

FATTIBILITÀ DI UNO STUDIO A BRACCIO SINGOLO SU UN DISPOSITIVO MEDICO CONTENENTE DESMODIUM ADSCENDENS E LITHOTHAMNIUM CALCAREUM ASSOCIATI A CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE ALLA TESTA E AL COLLO

RICERCA ORIGINALE

Questo articolo è stato pubblicato nella seguente rivista Dove Press: Cancer Management and Research

Luca Imperatori¹Damiano Giardini²Gino Latini²Giuseppe Migliori²Claudio Blasi³Feisal Bunkheila³Cesare Breschi⁴Rodolfo Mattioli¹Silvia Pelliccioni¹Carmen Laurino⁵Maria Vadalà⁵Beniamino Palmieri⁵Tommaso Iannitti⁶

¹UOC Oncologia Medica Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano, Italy; ²UOC Otorinolaringoiatria Az. Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano, Italy; ³UOC Radioterapia Az. Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano, Italy; ⁴UOC Anestesia e Rianimazione Az. Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano, Italy; ⁵Department of General Surgery and Surgical Specialties, Surgical Clinic, University of Modena and Reggio Emilia Medical School, Modena, Italy; ⁶KWS BioTest, Marine View Office Park, Portishead, Somerset, UK

Contesto: I neoplasmi della testa e del collo rappresentano il 5% dei tumori e richiedono una complessa gestione clinica multidisciplinare. Il *Desmodium adscendens* (Desmodium) è una pianta dalle proprietà antiallergiche, antiossidanti ed epatoprotettive. Il *Lithothamnium calcareum* (Lithothamnium) è un'alga calcificata con proprietà remineralizzanti e che ha la capacità di mantenere l'omeostasi.

scopo: in questo studio a braccio singolo, abbiamo valutato l'efficacia di una terapia a base di Desmovit[®], contenente Desmodium e Lithothamnium, associata a chemioterapia in pazienti affetti da tumore alla testa e al collo.

metodi: sono stati arruolati 12 pazienti con diagnosi istologica e citologica di tumore alla testa e al collo allo stadio IV. Questo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Unità operativa complessa (UOC) di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, in conformità alle linee guida della Dichiarazione di Helsinki. I pazienti sono stati monitorati tramite valutazione del Performance status, secondo la Scala di valutazione GPS (Glasgow Prognostic Score), che valuta i livelli di plasma della proteina C-reattiva i livelli di Albumina, e l'analisi ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Sono stati valutati inoltre i livelli di dolore e affaticamento utilizzando rispettivamente la scala analogica visuale e la scala analogica visuale di affaticamento. I suddetti parametri sono stati rilevati a cadenza bisettimanale nella settimana 10.

Risultati: GPS, ECOG e Albumina sono rimasti stabili durante lo studio, con una tendenza alla diminuzione nei valori GPS e Albumina nella settimana 10 post-trattamento. La sensazione di dolore è migliorata in modo significativo nella settimana 8.

($P < 0,05$) mentre l'affaticamento è migliorato nella settimana 8 e 10 ($P < 0,01$).

Conclusioni: abbiamo scoperto che la chemioterapia associata con *Desmodium* e *Lithothamnium* ha migliorato la sopportazione di dolore e affaticamento nei pazienti affetti da tumore della testa e del collo, anche se non siamo in grado di confermare se questo è stato causato dal *Desmodium* e *Lithothamnium* o dalla chemioterapia. Il miglioramento della sopportazione di dolore e affaticamento è stato sostenuto dal Performance status ECOG che è rimasto stabile con i valori più alti uguali a 2 durante lo studio, con una tendenza all'aumento del Performance status GPS e dei livelli di Albumina.

Parole chiave: dolore, affaticamento, ECOG, GPS, testa e collo, tumore, terapia associata, *Desmodium adscendens*, *Lithothamnium calcareum*.

