* de linfocitos por *Trametes versicolor*<sup>(37)</sup>.

## Metodología

### Sistema de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se limitó, basándonos en la experiencia de expertos en esta temática, a nueve especies de hongos (TABLA 1). La limitación de las especies estudiadas se debe a la enorme cantidad de especies de hongos con utilidad medicinal que hace poco factible la realización de una revisión generalizada<sup>(16, 38, 39)</sup>.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed y EMBASE, y en la Cochrane Library, desde su creación hasta 21/12/2016, utilizando las siguientes palabras clave: *Coriolus versicolor*, *Trametes versicolor*, PSP, PSK, Krestin, polysaccharide K, polisaccharopeptide K (Kureha), Yun zhi, turkey tail, Kawaratake; *Grifola frondosa*, hen of the woods, ram's head, Maitake, Hui Shu Hua; *Lentinula edodes*, Shiitake, Xiang gu, Active hexose correlated compound; *Ganoderma lucidum*, Reishi, Mannetake, Ling zhi; *Schizophyllum commune*, Schizophyllan, Sizofiran, Sonofilan, SPG; *Agaricus blazei*, *Agaricus subrufescens*;

*Agaricus subrufescens* Peck

*Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.

*Ganoderma lucidum* sensu auct. asiatic.

*Grifola frondosa* (Dicks.) Gray,

*Inonotus obliquus* (Fr.) Pilát

*Lentinula edodes* sensu Shimomura, Hasebe, Nakai-Fukumasa & Komathu

*Phellinus linteus* (Berk. & M.A. Curtis) Teng

*Schizophyllum commune* Fr.

*Trametes versicolor* (L.) Lloyd

TABLA 1. Especies de hongos buscadas en las bases de datos bibliográficas Pubmed y EMBASE.

*Cordyceps sinensis*, Jinshuibao, XinGanBao; *Inonotus obliquus*, Chaga, Befungin; *Phellinus linteus*; neoplasm, cancer. Algunas de las palabras claves se obtuvieron tras una búsqueda inicial (nombres en chino y japonés como Yun zhi, productos a base de hongos comercializados en otros países como Jinshuibao o Sonofilan®). Se utilizó un traductor informático (Babylon®) para traducir artículos en chino-mandarín, y japonés. Se valoró la evidencia científica y el grado de recomendación siguiendo las guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (40).

### Criterios de inclusión utilizados

Se incluyeron estudios clínicos en humanos (desde casos clínicos, estudios observacionales, y cuasi-experimentales a estudios experimentales), de los que al menos se pudiera tener acceso al resumen, que versaran sobre cáncer de pulmón no microcítico en los que se hubiesen utilizado preparados a base de hongos. Se excluyeron aquellos que incluían combinaciones con otros fitoterápicos (por ejemplo, la decocción *Ganoderma lucidum* con raíz de astrágalo). Los estudios debían analizar la eficacia de estos productos centrándose en: supervivencia, intervalo libre de progresión, toxicidad por quimioterapia o radioterapia, calidad de vida, o satisfacción con el producto. Se incluyeron todos los idiomas en la búsqueda.

### Artículos hallados

En la TABLA 2 se muestran, en función de la especie, el número de artículos hallados en Pubmed y Embase, así como el de los que cumplía los criterios de inclusión, que fueron un total de 38.

## Resultados

### *Agaricus subrufescens*

*Agaricus subrufescens* Peck (FIGURA 2), previamente denominado *Agaricus blazei* Murrill, o *Agaricus brasiliensis*, se utiliza de forma profusa en Japón como tratamiento inmunomodulador en pacientes con tumores urológicos en base a evidencia experimental. Este hongo, ha demostrado aumentar la actividad de las células NK en pacientes con tumores ginecológicos (cáncer de cérvix, ovario y endometrio) (41) y disminuir los efectos secundarios relacionados con la quimioterapia en tumores ginecológicos y leucemia (41,42). Estudios recientes han mostrado la utilidad de una especie relacionada, *Agaricus sylvaticus*, en la mejora de la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama o colorrectal (43, 44). La posología, variable según el tipo de preparado, suele consistir en 3-5,4 g/día de extracto de polisacáridos en 1-3 tomas (41).

En un estudio post-comercialización, Talcott *et al.* (45) enviaron un cuestionario sobre calidad de vida a 782 pacientes que habían comprado un producto (Sen sei Ro®) en el contexto de un proceso oncológico. De ellos 177 (un 23%) padecían cáncer de pulmón. Los autores concluyen que los pacientes refieren un incremento en el "bienestar físico y emocional" y la "fuerza" aunque no presentan mejoría en ninguno de los otros síntomas estudiados (nauseas/vómitos, dolor, fuerza muscular, pérdida de peso, apetito). Cabe destacar que solo el 33% de los pacientes contestaron el cuestionario y que no consta la posología (según el fabricante 1-3 sobres al día), el estadio tumoral, si se trata de un carcinoma microcítico de pulmón o no, ni el tratamiento con quimioterapia que estaban recibiendo.

Hongo	Nº artículos en Pubmed	Nº artículos en Embase	Nº artículos que cumplen criterios de inclusión
<i>Agaricus subrufescens</i>	64	136	1
<i>Cordyceps sinensis</i>	55	140	6
<i>Ganoderma lucidum</i>	266	493	5
<i>Grifola frondosa</i>	58	131	1
<i>Inonotus obliquus</i>	38	21	2
<i>Lentinula edodes / active hexose correlated compound</i>	100	155	5
<i>Phellinus linteus</i>	58	15	0
<i>Schizophyllum commune</i>	20	29	2
<i>Trametes versicolor</i>	647	89	16
Total	1.306	1.209	38

TABLA 2. Número de artículos hallados en la búsqueda relacionada con los nueve hongos, en Pubmed y Embase, y número de los que cumplía los criterios de inclusión.

### *Cordyceps sinensis*

Actualmente denominado *Ophiocordyceps sinensis* (Berk) G.H.Sung, J.M.Sung, Hywel-Jones et Spatafora, se trata de un hongo utilizado en China en patologías diversas: como adaptógeno en personas de edad avanzada y atletas, en el tratamiento o prevención de la insuficiencia renal, el tratamiento de EPOC, asma, cor pulmonale, disfunción sexual, infertilidad, diabetes mellitus, hepatopatías crónicas, antiviral (principalmente frente a hepatitis C), cáncer, etc. <sup>(46, 47)</sup> La dosis recomendada es de 2-3 gramos diarios de extracto del micelio. El hongo silvestre es de difícil recolección, por lo que en China se comercializa una cepa cultivada en forma de biomasa micelial y denominada Cs-4 con mayor concentración de nucleósidos que la cepa silvestre <sup>48</sup>. Por otro lado, algunos autores recomiendan una especie relacionada, *Cordyceps militaris*, al cual atribuyen un mayor contenido en nucleósidos <sup>(16)</sup>.

