



MUSHROOM BIOSCIENCE

# EVIDENCIAS EN ONCOLOGÍA

Estudio Hifas da Terra en cáncer colorrectal

## HONGOS MEDICINALES EN ONCOLOGÍA

Los productos a base de hongos medicinales se utilizan ampliamente en la oncología integrativa actual y se prescriben a los pacientes de forma habitual<sup>(1,2)</sup>.

Numerosos estudios vinculan su ingesta y la de sus compuestos bioactivos con un mejor pronóstico de la enfermedad y mejoras en la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

## CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal es una de las causas más importantes de mortalidad en Occidente<sup>(4,5)</sup> y, concretamente en España, es el tumor más frecuente. Se ha estimado en 279.607 el número de casos nuevos de cáncer diagnosticado en 2020, y en ambos sexos, **el cáncer más frecuente fue el colorrectal** con un 14% del total, seguido del de próstata, pulmón y mama<sup>(6)</sup>.

Este tipo de cáncer se considera uno de los marcadores más claros de transición epidemiológica y nutricional, con tasas de incidencia crecientes en los

## EXTRACTOS DE CORIOLUS VERSICOLOR

Posee una **amplia evidencia sobre su efecto beneficioso en la supervivencia** a 1, 2 y 5 años, en la mejora de la función inmune y en la reducción de los síntomas asociados al tumor, **en particular en pacientes con cáncer colorrectal, cáncer de mama y gástrico**<sup>(10)</sup>.

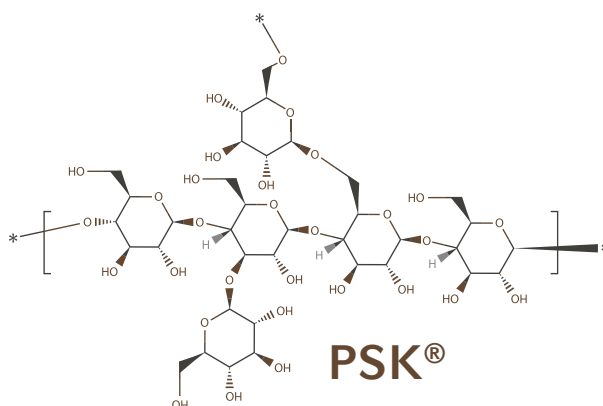
## EXTRACTOS DE MAITAKE

El empleo de este hongo en **coadyuvancia con quimioterapia ha mostrado reducir los efectos secundarios asociados al tratamiento oncológico y puede mostrar un efecto sinérgico sobre la regresión tumoral en varios tipos de cáncer**<sup>(13)</sup>.

Importantes líneas de investigación han demostrado que **los hongos medicinales tienen una potente actividad antineoplásica, incluyendo una actividad antiproliferativa y antiangiogénica**, siendo los cuatro hongos medicinales más utilizados en clínica: *Coriolus versicolor* (*Trametes versicolor*), *Grifola frondosa* (Maitake), *Ganoderma lucidum* (Reishi) y *Lentinula edodes* (Shiitake)<sup>(3)</sup>.

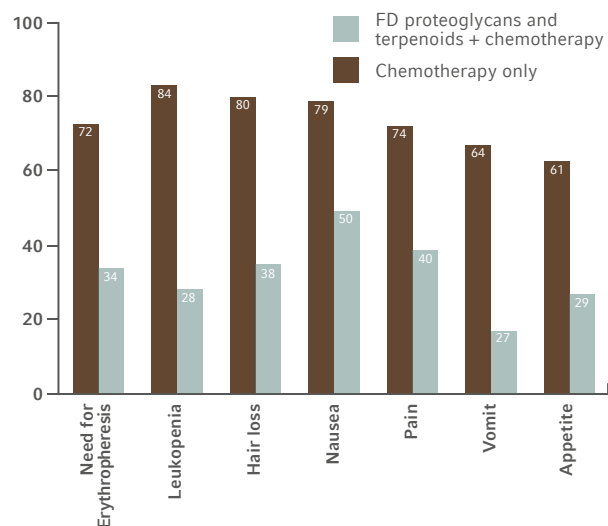
países desarrollados vinculadas a los estilos de vida occidentales<sup>(7)</sup>.