INTRODUZIONE

L'incidenza dei tumori alla testa e al collo è in aumento, rappresentando il sesto tipo di neoplasma più comune, con più di 600.000 nuovi casi diagnosticati annualmente nel mondo¹. Più del 90% dei tumori che colpiscono la regione della testa e del collo sono carcinomi a cellule squamose della testa e del collo². In più del 60% dei pazienti, la malattia viene scoperta ad uno stadio avanzato, cosa che richiede una strategia combinata multimodale per tentare la cura³. Il tasso di sopravvivenza di 5 anni per i pazienti affetti da tumore a cellule squamose varia da 35 a 55%. Il fumo, l'alcol e le abitudini alimentari poco salutari sono importanti fattori di rischio del mondo occidentale². Tra le sindromi associate ai tumori avanzati, la cachessia neoplastica è la più frequente⁴. Più del 70% dei pazienti affetti da tumore, soprattutto ad uno stadio avanzato, sviluppa sintomi di cachessia e circa il 20% muore in conseguenza della malnutrizione⁵. La cachessia neoplastica è associata ad alterazioni biochimiche e metaboliche come lo squilibrio del metabolismo del glucosio dovuto all'aumento della glucogenesi e alla conseguente perdita delle riserve di proteine e lipidi⁶. Le alterazioni del metabolismo delle proteine determina l'aumento dei livelli di siero nei fattori di induzione delle proteine e un aumento

della degradazione delle proteine nel tessuto muscolare con la perdita della massa magra che è già evidente ai primi stadi della malattia⁷. Inoltre, la produzione del fattore di metabolismo dei lipidi induce una conseguente lipolisi che risulta nella perdita progressiva di peso riscontrata nei pazienti⁸. Le citochine pro-infiammatorie contribuiscono alla patofisiologia della cachessia neoplastica, come l'interleuchina 1 e 6, fattore alfa di necrosi tumorale e gamma interferone, che risulta nell'aumento di proteina C-reattiva (CRP), aptoglobina e ceruloplasmina, che sono responsabili dell'aumento del turnover degli acidi grassi e della proteolisi muscolare⁹. La cachessia neoplastica è spesso associata ad anoressia, a causa di alterazioni qualitative e quantitative dei segnali dell'ipotalamo, inclusa l'inibizione dell'effetto oressigenico del neuropeptide Y, indotto dalle citochine pro-infiammatorie, e l'aumento del fattore di rilascio corticotropina e dalla melanocortina¹⁰. Al fine di valutare i deficit nutrizionali spesso osservati nei pazienti affetti da tumore, è importante diagnosticare la neoplasia al più presto, permettendo l'utilizzo immediato di strategie efficaci per prevenire la perdita di peso e per ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie. Alcuni studi hanno mostrato che esiste una interazione tra l'infiammazione cronica e i tumori maligni durante la risposta immunitaria fisiologica e lo sviluppo del tumore¹¹.

I tumori alla testa ed al collo richiedono un trattamento multidisciplinare non solo per la complessità dei sintomi del tumore, ma anche per gli effetti secondari della chemioterapia, come ad esempio una malnutrizione grave¹². Il supporto integrativo ai pazienti affetti da tumore al distretto testa e collo, somministrato durante la chemioterapia, ha lo scopo di preservare le funzioni metaboliche di base, in particolare la funzione epatica, intestinale e renale¹³. Al fine di preservare le funzioni epatiche, sono stati utilizzati degli integratori epatoprotettivi, per esempio il *Desmodium adscendens* (*Desmodium*), una pianta di origine africana dalle proprietà antiallergiche, antiossidanti ed epatoprotettive, i cui costituenti, contenuti soprattutto nel tronco e nelle foglie, permettono di preservare la funzione del fegato, come i saponosidi triterpenici, saponine della soia, alcaloidi indolici, acidi grassi, flavonoidi, tannini, sterolo e suoi derivati¹⁴. Nella medicina africana tradizionale, gli estratti del *Desmodium* vengono utilizzati per la cura dell'asma e dei disturbi epatici¹⁵. Il *Desmodium* possiede inoltre proprietà

antiallergiche che vengono mediate dalla parziale inibizione del percorso biochimico della sintesi di acido arachidonico¹⁶. Per questo motivo il Desmodium viene utilizzato per il trattamento integrativo delle sindromi allergiche e degli stati proinfiammatori mediati dall'acido arachidonico^{17,18}. Il Lithotamnium calcare (Lithotamnium), un'alga calcificata, contiene carbonato di calcio, carbonato di magnesio, ferro, zinco, fluoro, manganese, cobalto, iodio, alginati e vitamina C¹⁹. Il calcio ed il ferro sotto forma di carbonato vengono facilmente ed altamente assorbiti, garantendo una adeguata remineralizzazione e il ripristino dell'equilibrio acido-basico dell'organismo¹⁹. Inoltre il calcio ed il magnesio permettono l'assorbimento di altri minerali che agiscono positivamente sulle patologie infiammatorie articolari e muscolari come l'artrite, le tendiniti e la mialgia²⁰. Gli oligoelementi agiscono nel ripristino del sistema nervoso, come dimostrato da diversi studi effettuati per verificare l'efficacia degli oligoelementi^{21,22}.