En la búsqueda realizada hallamos 5 estudios que cumplen los criterios de inclusión. Comprenden: un caso clínico; tres estudios de casos y controles, y un ensayo clínico aleatorizado.

En el caso clínico, un paciente con carcinoma epidermoide de pulmón estadio IV, tras haber rechazado recibir quimioterapia, recibió un tratamiento consistente en farmacopuntura (administración en puntos de acupuntura de destilados de *Panax ginseng*, *Cordyceps sinensis* y *Trichosanthes kirilowii*) asociada a *Panax ginseng* por vía oral. El paciente fue seguido durante 6 meses presentando una reducción inicial del tumor a los 2 meses y posterior estabilización del mismo <sup>(49)</sup>. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que el seguimiento del tumor fue limitado y que se han descritos casos de regresión tumoral espontánea en cáncer de pulmón sin tratamiento alguno <sup>(50)</sup>.

Hay dos estudios realizados por un mismo equipo que también tratan sobre pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzados (IIIB o IV) no susceptibles de tratamiento con radioterapia <sup>(51, 52)</sup>. En el ensayo clínico, Hao *et al.* <sup>(51)</sup> aleatorizaron 31 pacientes en estadio IV a recibir 3-4 ciclos de Cisplatino/Vinorelbina frente al mismo tratamiento asociado a un extracto de *Cordyceps sinensis*. La tasa de respuestas y la tasa de finalización del tratamiento convencional fue similar en los dos grupos. Sin embargo, según la escala de valoración funcional de Karnofsky (KPS) la capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias no se modificó en el grupo experimental, mientras que empeoró en el grupo control. Además, la severidad de efectos secundarios, aunque no su frecuencia,

fue menor en el grupo experimental <sup>(51)</sup>. En el otro estudio se evidenció una disminución de los efectos secundarios asociados a quimioterapia (vómitos, fiebre, infección) en los pacientes que recibieron *Cordyceps sinensis* <sup>(52)</sup>.

En los dos estudios restantes, no se pudo tener acceso al resumen en Pubmed o EMBASE, pero sí a un resumen de los mismos en un artículo de revisión <sup>(49)</sup>. No hay constancia del tipo de estudio de que se trata, aunque parecen ser de casos y controles. En el estudio de Chen *et al.* <sup>(53)</sup>, se demuestra una mayor tasa de finalización del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia y una menor afectación hematológica en el grupo que recibió el extracto de *Cordyceps sinensis*. En el estudio de Yan *et al.* <sup>(54)</sup>, se observó una disminución en los efectos secundarios de la quimioterapia, así como una respuesta parcial (no indica si utiliza los criterios RECIST) en un 46% de los casos.

### *Ganoderma lucidum*

Esta especie de hongo es la más conocida en Oriente y Occidente, y se utiliza de forma masiva en Asia para tratar diferentes patologías, debido a sus supuestas acciones beneficiosas: adaptógena, antiinflamatoria, antihistamínica, antihipertensiva, antiviral, hepatoprotectora, inmunomoduladora, sedante, hipolipemiente, antineoplásica, etc. <sup>(16)</sup>. Desde el punto de vista oncológico, este hongo ha mostrado en estudios *in vitro* e *in vivo* actividad antitumoral frente a diferentes líneas celulares tumorales: sarcoma s-180, cáncer de mama inflamatorio, cáncer de próstata, colorrectal, hepatocarcinoma, de vejiga, osteosarcoma, mieloma/linfoma, cáncer de pulmón de Lewis, de células de Ehrlich, etc. <sup>(55)</sup> La posología recomendada es variable: 3 g/día de esporas, 5,4 g/día de un extracto del cuerpo fructífero (Ganopoly<sup>®</sup>, 25% de polisacáridos) <sup>(19)</sup>, 1-3 g/día en el caso de productos de doble extracción (mezcla de extracto rico en polisacáridos y de extracto hidroalcohólico rico en triterpenos) o 0,5-1 g/día para productos a base de aceite de esporas <sup>(19)</sup>.

Un metanálisis de ensayos clínicos de la Cochrane Library centrado en la utilidad de este hongo en cáncer, analizó diversas variables como: supervivencia, tasa de respuesta, respuesta inmunológica, calidad de vida, y efectos adversos <sup>(56)</sup>. El metanálisis incluyó 3 ensayos de cáncer de pulmón no microcítico en estadio II-IV; uno de cáncer colorrectal tras cirugía y otro de múltiples tumores. Aunque no encontraron estudios que analizaran la supervivencia a 1, 3 o 5 años de estos pacientes, los autores comprobaron un ligero aumento en la tasa de respuesta cuando diferentes

preparados de *G. lucidum* eran usados como coadyuvantes de la quimioterapia en cáncer de pulmón estadio III-IV (RR 1,50; IC del 95% de 0,90- 2,51;  $p = 0,12$ ), no habiendo observado estos resultados cuando se utilizó *Ganoderma lucidum* en monoterapia. También observaron un aumento en la respuesta inmune (aumento del recuento leucocitario, y de algunos subtipos de linfocitos), y una clara mejoría en la calidad de vida de los pacientes que ingirieron estos extractos <sup>(56)</sup>.

En otros estudios se ensayaron combinaciones de *G. lucidum* con otras plantas usadas en la medicina tradicional china, como la decocción Kangliuzengxiao o la decocción Feiyanning). En un ensayo clínico con estos preparados en cáncer de pulmón no microcítico inoperable estadio III y IV asociados a quimioterapia, se consiguió una mayor supervivencia del grupo tratado frente al control (16 y 12 meses, respectivamente,  $p = 0,165$ , sobre todo en estadio III), y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes del grupo experimental <sup>(57)</sup>. En este estudio se incluyeron criterios nosológicos propios de la medicina tradicional china: todos los pacientes tenían insuficiencia de Yin y del Qi <sup>(57)</sup>.