Tanto *Coriolus versicolor* (**Coriolus**) como *Grifola frondosa* (**Maitake**), son conocidos por producir diversos metabolitos con potencial antiproliferativo, antioxidante, antiviral, antimicrobiano e inmunomodulador<sup>(8,9)</sup> y **sus extractos ricos en polisacáridos ya han mostrado beneficios relevantes en pacientes oncológicos**<sup>(10,11)</sup>.



Diversos trabajos sugieren la potencial utilidad del *Coriolus versicolor* y las fracciones de polisacáridos, especialmente el polisacárido K (PSK o Krestin) como coadyuvante en el tratamiento del cáncer (Ficha del vademecum oficial de fitoterapia<sup>(22)</sup>). **Hifas da Terra es el único laboratorio que tiene el registro de la marca PSK® en Europa.**

## Quality of life



Se necesitan terapias adyuvantes que puedan apoyar a los pacientes con cáncer colorrectal durante el tratamiento convencional del cáncer, aliviando los síntomas y los efectos secundarios sin afectar negativamente a la supervivencia global<sup>(14)</sup>.

**Figura 1.** Mejora de la calidad de vida de los pacientes tratados de forma coadyuvante con proteoglicanos y terpenos fúngicos y quimioterapia comparado con solo quimioterapia (Figura modificada de Mayel et al (2001)<sup>(13)</sup>).

# EFFECTO ANTIPROLIFERATIVO Y ANTIINVASIVO IN VITRO DE EXTRACTOS RICOS EN POLISACÁRIDOS DE *CORIOIUS VERSICOLOR* Y *GRIFOLA FRONDOSA* EN CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON

Pubmed: Roca-Lema D, Martínez-Iglesias O, Fernández de Ana Portela C, et al. In Vitro Anti-proliferative and Anti-invasive Effect of Polysaccharide-rich Extracts from *Trametes Versicolor* and *Grifola Frondosa* in Colon Cancer Cells. Int J Med Sci. 2019;16(2):231-240.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30745803/>

## Objetivo:

Evaluar los efectos anticancerígenos (citotóxicos, antiproliferativos y antiinvasivos) de los extractos ricos en polisacáridos de Maitake o *Grifola frondosa* (GF) y *Coriolus versicolor* (CV), ambos cultivados y extraídos por Hifas da Terra, en líneas celulares de estadios avanzados de cáncer colorrectal de referencia, concretamente LoVo (metastásica, derivada de un hombre) y HT-29 (procedente de adenocarcinoma de colon en una mujer).

## Método:

Estos efectos fueron testados por ensayo de citotoxicidad, ensayo de proliferación celular, ensayo de cicatrización de heridas y ensayo de invasión celular. También se determinó el efecto sobre la progresión tumoral mediante el crecimiento celular independiente de anclaje.

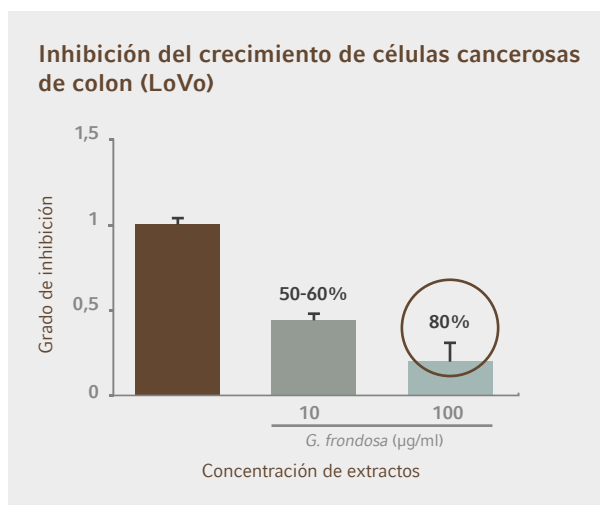
## RESULTADOS

### 1.

#### Mayor inhibición del crecimiento tumoral a mayor dosificación de los extractos

Los ensayos antiproliferativos mostraron mejores resultados que los de citotoxicidad sobre ambas líneas celulares.

Los efectos de los extractos de *Coriolus versicolor* inhibieron el crecimiento celular hasta un 45% mientras que los de Maitake alcanzaron reducciones de hasta el 80% de inhibición.



#### Coadyuvancia con 5-fluorouracilo

La combinación de los extractos de CV y GF de Hifas da Terra con uno de los agentes más utilizados en clínica para el cáncer colorrectal, el 5-fluorouracilo, aumentó la citotoxicidad celular incluso en concentraciones bajas de este quimioterápico. El efecto fue más notable junto al extracto de *Coriolus versicolor*.