In questo studio, abbiamo verificato l'efficacia dell'associazione della chemioterapia con un dispositivo medico, il Desmovitr (Desmodium e Lithotamnium; Phytoitalia, Corbetta, Milan, Italy), nel trattamento di pazienti affetti da tumore alla testa e al collo. Non era oggetto di questo studio l'efficacia della terapia associata riguardo alla sopravvivenza dei pazienti.

PAZIENTI E METODI

Pazienti

Per partecipare a questo studio, i pazienti hanno firmato il consenso informato. Il comitato etico della Unità Operativa Complessa (UOC) di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord ha approvato questo studio che rispetta le linee guida dettate dalla Dichiarazione di Helsinki.

La selezione dei pazienti è avvenuta tra il Gennaio 2013 e l'Agosto 2017, con il risultato di 12 pazienti arruolati. La Tabella 1 mostra la demografia dei pazienti. I pazienti, di età 63 ± 2.3 anni (\pm errore standard della media) avevano una diagnosi istologica e citologica di tumore alla testa e al collo al IV stadio (la presenza o assenza di metastasi è descritta nella Tabella 1), in accordo con UICC, Unione per il controllo internazionale dei tumori²³, ed erano stati sottoposti in precedenza alla

chemioterapia di prima linea. Lo status di rendimento ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) era uguale o 0 o meno di 2, con una aspettativa di vita di più di 12 settimane, con funzione midollare adeguata e clearance della creatina maggiore di 50mL/min. I criteri di inclusione sono indicati nella Tabella 2. I criteri di esclusione sono indicati nella Tabella 3.

TABELLA 1 : Demografia pazienti

Paz.	Sex	Età	Diagnosi	Stadio tumore	Metastasi	Linea chemioterapia	Trattamento del dolore
1	M	56	Metastasi ai linfonodi da tumore occulto	IV	No	II	Paracetamolo
2	M	60	Tumore alla laringe	IV	Polmone	II	Fentanyl
3	M	57	Tumore alla faringe	IV	Polmone	III	Fentanyl
4	M	78	Tumore alla laringe	IV	Polmone	II	Paracetamolo
5	M	58	Tumore ipofaringeo	IV	Polmone	II	Fentanyl
6	M	53	Tumore alla faringe	IV	Polmone e fegato	II	Fentanyl
7	F	66	Tumore orofaringeo	IV	Polmone	II	Fentanyl
8	M	62	Tumore orofaringeo	IV	Polmone e fegato	III	Fentanyl
9	M	67	Tumore alla laringe	IV	Polmone	III	Fentanyl
10	M	67	Tumore seno etmoidale	IV	No	II	Paracetamolo
11	F	56	Tumore orofaringeo	IV	Polmone	III	Fentanyl
12	M	76	Tumore ipofaringeo	IV	No	II	Paracetamolo

Abbreviazioni: M: maschio; F: Femmina

TERAPIA

I pazienti sono stati arruolati per ricevere un dispositivo medico contenente 300 mg di Desmodium in foglie e 50mg di alga intera Lithotamnium, 3 capsule al giorno, 15 minuti prima di colazione, pranzo e cena, in concomitanza con la chemioterapia. Otto dei pazienti hanno ricevuto un trattamento di secondo livello consistente in una settimana di infusione intra-venosa di paclitaxel alla dose di 75mg/m² + carboplatino (AUC₂). Quattro pazienti hanno ricevuto una chemioterapia consistente in un trattamento di terzo livello, corrispondente ad una settimana di infusione intra-venosa di methotrexate (40mg/m²).

GESTIONE DEL DOLORE

Durante lo studio, quattro pazienti hanno ricevuto 1,000 mg/giorno di paracetamolo, somministrato ogni 12 ore. I restanti otto pazienti hanno ricevuto Fentanyl per via trans-dermica a seguito di dolore intenso (25 ug ogni 72 ore).