### *Grifola frondosa*

Este hongo, también conocido como Maitake (FIGURA 3), es prescrito con asiduidad en Japón para el tratamiento de diversos tumores. Otras indicaciones menos frecuentes son: diabetes mellitus, dislipemia, hepatitis, síndrome de ovario poliquístico, etc. <sup>(16)</sup>. Parece demostrada su actividad *in vitro* e *in vivo* frente a diferentes líneas celulares tumorales (cáncer de mama, vejiga, melanoma, y fibrosarcoma) <sup>(58)</sup>. El Dr. Hiraoki Nanba, en los años 80 y 90, preparó dos extractos ricos en polisacáridos a partir de este hongo: Maitake D-fraction<sup>®</sup> y Maitake MD-fraction<sup>®</sup>, siendo este último más concentrado. La pauta utilizada para MD-fraction fue de 35-150 mg/día, combinado con 4-6 g/día de polvo de *Grifola frondosa*, ambos por vía oral <sup>(58-60)</sup>. En Occidente, donde no se comercializan los preparados D-fraction<sup>®</sup> o MD-fraction<sup>®</sup>, los laboratorios recomiendan diferentes posologías: Fungi perfecti Maitake<sup>®</sup> 2 g/día, Organika Maitake<sup>®</sup> 1,6 g/día, Mico-Mai Hifas da Terra<sup>®</sup> 4 g/día, Fungiology Maitake<sup>®</sup> 1,8 g/día.

La única evidencia científica hallada en las bases bibliográficas analizadas corresponde a un estudio cuasi-experimental publicado por el Dr. Nanba <sup>(60)</sup>. En ella 36 pacientes con diferentes tipos de tumores (cáncer de mama, pulmón y hepatocarcinoma) en estadios III-IV, que habían cesado el tratamiento con quimioterapia por toxi-



FIGURA 3. *Grifola frondosa*. Foto: Patrick Harvey (licencia CC).

cidad, recibieron el tratamiento combinado (MD-fraction y polvo de *G. frondosa*). Según el estudio citado un 63,8% de los casos presentaron una respuesta positiva al tratamiento: disminución o estabilidad tumoral, aumento de la inmunidad (TCD4+ en sangre, niveles de IL-2) y mejoría de la calidad de vida. Como se puede observar los criterios de respuesta al tratamiento son muy vagos y demasiado amplios (debiera haberse subdividido en respuesta inmunológica, calidad de vida, respuesta radiológica, etc.), y al no haber publicado todos los datos no podemos analizar con rigor el estudio.

### *Inonotus obliquus*

En contraste con el resto de hongos estudiados, *Inonotus obliquus* (denominado popularmente chaga o nariz de carbón) es una especie originaria de los bosques de Europa del Este y Rusia, habiéndose utilizado profusamente como medicinal en dicha área. A partir de los años 50 del siglo XX se utilizó un extracto hidroalcohólico (Befungin<sup>®</sup>), como antineoplásico en tumores inoperables/irreseca- bles, en trastornos gastrointestinales diversos (gastritis, ulcera gastrointestinal), y en psoriasis. El hongo crece principalmente sobre el abedul blanco (*Betula alba* L.) y normalmente se recolectan los especímenes más jóvenes. Entre sus constituyentes, cabe destacar el ácido betulínico y los polisacáridos. <sup>(15)</sup>. Ha demostrado actividad *in vitro* frente a diversas líneas celulares tumorales: melanoma, tumores neuroectodérmicos (sarcoma de Ewing, meduloblastoma, neuroblastoma), tumores cerebrales, leucemia, cáncer de ovario, y cáncer de cabeza y cuello <sup>(16)</sup>. Desde el punto de vista clínico, todos los estudios se han realizado



con extractos acuosos o alcohólicos a dosis de 2-5 g/día. En un estudio de los años 50, se mostró efectivo como tratamiento sintomático en pacientes con tumores de endometrio, cérvix y mama, disminuyendo el dolor asociado, la tasa de hemorragia y en algunos casos el tamaño tumoral <sup>(15)</sup>. Hay que recalcar que algunos autores aconsejan asociar los dos tipos de preparados, y que la duración del tratamiento oscila entre los 3 meses y un año <sup>(16)</sup>.

La única referencia hallada en las bases de datos consultadas es un artículo de revisión de 1971, donde informa de su utilización en diversos tipos de tumores: cáncer de labio, parótida, pulmón, linfoma de Hodgkin, estómago, carcinoma colorrectal, tumores genitales, y tumores cutáneos. En concreto de su indicación en cáncer de pulmón, sólo consta una serie de casos clínicos (16 pacientes) en la que se administró en forma de aerosol, y otro estudio en forma de infusión <sup>(61)</sup>. Por tanto, la evidencia sobre su uso en cáncer de pulmón es escasa.

### *Lentinula edodes*

Denominado *Shiitake* (FIGURA 4) en Japón, es un hongo extensamente utilizado en Oriente tanto con fines alimenticios como medicinales desde hace casi 2000 años <sup>(16)</sup>. Podemos distinguir tres extractos del mismo:

- LEM (*Lentinula edodes micelium extract*), es un extracto obtenido a partir de micelio, rico en polisacáridos (hasta un 40%) que también contiene glicoproteínas, lignanos, ergosterol, etc. Se administra a razón de 1,8-6 g/día vía oral <sup>(16)</sup>. En Japón tiene la calificación de complemento alimenticio <sup>(16)</sup>.
- Lentinano, es un polisacárido de tipo  $\beta$ -D-glucano alto peso molecular (500 KD) producido a partir del micelio o de los cuerpos fructíferos del hongo. Las principales indicaciones del lentinano son: coadyuvante de quimioterapia en cáncer, hipolipemiente, antiviral (hepatitis B, VIH), y coadyuvante de antibacterianos y antifúngicos <sup>(16)</sup>. Desde el punto de vista oncológico, ha demostrado, asociado a quimioterapia, aumentar la supervivencia en cáncer gástrico recurrente/irreseccable y cáncer de próstata, así como disminuir los efectos adversos de la quimioterapia y mejorar la calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal, hepatocarcinoma, cáncer de esófago, de mama y de próstata <sup>(71)</sup>. Suele administrarse de forma intravenosa <sup>(16)</sup> en dosis variables, de 2 mg/semana a 2 mg cada 2-3 semanas, mientras dure el tratamiento con quimioterapia <sup>(62)</sup>. No está demostrada la acción antitumoral por vía oral.