## 2.

### Menor migración e invasión tumoral

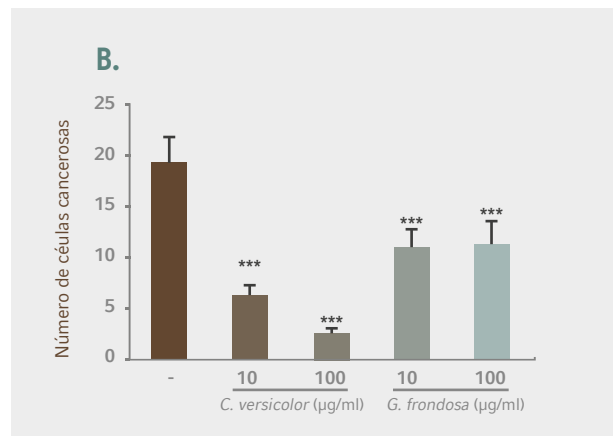
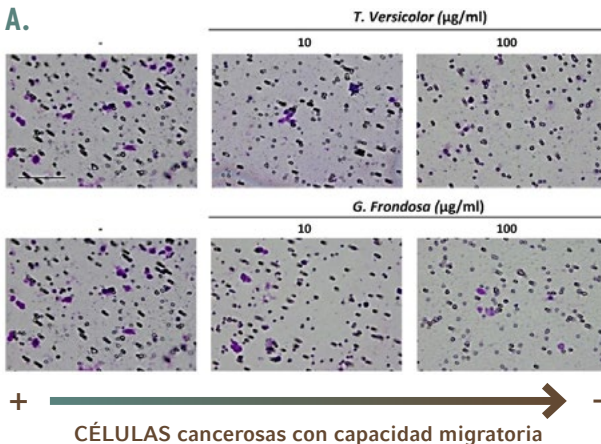
A nivel celular, la migración y la invasión del rastro tumoral son dos características de la metástasis.

Se realizaron ensayos de cierre de "herida" (wound healing assay) que tienen como objetivo el estudio de la migración celular mediante la creación de una brecha (herida) en una monocapa celular. Los cierres de herida con células cancerosas implicarían migración celular y, por tanto, la expansión del tumor.

Se evidenció una reducción de hasta un 50 % en la curación/cierre de la herida al aplicar los extractos durante 48 horas en las células cancerosas LoVo, por lo que se demuestra el efecto antimigratorio de ambos extractos.

Los resultados tan favorables respecto a una menor migración tumoral con los extractos fúngicos dio lugar a investigar si se obtiene un resultado similar respecto a la invasión celular. Y así fue:

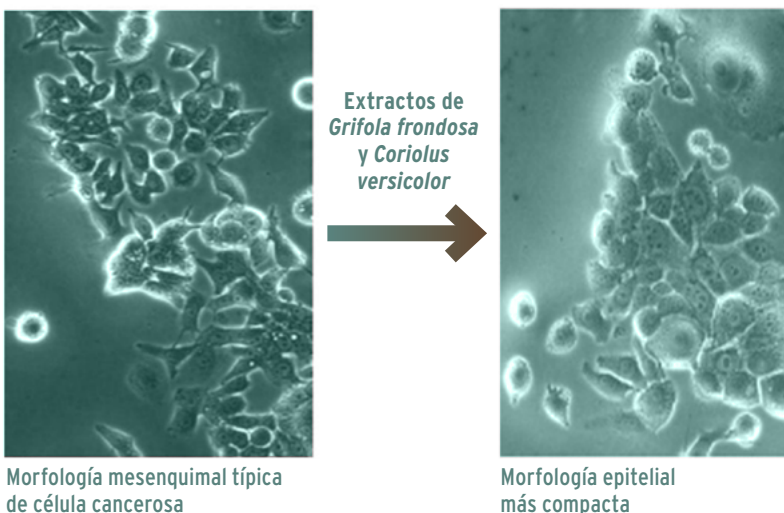
Las figuras A y B muestran una reducción del número de células cancerosas (teñidas) al aplicar ambos extractos (A) y el conteo obtenido de las células cancerosas (B) donde se observa una <<atenuación significativa>> de la capacidad invasiva de las células tumorales.