PARAMETRI

I pazienti sono stati monitorati valutando il Performance status, secondo la Scala GPS (Glasgow Prognostic Score)²⁵, che misura il livello di plasma del CRP (misurato tramite immunoturbidimetria) e i livelli di albumina (misurati tramite elettroforesi agarose gel), e la valutazione ECOG Performance Status²⁴. Inoltre sono stati valutati i livelli di dolore ed affaticamento, utilizzando rispettivamente la scala VAS (Visual analog scale)²⁶ e la scala VAS-F (Visual analog fatigue scale)²⁷. Il GPS è stato calcolato sulla base delle concentrazioni di siero del CRP e di albumina. I pazienti con un elevato livello di CRP (>10mg/L) ed un basso livello di albumina (<3.5g/dL) sono stati classificati con un punteggio 2, mentre coloro che presentavano soltanto un livello anomalo di CRP hanno ricevuto un punteggio 1 e quelli con un livello CRP fisiologico hanno avuto punteggio 0, a prescindere dal livello di albumina. Il GPS è stato valutato su una scala da 0 a 2: 0) prognosi infausta; 1) prognosi intermedia; 2) buona prognosi. Il Performance status ECOG è stato valutato su una scala da 0 a 5: 0) completamente attivo, in grado di compiere le stesse azioni precedenti alla malattia, senza restrizioni; 1) restrizione riguardo ad attività fisiche estenuanti ma in grado di camminare e di compiere incarichi leggeri o di natura sedentaria, per es. lavori di casa leggeri e lavori di ufficio; 2) in grado di camminare e di prendersi cura di sé stessi Manon in grado di compiere attività lavorative; attivi per il 50% delle ore di veglia; 3) in grado soltanto di prendersi cura di sé, sedentario per più del 50% delle ore di veglia; 4) completamente disabile, non riesce a prendersi cura di sé, completamente sedentario; 5) deceduto. Tutti i parametri sopra indicati sono stati valutati alle settimane 2, 4, 6, 8 e 10 dopo aver ricevuto il trattamento.

ANALISI STATISTICA

È stata effettuata un'analisi statistica utilizzando il software GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). I dati relativi a CRP, Albumina, VAS e VAS-F sono stati analizzati utilizzando il test a coppie bilaterale t-test per

confronti multipli di ogni follow-up/parametro. I dati ECOG e GPS sono stati analizzati con i test a coppie bilaterali Mann-Whitney per confronti multipli di ogni follow-up/parametro. Il valore $P < 0.05$ è stato considerato significativo.

TABELLA 2 - criteri di inclusione

Diagnosi istologia o citologica di tumore alla testa e al collo
Età ≥ 18 anni
Trattamento di prima linea preventivo nella fase avanzata
Performance status in accordo con ECOG ≥ 2
Aspettativa di vita > 12 settimane
Funzioni adeguate del midollo osseo, epatiche e renali
Neutrofili > 1.5 $\times 10^9/L$
Piastrine > 100 $\times 10^9/L$
Bilirubina totale < 1.5 ULN
AST e ALT < 2.5 ULN
Clearance Creatinina > 50 mL/min
Assenza di condizioni psicologiche, familiari, sociali o geografiche che possano compromettere la conformità del protocollo e il rispetto delle procedure.

Abbreviazioni: ALT Alanina Aminotransferasi, AST aspartato transaminasi, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, ULN limite superiore del range di normalità.

TABELLA 3 - criteri di esclusione

Gravidanza o allattamento al seno
Patologie concomitanti che possono essere esacerbate dai trattamenti utilizzati per questo studio
metastasi cerebrali accertate
Storia di neoplasia precedente durante gli ultimi 5 anni, ad eccezione di tumore spino-cellulare della pelle o tumore cervicale in situ
Accertata sensibilità agli ingredienti attivi utilizzati per questo studio o a farmaci con struttura chimica simile

RISULTATI

La conformità con il programma di trattamento è risultata elevata e i dati sono stati raccolti da una media di 9.5 ± 1.1 pazienti (errore standard della media) ad ogni esame di controllo. Durante questo studio non sono avvenuti decessi. Sono state osservate le seguenti tossicità al WHO²⁸: tossicità ematologica (neutropenia (gradi 1-2), leucopenia (gradi 1-2), trombocitopenia (gradi 1-2), anemia (gradi 1-2)), tossicità dermatologica (follicolite facciale risultata dalla sospensione del trattamento fino alla risoluzione del rash nelle 24 ore seguenti) (gradi 1-2) e tossicità della mucosa orale (grado 1). I livelli di CRP sono rimasti stabili durante il corso dello studio (Figura 1A). L'albumina (Figura 1B), GPS (Figura 1C) e ECOG (Figura 1D) all'inizio erano stabili con tendenza al ribasso nel caso dell'albumina e GPS e tendenza al rialzo nel caso di ECOG all'ultima valutazione alla settimana 10.