- AHCC (*Active Hexose Correlated Compound*), es un extracto obtenido a partir de micelio sometido a un proceso enzimático de forma que en él predominan oligosacáridos de tipo  $\alpha$ -glucano, parcialmente acetilado, frente a polisacáridos de tipo  $\beta$ -glucanos <sup>(16)</sup>. Se administra a dosis de 3-9 gramos diarios vía oral <sup>(63)</sup>.

En la búsqueda bibliográfica se halló un metanálisis sobre el uso de lentinano en carcinoma no microcítico de pulmón <sup>(64)</sup>. El metanálisis incluyó 12 ensayos clínicos (a los que no hemos tenido acceso) de pacientes en estadio IIIb/IV sometidos a quimioterapia asociada o no a lentinano por vía iv. Los autores hallaron que, en el grupo experimental, la tasa de respuestas objetivas (respuestas parciales y completas) aumentó de forma significativa (RR 1,31 IC 95%: 1,14–1,52) sobre todo en el subgrupo de pacientes que recibieron los esquemas: cisplatino/gemcitabina, o cisplatino/paclitaxel (frente a cisplatino/vinorelbina). También hallaron una disminución de la incidencia de toxicidad gastrointestinal grado 3-4 (RR = 0,54 IC 95%: 0,43–0,68) y neutropenia grado 3-4 (RR = 0,65 IC 95%: 0,51–0,70) en el grupo que recibió lentinano <sup>(64)</sup>. En el metanálisis no se



FIGURA 4. *Lentinula edodes*. Foto: Frankenstoen (licencia CC).

incluyó la supervivencia global, suponemos que no constaba en los estudios citados <sup>(64)</sup>. Apenas se hallaron estudios con el extracto LEM o AHCC en cáncer de pulmón, y los encontrados mezclaban diferentes tipos de tumores y tenían un tamaño muestral reducido. La mayoría trataban sobre mejora en calidad de vida y disminución de efectos adversos asociados a otros tratamientos, no habiendo encontrado estudios que analicen supervivencia o tasa de respuestas <sup>(65-67)</sup>.

### *Phellinus linteus*

*Phellinus linteus* (también denominado mesima) ha sido utilizado tradicionalmente como adaptógeno y terapia anti-vejecimiento en el mundo asiático, concretamente en China, Corea del Sur y Japón. Aparte de las indicaciones citadas, se prescribe para tratamiento del cáncer, artritis reumatoide, procesos alérgicos e infertilidad <sup>(16)</sup>. La efectividad en cáncer ha sido demostrada experimentalmente en diversas líneas celulares (cáncer de mama, pulmón, vejiga, hepatocarcinoma, próstata, cabeza y cuello, melanoma, y neuroblastoma) <sup>(68)</sup>. Desde el punto de vista clínico se han descrito 3 casos de respuestas tumorales parciales o completas, dos casos de hepatocarcinomas y uno de cáncer de próstata. No se halló ninguna experiencia clínica en cáncer de pulmón.

### *Schizophyllum commune*

Aunque tradicionalmente utilizada para el tratamiento de la leucorrea, actualmente se usa en el tratamiento de diversos tipos de cáncer y en el síndrome de fatiga crónica <sup>(15)</sup>. El esquizofilano, un polisacárido de tipo  $\beta$ -D-glucano, ha mostrado efectividad antitumoral frente a diferentes líneas celulares: sarcoma s-180, células de Ehrlich, y células de Lewis. También ha demostrado experimentalmente proteger a las células de la médula ósea frente al daño por quimioterapia o radiación. Clínicamente ha demostrado aumentar la supervivencia en un ensayo clínico en cáncer gástrico resecable, y en cáncer de cérvix estadio II asociado a quimio-radioterapia <sup>(15)</sup>. La posología descrita en la literatura para el esquizofilano es de 40 mg/semana por vía intramuscular. <sup>(15, 81)</sup>

El único estudio hallado describe la utilización del esquizofilano (a dosis de 40 mg /semana por vía intramuscular) en carcinoma no microcítico de pulmón y analiza la respuesta inmunológica. Se trata de un estudio cuasi-experimental de 13 pacientes en diferentes estadios (principalmente III y IV), algunos de los cuales se sometieron a cirugía mientras que otros sólo a quimioterapia o radioterapia. El único



FIGURA 5. *Schizophyllum commune*. Foto: Hagen Graebner (licencia CC).

hallazgo es un aumento de la actividad de las células NK en los pacientes con cáncer de pulmón tratados con este preparado. El estudio demuestra, además, que esta actividad está disminuida en estos pacientes con cáncer frente a sujetos sanos <sup>(69)</sup>.

### *Trametes versicolor*

Este hongo, también denominado *Yun zhi* en China, es una de las especies de hongos más estudiadas experimental y clínicamente. Se han estudiado dos preparados a base de polisacáridos, PSK y PSP, y extracto seco <sup>(15)</sup>. El polisacárido K (PSK), comercializado como Krestin<sup>®</sup>, es un glucano de elevado peso molecular. Un metanálisis reciente ha demostrado un aumento de la supervivencia global asociándolo a quimioterapia en diferentes tumores: cáncer gástrico, cáncer colorrectal, y cáncer de mama (sobre todo HLA B40 positivo) <sup>(70)</sup>, pero no en carcinoma nasofaríngeo y cáncer de esófago <sup>(70)</sup>. Los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento fueron aquellos en estadios II-III tras cirugía asociado a quimioterapia <sup>(70)</sup>. También ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix y endometrio, carcinoma microcítico de pulmón, y carcinoma de vejiga, aunque con menor grado de evidencia científica <sup>(15)</sup>. Además, hay que destacar que en el metanálisis citado, principalmente había estudios sobre PSK, sólo uno con PSP, y no se mencionan otros tipos de prescripción <sup>(70)</sup>. PSP es un preparado de origen chino rico en polisacáridos (90%), que ha demostrado su eficacia disminuyendo los efectos secundarios asociados a quimioterapia en cáncer de estómago, cáncer de mama y cáncer de pulmón <sup>(15)</sup>. También ha demostrado aumentar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en cáncer de esófago en un estudio. El extracto seco de *Trametes versicolor* es el más utilizado en Occidente y apenas hay ensayos clínicos

realizados con el mismo <sup>(15)</sup>. Estos preparados también se emplean como antivirales (hepatitis crónica, HIV, virus del herpes simple) y en síndrome de fatiga crónica.

La posología más utilizada en cáncer es, por vía oral, de 1 a 3,6 g/día de PSK o PSP (más frecuentemente 3 g/día), y de 5 g/día de extracto seco de *Trametes versicolor* (a este respecto se han descrito dosis de hasta 9 g/día de este extracto sin apenas efectos secundarios) <sup>(15, 71)</sup>.