## 3.

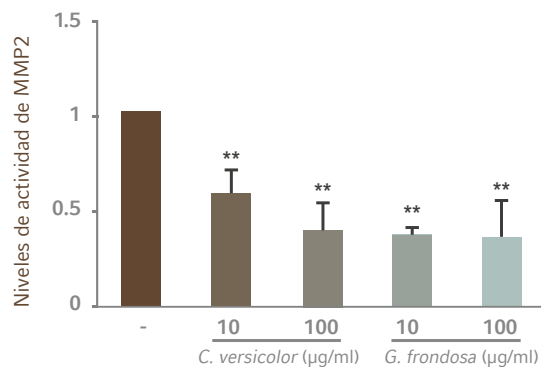
### Limitación de la progresión del tumor

La microscopía de contraste de fases, utilizada para evaluar la progresión tumoral, permitió comparar los cambios morfológicos producidos por los extractos en las células enfermas. En comparación con las no tratadas, las células LoVo a las que se le administraron extractos revirtieron su morfología mesenquimal, recuperando los rasgos epiteliales característicos de las células no tumorales.



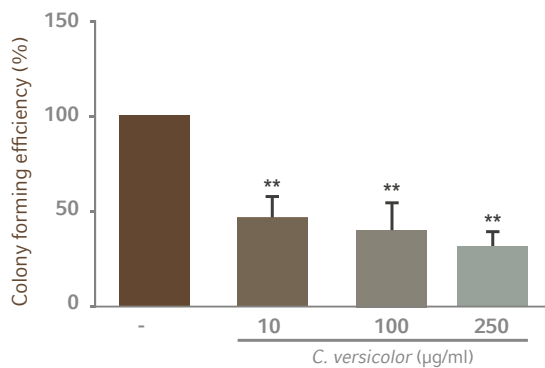
Los efectos que los extractos de *Grifola frondosa* y *Coriolus versicolor* causan sobre las células tumorales se manifiestan incluso a nivel morfológico, revirtiendo la morfología mesenquimal típica (células alargadas y dispersas, izda.) hacia una morfología epitelial (células compactas, dcha.).

En relación al avance del tumor, este estudio también evaluó la actividad de las gelatinasas, las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9, asociadas en múltiples estudios previos a la invasión de los tumores y la metástasis. Tras el tratamiento con ambos extractos, un ensayo de zimograma constató una **reducción del 60% de la actividad de estas metaloproteinasas, lo que inhibe la degradación de la matriz extracelular**. Concretamente, la baja actividad de MMP-2 se ha relacionado con la supervivencia del paciente, concretamente en el cáncer de mama.

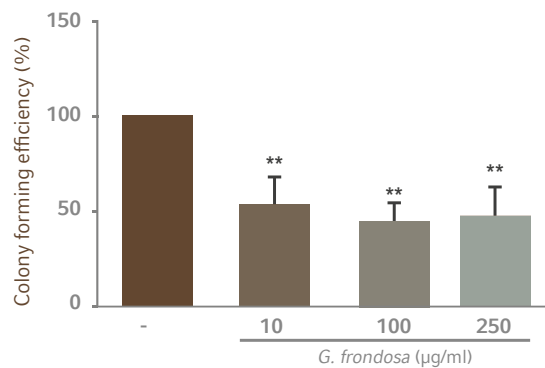


La capacidad de las células cancerosas para sobrevivir y proliferar en ausencia de un sustrato sólido es una característica importante para la adquisición de su forma invasiva y metastásica. Como se muestra en las Figuras A y B, ambos extractos reducen significativamente en 21 días la formación de colonias inducida por las células tumorales de LoVo. **Los extractos TV y GF reducen el crecimiento celular independiente del anclaje/sustrato, disminuyendo así el potencial oncogénico de las células cancerosas.**

A.



B.



## CONCLUSIONES

Ciertas especies de hongos medicinales, exclusivas del cepario de Hifas da Terra y extractadas de forma única y/o bajo patente (como PSK de *Coriolus versicolor*), producen compuestos bioactivos con actividad antitumoral que pueden emplearse como coadyuvantes junto con la quimioterapia contra el cáncer.

