

ALLEGATO A)



Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale Medicina integrata per i malati oncologici



Elenco Gruppo di redazione per la definizione del PDTA Medicina integrata per i malati oncologici		
Coordinatore Prof. Gianni Amunni Direttore Generale - ISPRO		
Nome	Cognome	Disciplina
Dr.ssa Sonia	Baccetti	Centro Regionale per la medicina integrata (CRMI), Medico Agopuntore
Dr. Franco	Cracolici	Azienda USL Toscana Sud est Medico Agopuntore
Dr. Fabio	Firenzuoli	AOU Careggi Medico Fitoterapeuta
Dr. Carmelo Pasquale	Guido	Azienda USL Toscana Centro Medico Agopuntore
Dr.ssa Francesca	Martella	Azienda USL Toscana centro Medico oncologo
Dr.ssa Cristina	Pennucci	Azienda USL Toscana Nord ovest Medico Oncologo
Dr. Elio Giovanni	Rossi	Azienda USL Toscana Nord ovest Medico Omeopata
Dr.ssa Alessandra	Signorini	Asl Toscana sud est Medico Oncologo
Dr. Enrico	Tucci	Asl Toscana sud est Medico Radioterapista
Collaboratori		
Dr.ssa Maria Teresa	Barletta	Azienda USL Toscana Nord ovest Medico Oncologo
Dr.ssa Mariella	Di Stefano	CRMI, Giornalista
Sig.ra Sabrina	Grifoni	CRMI, Amministrativo
Dr.ssa Chiara	Menicalli	CRMI, Medico Agopuntore
Dr.ssa Cristina	Noberasco	Azienda USL Toscana Nord ovest Medico Oncologo
Dr.ssa Irene	Sacco	Medico agopuntore
Dr. Francesco	Sivelli	AOU Careggi Medico Fitoterapeuta

Indice

1. La medicina integrata nella Rete oncologica toscana
2. Dati epidemiologici
3. Effetti avversi delle medicine integrate
 - 3.1 Agopuntura
 - 3.2 Fitoterapia
 - 3.3 Omeopatia
4. Percorso delle attività di Oncologia Integrata
5. Diagnosi e stadiazione
6. Programma terapeutico
 - 6.1 Chirurgia
 - 6.2 Chemioterapia
 - 6.3 Terapia endocrina
 - 6.4 Radioterapia
 - 6.5 Qualità di vita
7. Follow-up
8. Stili di vita
9. Cure palliative e fine vita
10. Bibliografia

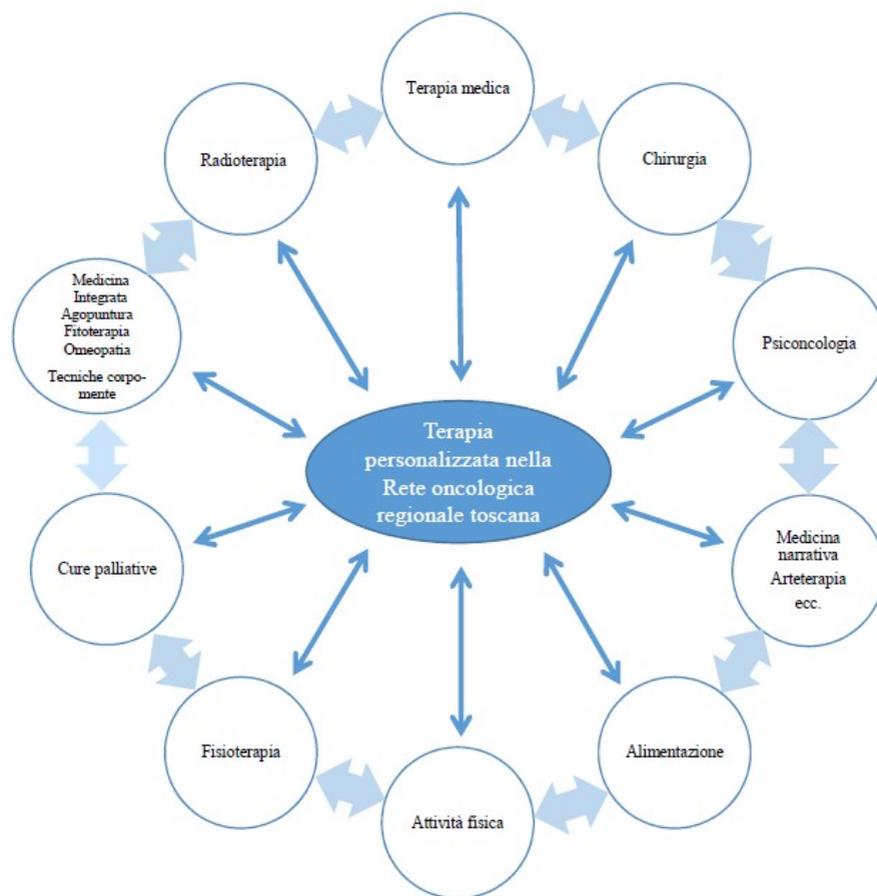
1. La medicina integrata nella Rete oncologica toscana