En la búsqueda bibliográfica realizada hallamos 16 estudios. Un metanálisis concluye que la administración de PSK o PSP tras cirugía o radioterapia radical por carcinoma no microcítico de pulmón, sobre todo en estadios I-III, aumenta la supervivencia global. Además, subraya el efecto inmunoestimulante y la disminución de síntomas asociados al cáncer tras la ingesta de PSK o PSP <sup>(72)</sup>.

En el estudio de Hayakawa *et al.* <sup>(73)</sup>, que analizó pacientes en estadio I-III sometidos a radioterapia radical, se observó que la supervivencia a 5 años de pacientes en estadio I y II fue significativamente superior en el grupo que recibió PSK tras radioterapia radical (86% y 39% frente a 32% y 16%,  $p = 0,005$ ). Hecho que también se observó en los pacientes en estadio III (22% frente a 5% de supervivencia a 5 años,  $p = 0,004$ ). Otro dato importante es que los supervivientes a largo plazo padecían casi exclusivamente carcinomas epidermoides, y que los pacientes con ECOG PS 2-3 y aquellos con tumores menores de 5 cm de diámetro no se beneficiaron de un aumento de la supervivencia en el grupo experimental. Los autores concluyen que el preparado PSK debe utilizarse sólo en casos que presenten respuesta al menos parcial tras el tratamiento con radioterapia.

Otro estudio importante es el de Ikeda *et al.* <sup>(74)</sup>. En dicho estudio pacientes con estadio I-IV se aleatorizaron a 3 tratamientos diferentes tras cirugía con intención radical: quimioterapia, quimioterapia y OK-432, y quimioterapia y PSK (3 g/día durante 2 años) <sup>(74)</sup>. Este último grupo fue el que obtuvo diferencias estadísticamente significativas en supervivencia con respecto a quimioterapia (supervivencia a 4 años 55,9% frente a 34,7%;  $p < 0,01$ ), tanto en estadio I como en estadio III. No así en estadio II (por escasez de casos), ni en estadio IV (por lo avanzado de la enfermedad) <sup>(74)</sup>.

**Discusión**

En primer lugar, es necesario analizar aquellos factores que han podido actuar como sesgo de selección en la revisión realizada. Desde el punto de vista metodológico el no haber podido indagar en determinadas bases de datos de países asiáticos como la *Chinese Biomedical Base* o en

determinadas revistas de medicina complementaria asiáticas, así como no haber tenido acceso a algunos artículos en japonés o chino, por su antigüedad, ha podido excluir estudios que corroborasen o contradijesen los hallazgos descritos.

A estos problemas metodológicos se suman características propias de los artículos hallados que hacen difícil su aplicación en la práctica diaria. La antigüedad de los estudios (en muchos casos superior a dos décadas); la no utilización de criterios de respuesta clínica objetivos (por ejemplo, los criterios RECIST) <sup>(75)</sup>; la utilización de esquemas de quimioterapia en desuso y la falta de análisis por subgrupos (por la ausencia de estudios específicos en estadios iniciales), dificulta la aplicabilidad de las recomendaciones realizadas.

En este mismo sentido y por razones de claridad se excluyeron del análisis los preparados que combinaban preparados de hongos con otras drogas vegetales, algo frecuente en la Medicina Tradicional China (MTC) <sup>(57)</sup>. Otra razón para esta exclusión es la difícil extrapolación de la nosología de la MTC a la de la medicina occidental. A pesar de ello, hay que ser consciente que la MTC puede encerrar información importante acumulada durante siglos sobre drogas vegetales con actividad antitumoral o por lo menos paliativa, algo que ya están investigando algunos autores <sup>(76)</sup>.

En la TABLA 3 se muestra el grado de recomendación para el uso de cada especie estudiada.

Hongo	Cáncer de pulmón en estadios iniciales (I-II)	Cáncer de pulmón en estadios avanzados (III-IV)
<i>Agaricus subrufescens</i>	#	D
<i>Cordyceps sinensis</i>	#	D
<i>Ganoderma lucidum</i>	Estadio I: # Estadio II: B	B
<i>Grifola frondosa</i>	#	D
<i>Inonotus obliquus</i>	#	D
<i>Lentinula edodes</i>	#	B/D
<i>Phellinus linteus</i>	#	#
<i>Schizophyllum commune</i>	#	D
<i>Trametes versicolor</i>	B	A/B

TABLA 3. Grado de recomendación según las guías NICE <sup>(40)</sup>. #: No hay evidencia científica ni recomendación sobre esta especie.

Dentro de las especies estudiadas, la que mayor nivel de evidencia aporta (NICE 1+) es *Trametes versicolor* en los estadios iniciales, tras tratamiento con cirugía o radioterapia radical (concretamente 3 estudios que incluyen pacientes en estadio I-II) <sup>(73, 74, 77)</sup>. También hay que considerar que uno de los estudios analizados versaba sobre tratamiento adyuvante tras radioterapia (nuestra intención es su aplicación tras cirugía radical) <sup>(73)</sup>, y el otro asociaba el hongo a quimioterapia lo que en nuestro medio es poco frecuente en estadio I (sólo en algunos casos de estadio Ib) <sup>(6, 7, 74)</sup>. Otro punto a tener en cuenta es que los estudios analizados tratan grupos diferentes. En el estudio de Hayakawa *et al.* <sup>(73)</sup> no se asocia quimioterapia adyuvante, a diferencia del de Ikeda *et al.* <sup>(74)</sup>. Finalmente, podría resultar incorrecto extrapolar conclusiones de un estudio realizado con métodos diagnósticos y procedimientos terapéuticos de hace tres décadas (por ejemplo, la escasa utilización de dobles de platino en el estudio de Ikeda *et al.*) <sup>(74)</sup>. Por todo ello, el grado de recomendación para la indicación citada es B.

En estadios más avanzados (III-IV) la revisión sistemática de Fritz *et al.* <sup>(72)</sup>, aporta un nivel de evidencia 1+, y el grado de recomendación para el uso de *Trametes versicolor* en esta indicación junto con quimioterapia es A/B. A este respecto, las dudas en cuanto a extrapolar datos de un tipo de preparado diferente, y de estudios realizados hace al menos dos décadas siguen vigentes. También hay que recalcar que, aunque la supervivencia aumente en todos los estadios, es en el estadio III tratado con cirugía o quimioradioterapia radical donde se ve más claramente el efecto de este hongo. El aumento de la calidad de vida y la inmunestimulación parece afectar a todos los estadios.