**Este estudio ha demostrado como nuestros extractos ricos en polisacáridos de *Coriolus versicolor* y *Grifola frondosa* (Maitake) presentes en los nutracéuticos de Hifas da Terra fueron capaces no sólo de inhibir directamente la proliferación de células tumorales de colon, sino también, y de forma significativa, producir un efecto inhibitorio en aquellos procesos que son característicos del paso a metástasis en múltiples tipos de carcinoma (como el crecimiento independiente del anclaje, la migración y la invasión). Por tanto, los extractos de hongos medicinales, podrían influir en el proceso de metástasis que actualmente es el responsable del 90% de las muertes relacionadas con cáncer.**

Además, la combinación de 5-fluorouracilo junto con cada extracto rico en polisacáridos aumenta la citotoxicidad celular. Estos datos apoyan su papel como adyuvante junto con ciertos agentes quimioterápicos comunes en la práctica clínica.

Es importante resaltar que para obtener la eficacia antitumoral y de citotoxicidad observadas es necesario que el extracto de hongo utilizado sea alto en compuestos bioactivos (45 a 74% en contenido de glucanos) y que la forma de extracción y de producción sea eficiente y adecuada, tal y como sucede con los extractos en Hifas da Terra.

Este estudio nos ha mostrado que los extractos fúngicos altamente concentrados y estandarizados poseen una actividad antitumoral a varios niveles. Por ello, su uso como coadyuvantes, junto con los tratamientos médicos habituales en la lucha contra el cáncer, se postula como una herramienta terapéutica segura y eficaz en el paciente oncológico.

## SEGURIDAD Y NO INTERACCIÓN

Diferentes estudios experimentales muestran que la administración de extractos de *Coriolus versicolor* (*Trametes versicolor*) no altera la función ovárica, ni interfiere con el desarrollo del feto, ni compromete la fertilidad femenina.

Los estudios realizados por Hifas da Terra y la Fundación Medina muestran un bajo riesgo de interacciones medicamentosas por inhibición de los citocromos hepáticos (CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9) a partir de extractos exclusivos de Hifas da Terra.

Una revisión de los datos de seguridad relacionados con los hongos medicinales en pacientes con cáncer no mostró ninguna evidencia de citotoxicidad, mutagenicidad, teratogenicidad, efectos sobre la ovulación femenina o la reproducción en dosis agudas o crónicas (Cochrane Database of Systematic Reviews)<sup>(3,14)</sup>.

Tanto el Reishi, como Coriolus, Shiitake y Maitake poseen estudios de seguridad y eficacia como coadyuvantes en el paciente oncológico<sup>(15,17,21,22)</sup>. A continuación destacamos aquellos considerados más relevantes y actuales.

## 2020: REVISIÓN SISTEMÁTICA<sup>(15)</sup> <Estudio>

Basada en 213 estudios, incluidos 77 estudios clínicos que informaron sobre el uso combinado de fármacos citotóxicos con *Coriolus versicolor* (n = 56) o Reishi (n = 21).

La combinación de *Ganoderma lucidum* y *Coriolus versicolor* con fármacos citotóxicos contra el cáncer muestra un gran potencial para ofrecer efectos beneficiosos en el ámbito clínico, sin que se hayan registrado interacciones indeseables hasta el momento.

En la práctica clínica, los fármacos citotóxicos más utilizados con Reishi fueron:

- 5-fluorouracilo (5-FU)
- Cisplatino
- Paclitaxel

En la práctica clínica, los fármacos citotóxicos más utilizados con *Coriolus versicolor* fueron:

- Tegafur/uracilo (UFT)
- Tegafur
- 5-FU
- Mitomicina

Los beneficios de supervivencia pueden aumentar, especialmente en el caso del Reishi, y la calidad de vida de los pacientes con cáncer puede mejorar, especialmente en el caso de *Coriolus versicolor*. Ambos hongos medicinales mostraron un efecto sinérgico en la inhibición del tumor con la quimioterapia, reduciendo la inmunosupresión y aliviando los efectos secundarios generales y específicos relacionados con la quimioterapia.

## 2019 METAANÁLISIS: SEGURIDAD Y EFICACIA DE *CORIOLUS VERSICOLOR* Y *GANODERMA LUCIDUM* EN CÁNCER<sup>(17)</sup> <Estudio>

Una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios publicada en 2019 que incluye **23 ensayos con 4.246 pacientes con cáncer** concluye que los productos naturales relacionados con *C. versicolor* y *G. lucidum* se asociaron significativamente con **menores riesgos de mortalidad** (HR: 0,82; IC del 95%: 0,72, 0,94) y **mayor eficacia total** (RR: 1,30; IC del 95%: 1,09, 1,55).