Durante lo studio, il Performance status ECOG non ha mai superato il valore 2 in tutti i pazienti. Un miglioramento della sensazione di dolore è comparso alla settimana 8, rispetto ai parametri ($P < 0.05$; Figura 1E). E vi è stato anche un miglioramento dell'affaticamento alla settimana 8 e 10 rispetto ai parametri (entrambe < 0.01 ; Figura 1F).

DISCUSSIONE

Il trattamento con Desmodium e Lithothamnium associato a chemioterapia ha avuto un effetto positivo sul Performance status ECOG, con valori mai sopra il 2, e non ha presentato effetti negativi durante il periodo di studio. Il CRP, un indicatore di prognosi nei pazienti affetti da tumore²⁹, è rimasto stabile durante lo studio. Inoltre, ECOG₂₄ e GPS₂₅, indicatori di prognosi e impatto della malattia sull'abilità dei pazienti a compiere azioni quotidiane, sono rimasti stabili durante lo studio. La sensazione di dolore è migliorata alla settimana 8 e 10, mentre l'affaticamento è migliorato alla settimana 10. Una diminuzione di albumina, che indica malnutrizione, malassorbimento, riduzione della funzione epatica e infiammazione cronica che caratterizzano i pazienti affetti da tumore alla testa e al collo³⁰, è rimasta stabile durante tutta la durata dello studio. La terapia associativa con Desmodium, Lithothamnium e chemioterapia è risultata nei livelli stabili di albumina durante il periodo di studio.

CONCLUSIONE

La somministrazione di Desmodium e Lithothamnium associati a chemioterapia è una terapia applicabile a pazienti affetti da tumore alla testa e al collo, offrendo risultati incoraggianti nel miglioramento delle sensazioni di dolore e affaticamento. Tuttavia, non siamo in grado di confermare se questo effetto è stato dovuto al Desmodium e Lithothamnium o alla chemioterapia. Il miglioramento delle sensazioni di dolore e affaticamento è stato validato dal Performance status ECOG che è rimasto stabile, con un valore massimo uguale a 2 durante lo studio, con tendenza verso un miglioramento del Performance status GPS e dei livelli di albumina. L'effetto positivo osservato in questo studio sulla sensazione di dolore, affaticamento, livelli di albumina, Performance status GPS e ECOG suggerisce che il Desmodium ed il Lithothamnium possono modulare i componenti pato-fisiologici che causano il tumore alla testa e al collo. Sono

ovviamente necessari altri studi comparativi che includano l'utilizzo di Desmodium e Lithothamnium così come la chemioterapia su un numero di pazienti più elevato.

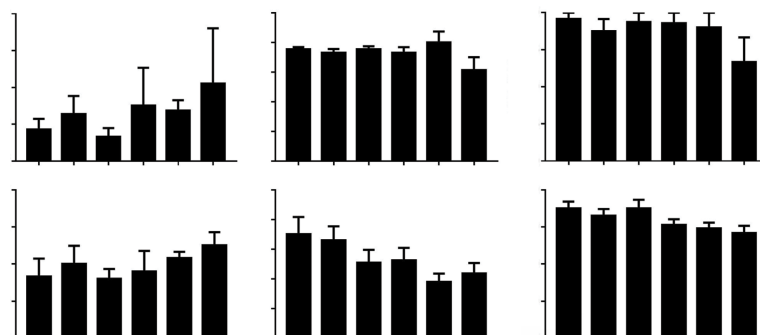


Figura 1 (A) Siero CRP (mg/L); (B) Sieroalbumina (g/dL); (C) GPS (0-2); (D) ECOG performance status (0-5); (E) VAS dolore (0-10 cm); e (F) VAS-F (0-10 cm). * $P < 0.05$ rispetto ai parametri; ** $P < 0.01$ rispetto ai parametri. Abbreviazioni: CRP, C-proteina reattiva; GPS, Glasgow Prognostic Score; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; VAS, visual analog scale; VAS-F, visual analog fatigue scale.

RICONOSCIMENTI

Questo articolo non è stato supportato da nessun finanziamento.

DIVULGAZIONE

Gli autori non segnalano alcun conflitto di interesse in questo studio.

REFERENZE

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24(14):2137-2150.
- Sanderson RJ, Ironside JA. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ*. 2002;325(7368):822-827.
- Bonomo P, Loi M, Desideri I, et al. Incidence of skin toxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy and cetuximab: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:98-110.
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33-40.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-495.
- Shyh-Chang N. Metabolic changes during cancer cachexia pathogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1026:233-249.
- Grabiec K, Burchert M, Milewska M, Błaszczyk M, Grzelkowska-Kowalczyk K. Systemic and local mechanisms leading to cachexia in cancer. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2013;67:1397-1409.
- Miao C, Lv Y, Zhang W, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate (PDTTC) attenuates cancer cachexia by affecting muscle atrophy and fat lipolysis. *Front Pharmacol*. 2017;8:915.