No hay evidencia suficiente para recomendar *Ganoderma lucidum* en estadio I tras tratamiento radical por la ausencia de este grupo de pacientes entre los estudios realizados <sup>(56)</sup>. El nivel de evidencia en estadio II asociado a quimioterapia es de 1+, con un grado de recomendación B <sup>(56, 78)</sup>. El mismo nivel de evidencia 1+ y grado de recomendación B se aplicaría a estadios avanzados (III-IV) <sup>(56, 79)</sup>. Hay que precisar que los estudios hallados no analizaron la supervivencia global o libre de progresión, sino la tasa de respuestas, la inmunestimulación, y la calidad de vida <sup>(56)</sup>. Además, el aumento de la tasa de respuestas no fue estadísticamente significativo al haber un estudio negativo en el que sólo se aplicó el preparado sin quimioterapia <sup>(56)</sup>.

No hay evidencia para la utilización del resto de especies de hongos en estadios iniciales de cáncer de pulmón.

En cuanto a su aplicación en estadios avanzados, el lentinano (*Lentinula edodes*) administrado en forma intravenosa y asociado a quimioterapia, acumula un nivel de evidencia de 1- (basado en un metanálisis poco selectivo y detallado en la metodología, y en ensayos clínicos inaccesibles) <sup>(64)</sup>. Si lo que describe el metanálisis hubiera podido ser comprobado (aumento de la tasa de respuestas objetivas, y disminución de la toxicidad gastrointestinal y hematológica), el grado de recomendación sería B; sin embargo, como no es el caso, lo hemos calificado como D <sup>(64)</sup>.

El nivel de evidencia para el uso de *Grifola frondosa* es todavía menor: 2+/2-; y el grado de recomendación para su uso asociado o no a quimioterapia es D. El grado de recomendación para *Cordyceps sinensis*, *Inonotus obliquus*, *Schizophyllum Commune*, y *Agaricus subrufescens* es D. Los datos disponibles en la actualidad no permiten realizar recomendación alguna para *Phellinus linteus*.

## Conclusiones

De lo expuesto hasta el momento podemos concluir las siguientes recomendaciones sobre la especie a prescribir como tratamiento adyuvante en estadios iniciales o avanzados de carcinoma no microcítico de pulmón:

1. *Trametes versicolor* podría tener utilidad en estadios iniciales de carcinoma no microcítico de pulmón como tratamiento adyuvante tras cirugía o radioterapia radical. Es la que más ensayos clínicos tiene publicados <sup>(72)</sup>, ha mostrado su eficacia en otros tumores <sup>(70)</sup> y ha demostrado aumentar la supervivencia global en estadios I-III <sup>(72)</sup>.
2. *Ganoderma lucidum* podría ser útil en estadios II-IV, asociado a quimioterapia <sup>(56)</sup>.
3. El lentinano, en administración intravenosa, podría utilizarse, asociado a quimioterapia, en estadios III-IV <sup>(64)</sup>.
4. *Grifola frondosa* (concretamente el preparado Maitake MD-fraction<sup>®</sup>) podría ser útil en estadios III-IV, asociado o no a quimioterapia.
5. Podrían usarse como coadyuvantes, mitigando síntomas o síndromes asociados al cáncer o a su tratamiento: *Cordyceps sinensis* en astenia, prevención de nefrotoxicidad, pacientes con EPOC/ASMA/Cor pulmonale <sup>(47)</sup>; *Hericium erinaceus* en prevención o tratamiento de neuropatías por quimioterapia, toxicidad gastrointestinal, y ansiedad, etc. <sup>(16)</sup>.
6. No podemos realizar ninguna recomendación sobre la utilización de preparados de hongos en combinación con



otros productos de fitoterapia, como la raíz de astrá-galo, al salirse del objetivo de este estudio, aunque algún estudio apunte a su utilidad en el contexto de un tratamiento personalizado de Medicina Tradicional China <sup>(57)</sup>.

- En estadios más avanzados (III-IV), las drogas con mayor evidencia de actividad tanto antitumoral como paliativa son: *Trametes versicolor* y *Ganoderma lucidum*. Con menor grado de evidencia le siguen *Letinula edodes* y *Grifola frondosa*.

### Referencias bibliográficas

- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid: SEOM; 2016. Las cifras del cáncer en España 2016; 24 páginas. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESP\\_2016.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf).
- Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Ertorky M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11: 89-96.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 706-14.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1453-1461.
- Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 35-42.
- Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 2; (3): CD011430.
- Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodó L, Rodríguez Suárez PM, et al. Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52 (7): 378-88.
- Paleiron N, Bylicki O, André M, Rivière E, Grassin F, Robinet G, et al. Targeted therapy for localized non-small-cell lung cancer: a review. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 4099-104.
- Pompili C. Quality of life after lung resection for lung cancer. *J Thorac Dis*. 2015; 7 (Suppl 2): S138-44.
- Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, Kulkarni S, Ung Y, Ellis PM. Postoperative Adjuvant Systemic Therapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2016 Jul 12. pii: S1525-7304 (16) 30181-4.
- Dempke WC, Fenchel K. Pembrolizumab as first-line treatment for non-small cell lung cancer-a game changer? *Transl Lung Cancer Res*. 2016; 5 (5): 538-542.
- Maehara Y, Tsujitani S, Saeki H, Oki E, Yoshinaga K, Emi Y, et al. Biological mechanism and clinical effect of protein-bound polysaccharide K (krestin®): review of development and future perspectives. *Surg Today*. 2012; 42 (1): 8-28.
- Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DM, Chan GC. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 5;4:CD007731.
- Hobbs C. History of use, Western. En: Hobbs C. *Medicinal mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing, & Culture* (Herbs and Health Series). Canada: Botanica Press; 2002.
- Hobbs C. *Medicinal mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing, & Culture* (Herbs and Health Series). Canada: Botanica Press; 2002.
- Powell M. *Medicinal mushrooms: a clinical guide* 2nd Edition. UK: Mycology Press; 2014.
- Guggenheim AG, Wright KM, Zwickey HL. Immune modulation from five major mushrooms: application to integrative oncology. *Integr Med (Encinitas)*. 2014; 13 (1): 32-44.
- Brown GD, Gordon S. Fungal beta-glucans and mammalian immunity. *Immunity*. 2003; 19 (3): 311-5.
- Wu GS, Guo JJ, Bao JL, Li XW, Chen XP, Lu JJ, et al. Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* - a review. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013; 22 (8): 981-92.
- Xu ZY, Jin CJ, Zhou CC, Wang ZQ, Zhou WD, Deng HB, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with Chinese herbal medicine by stages combined with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011; 137 (7): 1117-22.
- Fungi Perfecti [Internet]. Disponible en: <http://www.fungi.com/host-defense.html>.
- Hifas da Terra [Internet]. Disponible en: <https://www.hifasda-terra.com/>.
- Eliza WL, Fai CK, Chung LP. Efficacy of Yun Zhi (*Coriolus versicolor*) on survival in cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012 Jan;6(1):78-87.
- Degen M, Alexander B, Choudhury M, Eshghi M, Konno S. Alternative therapeutic approach to renal-cell carcinoma: induction of apoptosis with combination of vitamin K<sub>3</sub> and D-fraction. *J Endourol*. 2013 Dec;27(12):1499-503.
- Konno S. Synergistic potentiation of D-fraction with vitamin C as possible alternative approach for cancer therapy. *Int J Gen Med*. 2009 Jul 30; 2: 91-108.
- Zhang M, Huang J, Xie X, Holman CD. Dietary intakes of mushrooms and green tea combine to reduce the risk of breast cancer in Chinese women. *Int J Cancer*. 2009 Mar 15;124(6):1404-8.
- Stamets P. Potentiation of Cell-Mediated Host Defense Using Fruitbodies and Mycelia of Medicinal Mushrooms. *Int J Med Mushcr*. 2003; 5:179-191. [Abstract]
- Sakamoto J, Koike A, Saji S, Teramukai S, Ohashi Y, Nakazato H. Preoperative serum immunosuppressive acidic protein (IAP) test for the prognosis of gastric cancer: a statistical study of the thres-