Los perfiles de efectos secundarios mostraron que **los productos a base de estos hongos medicinales fueron bien tolerados**. En consecuencia, desde el punto de vista de la eficacia y la seguridad clínicas, este estudio sugiere que tanto la terapia relacionada con *C. versicolor* como con *G. lucidum* pueden considerarse como una opción de tratamiento adicional en diferentes etapas y tipos de cáncer.

### CD3 y CD4

En este estudio, el metanálisis sobre los efectos inmunomoduladores también mostró que tanto los extractos de *C. versicolor* como de *G. lucidum* pueden elevar significativamente los niveles de células T CD3 y CD4. El recuento de células T CD3 y CD4, junto con otros parámetros inmunológicos, es fundamental para controlar la función inmunitaria, y el subconjunto de células T CD4 se utiliza como estándar para evaluar la progresión de la enfermedad. Los niveles más bajos de células T CD3 y CD4 están relacionados con la inmunosupresión de la quimioterapia o la radioterapia<sup>(18)</sup>.

Los resultados de aumentar los niveles de CD3 y CD4 indicaron que estos productos pueden ayudar a reducir la inmunosupresión de la quimioterapia o la radioterapia.

Otros estudios con *Coriolus versicolor* concluyen que hay una fuerte evidencia de un efecto beneficioso en la supervivencia, en particular en pacientes con cáncer de mama, gástrico y colorrectal<sup>(10)</sup>. Las dosis de PSK más comúnmente usadas en los estudios clínicos en cáncer están entre 1 y 3,6 g/día<sup>(10)</sup>.

## METANÁLISIS (2009): INDIVIDUAL PATIENT BASED META-ANALYSIS OF LENTINAN FOR UNRESECTABLE/RECURRENT GASTRIC CANCER<sup>(21)</sup>. <Estudio>

La adición de lentinan, un extracto de Shiitake (*Lentinula edodes*) en coadyuvancia a la quimioterapia (QT) ofrece ventajas significativas sobre la QT sola en términos de supervivencia para los pacientes con cáncer gástrico avanzado, no resecado / recurrente.

De hecho, este polisacárido del Shiitake, en conjunto con la quimioterapia, reportó una mayor supervivencia en los pacientes y **no presentaron efectos adversos severos**.

## ESTUDIO CLÍNICO (2011): EFFICACY AND SAFETY OF ORALLY ADMINISTERED LENTINULA EDODES MYCELIA EXTRACT FOR PATIENTS UNDERGOING CANCER CHEMOTHERAPY: A PILOT STUDY. <Estudio>

El Maitake también ha sido estudiado en estudios clínicos revelando su eficacia y seguridad de los extractos de este hongo en pacientes que recibieron quimioterapia. **No se observó ningún acontecimiento adverso atribuible a los extractos de Maitake**. Tras un segundo ciclo de terapia combinada, se observa-

ron mejoras significativas en la calidad de vida, la actividad de las células NK y los niveles de la proteína ácida inmunosupresora (IAP). **Los resultados sugieren que la concomitancia de los extractos de Maitake con la quimioterapia es segura y mejora la calidad de vida y la función inmunitaria de los pacientes sometidos a quimioterapia<sup>(22)</sup>**.

## ¿POR QUÉ LA COADYUVANCIA EN CÁNCER?

### Cancer colorrectal

Tanto la enfermedad como su tratamiento pueden provocar síntomas como fatiga, anorexia o depresión, que afectan negativamente a la calidad de vida de los pacientes con cáncer colorrectal<sup>(19)</sup>.

Los regímenes de quimioterapia que incorporan oxaliplatino o irinotecan, o ambos, pueden ser más eficaces para prevenir la recidiva o retrasar la progresión de la enfermedad que los que se basan únicamente en el 5-fluorouracilo/leucovorina, pero los acontecimientos adversos graves y la interrupción del tratamiento debido a la toxicidad son más frecuentes<sup>(20)</sup>.

**Los efectos adversos relacionados con el tratamiento se notifican en aproximadamente la mitad de los pa-**

**cientes tratados<sup>(21)</sup>** e incluyen la diarrea, la neutropenia (niveles bajos de neutrófilos), la estomatitis (inflamación de la boca), las náuseas y los vómitos, la neuropatía periférica (daño nervioso) y el síndrome mano-pie.