9. Han J, Meng Q, Shen L, Wu G. Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):14.
10. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist.* 2007;12(Suppl 1):22–34.
11. Dmitrieva OS, Shilovskiy IP, Khaitov MR, Grivennikov SI. Interleukins 1 and 6 as main mediators of inflammation and cancer. *Biochemistry (Mosc).* 2016;81(2):80–90.
12. Lin A, Jabbari S, Worden FP, et al. Metabolic abnormalities associated with weight loss during chemoradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1413–1418.
13. Cesar-Netto CA, Colombo AE, Frange C, Andersen ML, Tufik S, Hachul H. Integrative medicine, quality of life and gynecological cancer: Comments on the article titled “Quality-of-life outcomes in patients with gynecologic cancer referred to integrative oncology treatment during chemotherapy”. *Support Care Cancer.* 2016;24(4):1455–1456.
14. Magielse J, Arcoraci T, Breynaert A, et al. Antihepatotoxic activity of a quantified *Desmodium adscendens* decoction and D-pinitol against chemically-induced liver damage in rats. *J Ethnopharmacol.* 2013;146(1):250–256.
15. Rastogi S, Pandey MM, Rawat AK. An ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological profile of *Desmodium gangeticum* (L.) DC. and *Desmodium adscendens* (Sw.) DC. *J Ethnopharmacol.* 2011;136(2):283–296.
16. Addy ME, Burka JF. Effect of *Desmodium adscendens* fractions on antigen- and arachidonic acid-induced contractions of guinea pig airways. *Can J Physiol Pharmacol.* 1988;66(6):820–825.
17. Addy ME, Dzandu WK. Dose-response effects of *Desmodium adscendens* aqueous extract on histamine response, content and anaphylactic reactions in the guinea pig. *J Ethnopharmacol.* 1986;18(1):13–20.
18. Addy ME. Some secondary plant metabolites in *Desmodium adscendens* and their effects on arachidonic acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992;47(1):85–91.
19. Flammini L, Martuzzi F, Vivo V, et al. Hake fish bone as a calcium source for efficient bone mineralization. *Int J Food Sci Nutr.* 2016;67(3):265–273.
20. Matsui MS, Muizzuddin N, Arad S, Marenus K. Sulfated polysaccharides from red microalgae have antiinflammatory properties in vitro and in vivo. *Appl Biochem Biotechnol.* 2003;104(1):13–22.
21. Aslam MN, Kreider JM, Paruchuri T, et al. A mineral-rich extract from the red marine algae *Lithothamnion calcareum* preserves bone structure and function in female mice on a Western-style diet. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(4):313–324.
22. Almeida F, Schiavo LV, Vieira AD, et al. Gastroprotective and toxicological evaluation of the *Lithothamnion calcareum* algae. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(5):1399–1404.
23. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumour.* 8th ed. Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2016.
24. Bandt SK, Roland JL, Pahwa M, et al. The impact of high grade glial neoplasms on human cortical electrophysiology. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173448.
25. Nozoe T, Matono R, Ijichi H, Ohga T, Ezaki T. Glasgow Prognostic Score (GPS) can be a useful indicator to determine prognosis of patients with colorectal carcinoma. *Int Surg.* 2014;99(5):512–517.
26. Ham OK, Kang Y, Teng H, Lee Y, Im EO. Consistency and accuracy of multiple pain scales measured in cancer patients from multiple ethnic groups. *Cancer Nurs.* 2015;38(4):305–311.
27. Lee KA, Hicks G, Nino-Murcia G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry Res.* 1991;36(3):291–298.
28. Franklin HR, Simonetti GP, Dubbelman AC, et al. Toxicity grading systems. A comparison between the WHO scoring system and the Common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting. *Ann Oncol.* 1994;5(2):113–117.
29. Fang Y, Xu C, Wu P, et al. Prognostic role of C-reactive protein in patients with nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8463.
30. Zhang L, Su Y, Chen Z, Wei Z, Han W, Xu A. The prognostic value of preoperative inflammation-based prognostic scores and nutritional status for overall survival in resected patients with nonmetastatic Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(30):e7647.