hold level and evaluation of the effect of the biological response modifier PSK. *Surg Today*. 1992; 22:530-6. [Abstract]

29. Toge T, Yamaguchi Y. Protein-bound polysaccharide increases survival in resected gastric cancer cases stratified with a preoperative granulocyte and lymphocyte count. *Oncol Rep*. 2000;75:1157-61. [Abstract]

30. Tsujitani S, Kakeji Y, Orita H, Watanabe A, Kohnoe S, Baba H. Postoperative adjuvant immunochemotherapy and infiltration of dendritic cells for patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Res*. 1992; 12: 645-8.

31. Ogoshi K, Tajima T, Mitomi T, Makuuchi, Tsuji K. HLA-A2 antigen status predicts metastasis and response to immunotherapy in gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 1997;45:53-9. [Abstract]

32. Takahashi Y, Mai M, Nakazato H. Preoperative CEA and PPD values as prognostic factors for immunochemotherapy using PSK and 5-FU. *Anticancer Res*. 2005;25:1377-84. [Abstract]

33. Yoshikawa R, Yanagi H, Shen CH, Fujiwara Y, Noda M, Yagyu T. ECA39 is a novel distant metastasis-related biomarker in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5884-9. [Abstract]

34. Yamashita K, Ougolkov AV, Nakazato H, Ito K, Ohashi Y, Kitakata H. Adjuvant immunochemotherapy with proteinbound polysaccharide K for colon cancer in relation to oncogenic b-catenin activation. *Dis Colon Rectum*. 2007;50: 1169-81. [Abstract]

35. Ohwada S, Ogawa T, Makita F, Tanahashi Y, Ohya T, Tomizawa N. Beneficial effects of protein-bound polysaccharide K plus tegafur/uracil in patients with stage II or III colorectal cancer: analysis of immunological parameters. *Oncol Rep*. 2006;15:861-8. [Abstract]

36. Yoshino S, Hazama S, Shimizu R, Fukuda S, Kudoh A, Mizuta E, et al. Usefulness in predicting parameters for the selection of responders who received immunochemotherapy with PSK in patients with colorectal cancer. *Jpn J Cancer Chemother*. 2005;32:1568-70. [Abstract]

37. Sugimachi K, Maehara Y, Kusumoto T, Okamura T, Korenaga D, Kohnoe S. In vitro reactivity to a protein-bound polysaccharide PSK of peripheral blood lymphocytes from patients with gastrointestinal cancer. *Anticancer Res*. 1995;15:2175-80. [Abstract]

38. Patel S, Goyal A. Recent developments in mushrooms as anticancer therapeutics: a review. *3 Biotech*. 2012 Mar;2(1):1-15.

39. Hobbs C. Medicinal mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing, & Culture (Herbs and Health Series). Canada. Botanica Press; 2002.

40. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual 2012. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/introduction>.

41. Ahn WS, Kim DJ, Chae GT, Lee JM, Bae SM, Sin JI, et al. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murrill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Jul-Aug;14(4):589-94.

42. Tain X., Lun Z, Ito H. Clinical Observation on Treatment of Acute Non Lymphocytic Leukemia with *Agaricus Blazei* Murrill. *J. Lanzhou Med Coll*. 1994; 20:pp 169-71.

43. Valadares F, Garbi Novaes MR, Cañete R. Effect of *Agaricus sylvaticus* supplementation on nutritional status and adverse events of chemotherapy of breast cancer: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Indian J Pharmacol*. 2013 May-Jun;45(3):217-22.

44. Costa Fortes R, Lacorte Recôva V, Lima Melo A, Carvalho Garbi Novaes MR. Life quality of postsurgical patients with colorectal cancer after supplemented diet with *agaricus sylvaticus* fungus. *Nutr Hosp*. 2010 Jul-Aug;25(4):586-96.

45. Talcott JA, Clark JA, Lee IP. Measuring perceived effects of drinking an extract of basidiomycetes *Agaricus blazei* Murrill: a survey of Japanese consumers with cancer. *BMC Complement Altern Med*. 2007 Oct 29;7:32.

46. Zhu JS, Halpern GM, Jones K. The scientific rediscovery of a precious ancient Chinese herbal regimen: *Cordyceps sinensis*: part II. *J Altern Complement Med*. 1998 Winter;4(4):429-57.

47. Ng TB, Wang HX. Pharmacological actions of *Cordyceps*, a prized folk medicine. *J Pharm Pharmacol*. 2005 Dec;57(12):1509-19.