**La toxicidad puede ser grave hasta en un 30% de los pacientes, lo que requiere una reducción de la dosis o la retirada de un tratamiento que podría salvar o prolongar la vida<sup>(14)</sup>.**

Se necesitan terapias adyuvantes que puedan apoyar a los pacientes con cáncer colorrectal durante el tratamiento convencional del cáncer, aliviando los síntomas y los efectos secundarios sin afectar negativamente a la supervivencia global<sup>(14)</sup>.

## ¿POR QUÉ LA COADYUVANCIA EN EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO CON HONGOS MEDICINALES?

Los cuatro hongos medicinales más utilizados clínicamente son *Coriolus versicolor* (Trametes versicolor), *Grifola frondosa* (Maitake) así como *Ganoderma lucidum* (Reishi) y *Lentinula edodes* (Shiitake)<sup>(3)</sup>.

Los extractos de hongos medicinales se utilizan como terapia adyuvante para el tratamiento de cánceres, ya sea combinados con mezclas de hierbas en culturas asiáticas, o combinados con quimioterapia/radioterapia convencional, y se ha informado de que **tienen un efecto de refuerzo de la función inmunitaria suprimida, ampliando la tasa de supervivencia y mejorando la calidad de vida<sup>(10)</sup>.**

Varios ensayos clínicos, que aunan miles de pacientes, demuestran su seguridad y eficacia como coadyuvantes de los tratamientos oncológicos habituales tanto con quimio, radio y, de forma creciente con los inhibidores de la tirosina-quinasa<sup>(23)</sup>. Se consideran como un tratamiento selectivo del cáncer, no perjudicial para los tejidos sanos, que se ha convertido en un objetivo deseado en las últimas décadas<sup>(24)</sup>, especialmente por las posibilidades que ofrecen sus **compuestos bioactivos** que se vienen utilizando en el tratamiento del cáncer por sus **efectos antitumorales y anticancerígenos bien documentados**. Éstos básicamente son los **β-glucanos, β-proteoglicanos, lecitinas, triterpenos, ergosterol, glutamina y arginina**. Además se consideran una fuente de ergotioneína, selenio, fibra y otras vitaminas y minerales<sup>(25)</sup>.

## Estandarización de extractos en Hifas da Terra

Los productos de venta libre a base de hongos medicinales pueden no estar estandarizados (Memorial Sloan-Kettering, 2012). Sin embargo, todos los extractos utilizados en Hifas da Terra sí lo están. La estandarización en compuestos bioactivos es de suma importancia ya que el cultivo y **la producción de este**

**tipo de productos tienen como objetivo garantizar un suministro constante del hongo, el control de la concentración de polisacáridos y otros activos** (que varían considerablemente según la fase de crecimiento y las condiciones de almacenamiento) **y la pureza del producto final**.



## MICO-DIGEST

**Mico-Digest** es un complemento nutricional coadyuvante al tratamiento del paciente oncológico. El objetivo de **Mico-Digest** es la mejora de la calidad de vida y estado nutricional a partir de grandes concentraciones de principios activos en un formato exclusivo que facilita la toma y simplifica la pauta posológica.

**Mico-Digest** es la fórmula específica para el tratamiento integrativo del paciente oncológico. Este complemento alimenticio contiene la más alta concentración de sustancias bioactivas procedentes de los hongos medicinales ecológicos **Reishi** (*Ganoderma lucidum*), **Champiñón del sol** (*Agaricus blazei*), **Maitake** (*Grifola frondosa*), **Melena de león** (*Hericium erinaceus*), **Seta de cardo** (*Pleurotus eryngii*) y **Seta de ostra** (*Pleurotus ostreatus*). **Mico-Digest** también contiene **camu-camu** (*Myrciaria dubia*).



## ¿Qué sustancias bioactivas naturales contiene Mico Digest?

Este complemento nutricional contiene antioxidantes, alpha y beta-glucanos, aminoácidos esenciales, etc. y vitaminas (E, A y D) naturales.

### Sustancias bioactivas (DDR\*):

alpha-glucanos: 2.27 g  
beta-glucanos: 3.29 g

### Vitaminas (DDR\*):

vitamina E: 12 mg (100 % VRN\*)  
vitamina A: 800 µg (100 % VRN\*)  
vitamina D: 5 µg (100 % VRN\*)

\* DDR: dosis diaria recomendada.

\* VRN: valores de referencia de nutrientes.