48. Li SP, Li P, Ji H, Zhang P, Dong TT, Tsim KW. The contents and their change of nucleosides from natural *Cordyceps sinensis* and cultured *Cordyceps mycelia*. *Yao Xue Xue Bao*. 2001; 36: 436-439. [Abstract]

49. Lee DH, Seong S, Kim SS, Han JB. A Case of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Korean Medicine Therapy Alone. *Case Rep Oncol*. 2013 Nov 15;6(3):574-8.

50. Park YH, Park BM, Park SY, Choi JW, Kim SY, Kim JO, et al. Spontaneous regression in advanced squamous cell lung carcinoma. *J Thorac Dis*. 2016 Mar;8(3):E235-9.

51. Hao L, Wang Q, Kobayashi M, Tamesada M, Wang HJ. Effectiveness of *Cordyceps Sinensis* alone or in combination with chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Biotherapy*. 2008; 22 (5): 345-349.

52. Hao L, Wang Q, Wang B, Wang HJ. Clinical observation of cordyceps combined with NP regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Dalian Medical University*. 2007; 29 (6): 563-565.

53. Cheng JH, Guo XM, Wang X. Analysis of therapeutic effects of Jinshuibao capsule in adjuvant treatment of 20 patients with terminal stage of lung cancer. *J Administration Traditional Chinese Med*. 1995; 5 (suppl): 34-35.

54. Yan RJ, Li YZ, Su RX. Observation of efficacy of XinGan-Bao capsule and other *Cordyceps mycelia* preparations as a main therapy on treating 50 patients with lung cancer. *Chinese J Hospital Therapeutics*. 1992; 12: 61-63.

55. Rupeshkumar M, Chettri U, Jaikumar S, Rathi Bai M, Paarakh PM. *Ganoderma lucidum*: A Review with Special Emphasis on the Treatment of Various Cancer. *App Pharm*. 2016, 8 (4): 228-232.

56. Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DM, Chan GC. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 5;4:CD007731.
57. Xu Z.Y, Jin C.J, Zhou C.C, Wang Z.Q, Zhou W.D, Deng H.B, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with Chinese herbal medicine by stages combined with chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2011; 137 (7): 1117-1122.
58. Mayell M. Maitake extracts and their therapeutic potential. *Altern Med Rev*. 2001; 6 (1): 48-60.
59. Deng G, Lin H, Seidman A, Fournier M, D'Andrea G, Wesa K, et al. A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Sep;135(9):1215-21.
60. Kodama N, Komuta K, Nanba H. Can maitake MD-fraction aid cancer patients? *Altern Med Rev*. 2002 Jun;7(3):236-9.
61. Hartwell JL. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*. 1971 Dec;34(4):421-422.
62. Ina K, Kataoka T, Ando T. The use of lentinan for treating gastric cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Jun;13(5):681-8.
63. Shah SK, Walker PA, Moore-Olufemi SD, Sundaresan A, Kulkarni AD, Andrassy RJ. An evidence-based review of a Lentinula edodes mushroom extract as complementary therapy in the surgical oncology patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Jul;35(4):449-58.
64. Yin X, Ying J, Li L, Zhang H, Wang HA meta-analysis of lentinan injection combined with chemotherapy in the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Indian J Cancer*. 2015 Nov;52 Suppl 1:e29-31. doi: 10.4103/0019-509X.168953.
65. Tanigawa K, Itoh Y, Kobayashi Y. Improvement of QOL and Immunological Function With Lentinula Edodes Mycelia in Patients Undergoing Cancer Immunotherapy: An Open Pilot Study. *Altern Ther Health Med*. 2016 Jul;22(4):36-42.
66. Tanigawa K, Ito Y, Sakai M, Kobayashi Y. Evaluation of quality of life and immune function in cancer patients receiving combined immunotherapy and oral administration of lentinula edodes mycelia extract. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012 Nov;39(12):1779-81.
67. Koczywas M, Cristea M, Reckamp K.L, Rotter A, Frankel P, Liu X, et al. A phase I study of mm-10-001 in advanced NSCLC *Journal of Thoracic Oncology*. 2011; 6 (6 SUPPL. 2): (S1290-).
68. Donatini, B. *Phellinus linteus* : un mycélium prometteur en cancérologie ou contre les désordres immunitaires. *Phytothérapie*. 2011;9: 221.
69. Matsuse T, Fukuchi Y, Nagase T, Suruda T, Yamaoka M, Ishida K, et al. [Immunologic evaluation in patients with lung cancer with special regard to peripheral blood natural killer cell activity and interleukin-2 productivity]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1989 Sep;26(5):475-80.
70. Eliza WL, Fai CK, Chung LP. Efficacy of Yun Zhi (*Coriolus versicolor*) on survival in cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012 Jan;6(1):78-87.
71. Torkelson CJ, Sweet E, Martzen MR, Sasagawa M, Wenner CA, Gay J, et al. Phase 1 Clinical Trial of *Trametes versicolor* in Women with Breast Cancer. *ISRN Oncol*. 2012;2012:251632.
72. Fritz H, Kennedy DA, Ishii M, Fergusson D, Fernandes R, Cooley K, Seely D. Polysaccharide K and *Coriolus versicolor* extracts for lung cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*. 2015 May;14(3):201-11.
73. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, Takahashi M, Katano S, Shiojima K, et al. Effect of krestin (PSK) as adjuvant treatment on the prognosis after radical radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 1993 Sep-Oct;13(5C):1815-20.
74. Ikeda T, Sakai T, Suito T, Kosaki G. Evaluation of postoperative immunochemotherapy in lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1986 Apr;13(4 Pt 1):1044-9.
75. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-216..
76. Liu Z, Chen S, Cai J, Zhang E, Lan L, Zheng J, et al. Traditional Chinese medicine syndrome-related herbal prescriptions in treatment of malignant tumors. *J Tradit Chin Med*. 2013 Feb;33(1):19-26.
77. Liu J, Zhou J, Liu T. Phase III clinical trial for Yun Zhi polysaccharopeptide (PSP) capsules. In: Yang Q-Y, ed. *Advanced Research in PSP*. Hong Kong: The Hong Kong Association for Health Care; 1999:295-303.
78. Yan B, Wei Y, Li Y. Effect of Laojunxian Lingzhi oral liquid combined with chemotherapy on non-parvicellular lung cancer at stage II and III. *Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology* 1998;9(2):78-80.
79. Gao Y, Dai X, Chen G, Ye J, Zhou S. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of *Ganoderma lucidum* Lloyd (aphyllophoromycetideae) polysaccharides (ganopoly) in patients with advanced lung cancer. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2003; 5(4):369-81.