## Otros nutraceuticos de la línea de suplementación oncológica de Hifas da Terra



## REFERENCIAS:

- 1.-Blagodatski A, Yatsunskaya M, Mikhailova V, Tiasto V, Kagansky A, Katanaev VL. Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy. *Oncotarget*. 2018;9(49):29259-29274. Published 2018 Jun 26.
- 2.-Standish LJ, Dowd F, Sweet E, Dale L, Weaver M, Osborne B, Andersen MR. Breast Cancer Integrative Oncology Care and Its Costs. *Integr Cancer Ther*. 2017;16:85-95.
- 3.-Smith JE, Rowan NJ, Sullivan R. Medicinal Mushrooms and Cancer: Their Therapeutic Properties and Current Medical Usage with Special Emphasis on Cancer Treatments. London: Cancer Research UK, 2000.
- 4.-Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
- 5.-Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
- 6.-<http://observatorio.aecc.es/>
- 7.-<https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics>.
- 8.-Shnyreva AV, Shnyreva AA, Espinoza C, Padrón JM, Trigos Á. Antiproliferative Activity and Cytotoxicity of Some Medicinal Wood-Destroying Mushrooms from Russia. *Int J Med Mushrooms*. 2018;20(1):1-11.
- 9.-Kim M, Jee SC, Sung JS, Kadam AA. Anti-proliferative applications of laccase immobilized on super-magnetic chitosan
- 10.-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;6(1):78-87
- 11.-Kodama N, Komuta K, Nanba H. Can maitake MD-fraction aid cancer patients?. *Altern Med Rev*. 2002;7(3):236-9.
- 12.-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. *Integrative Cancer Therapies*. 2015;14:201-11.
- 13.-Mayel et al (2001) Maitake extracts and their therapeutic potential- A review. *Alt. Medicine Review* 6, 48-60.
- 14.-Pilkington K, Leach J, Teng L, Storey D, Liu JP. *Coriolus versicolor* mushroom for colorectal cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD012053
- 15.-Lam, C. S., Cheng, L. P., Zhou, L. M., Cheung, Y. T., & Zuo, Z. (2020). Herb-drug interactions between the medicinal mushrooms Lingzhi and Yunzhi and cytotoxic anticancer drugs: a systematic review. *Chinese medicine*, 15, 75. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00356-4>
- 16.-Zhong L, Yan P, Lam WC, Yao L, Bian Z. *Coriolus Versicolor* and *Ganoderma Lucidum* Related Natural Products as an Adjunct Therapy for Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2019;10:703.
- 17.-Tsegaye A, Messele T, Tilahun T, Hailu E., Sahlu T., Doorly R., et al. (1999). Immunohematological reference ranges for adult Ethiopians. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 6, 410-414.
- 18.-Gray NM, Hall SJ, Browne S, Macleod U, Mitchell E, Lee AJ, et al. Modifiable and fixed factors predicting quality of life in people with colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2011;104(11):1697-703.
- 19.-Pandor A, Eggington S, Paisley S, Tappenden P, Sutcliffe P. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2006; Vol. 10, issue 41:1-185.
- 20.-Schmoll HJ, Cartwright T, Taberner J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(1):102-9.
- 21.-Oba, Koji, et al. "Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer." *Anticancer research* 29.7 (2009): 2739-2745.
- 22.-Yamaguchi Y, Miyahara E, Hihara J. Efficacy and safety of orally administered Lentinula edodes mycelia extract for patients undergoing cancer chemotherapy: a pilot study. *Am J Chin Med*. 2011;39(3):451-9.
- 23.-Suárez-Arroyo IJ, Rios-Fuller TJ, Feliz-Mosquera YR, et al. *Ganoderma lucidum* Combined with the EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor, Erlotinib Synergize to Reduce Inflammatory Breast Cancer Progression. *J Cancer*. 2016;7(5):500-511. Published 2016 Feb 5.
- 24.-Blagodatski A, Yatsunskaya M, Mikhailova V, Tiasto V, Kagansky A, Katanaev VL. Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy. *Oncotarget*. 2018;9(49):29259-29274. Published 2018 Jun 26.
- 25.-Figueiredo, L., Régis, W.C.B. Medicinal mushrooms in adjuvant cancer therapies: an approach to anticancer effects and presumed mechanisms of action. *Nutrire* 42, 28 (2017).



MUSHROOM BIOSCIENCE