A livello internazionale, con il termine oncologia integrata, si intendono i trattamenti oncologici, fondati sulle evidenze ed attuati attraverso un approccio multidisciplinare e personalizzato che affiancano ai trattamenti antitumorali convenzionali l'utilizzo di terapie complementari e l'adozione di stili di vita salutari. L'obiettivo è rafforzare l'empowerment e il ruolo pro-attivo della persona, migliorare la salute e la qualità della vita e ridurre gli effetti collaterali della terapia oncologica. La scelta di affiancare alle terapie dei Dipartimenti Oncologici le medicine integrate rappresenta un elemento significativo di innovazione in sanità. Questo modello, già attuato presso centri oncologici internazionali come il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, è inserito nella Rete Oncologica Regionale ed è dotato di un proprio Organismo di Coordinamento, cui si riferiscono i vari ambulatori di medicina complementare integrata distribuiti sul territorio con l'obiettivo di garantire qualità e sicurezza delle cure, interdisciplinarietà e multiprofessionalità.

Dalla fine degli anni '90 le medicine complementari (agopuntura, fitoterapia e omeopatia) sono state progressivamente integrate nel Servizio Sanitario Toscano (SST), attraverso i Piani Sanitari Regionali a partire dal loro inserimento nella L.R. 40/2005.

L'oncologia è stata individuata come settore prioritario d'intervento per le medicine complementari (DGR n. 1224/2016, n. 642/2019) e, in accordo con ITT - ISPRO, alcune terapie complementari di documentata efficacia e sicurezza sono state inserite nei protocolli oncologici, contribuendo all'approccio multidisciplinare alla patologia tumorale, in sintonia con le Linee Guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) sin dal 2018.

Figura 1. Sistema delle relazioni tra professionisti nella Rete oncologica regionale toscana per favorire la personalizzazione delle cure.



Gli atti fondamentali del percorso di integrazione in oncologia sono:

- la DGR n. 418 del 7.4.2015 "*Integrazione delle medicine complementari nella Rete oncologica dell'Istituto Toscano Tumori*" dove si afferma che le medicine complementari sono un elemento significativo di innovazione in sanità (*poiché sicure, efficaci, con scarsi effetti collaterali e tali da migliorare la qualità della vita delle persone che vi fanno ricorso*) e si riconferma l'importanza dell'approccio multidisciplinare alla patologia oncologica che includa le MC con sufficienti livelli di evidenza a integrazione, attivando sinergie tra la Rete toscana dei Dipartimenti Oncologici di ISPRO e le attività pubbliche di medicina complementare;
- il Decreto dirigenziale n. 2986 del 26 febbraio 2021 che approva il documento "Percorsi

- diagnostici terapeutici e assistenziali” (PDTA) per i tumori della mammella e all’Allegato A include il ricorso anche alla medicina integrata per il trattamento degli effetti collaterali della terapia oncologica;
- il documento d’indirizzo pluriennale in ambito oncologico dell’ISPRO (DGR n. 634/2019) nel quale si dà atto del percorso regionale per l’integrazione di alcuni trattamenti di agopuntura, fitoterapia e omeopatia nella Rete dei dipartimenti oncologici con il fine di alleviare i possibili effetti collaterali delle terapie antitumorali e si prevede che tale attività venga offerta dai COD/Accoglienza e dagli A.I.U.T.O. Point, sia oggetto di monitoraggio e, laddove necessario, di implementazione o maggior diffusione capillare, in un’ottica di omogeneità e uguaglianza nell’accesso per tutti i pazienti malati di cancro;
 - l’istituzione del Gruppo di lavoro “*Integrazione delle medicine complementari nella rete oncologica*” (Decreto n. 11285/2020; Decreto Direttore generale ISPRO 15.04.21) con il compito di garantire il monitoraggio, l’implementazione e la maggiore diffusione delle MC nei percorsi oncologici.

Per quanto riguarda la valutazione di efficacia dei trattamenti complementari, la Regione Toscana, quale partner associato della Joint Action European Partnership Against Cancer - EPAAC (2011-2014) della Commissione Europea, ha effettuato una revisione critica della letteratura per valutare l’efficacia di agopuntura e medicina tradizionale cinese, fitoterapia, omeopatia, omotossicologia e medicina antroposofica nel trattamento degli effetti collaterali delle terapie oncologiche e nel miglioramento della qualità della vita. I risultati sono riportati sul sito EPAAC

http://www.epaac.eu/images/END/Final_Deliverables/D5_Complementary_and_alternative_medicine_CAM_in_cancer_care_development_and_opportunities_of_integrative_oncology.pdf.

Su questa base una revisione delle evidenze scientifiche è stata pubblicata nel 2015 nel libro “*Le medicine complementari per il paziente oncologico*” distribuito agli operatori sanitari della Regione Toscana. Nel contesto di una corretta comunicazione e informazione sull’offerta di trattamenti integrati nel SST in campo oncologico, su proposta di ISPRO e del CRMI, nel 2018 la Regione Toscana ha pubblicato la brochure “*Medicina integrata per malati oncologici*”, distribuita in tutte le strutture oncologiche del SST che fornisce informazioni sulle opportunità della medicina integrata in ambito oncologico, sulle possibili interazioni fra i farmaci antitumorali e le terapie complementari e sui corretti stili di vita e invita i pazienti a rivolgersi al servizio sanitario pubblico mettendoli in guardia contro il ricorso nel processo di cura a figure non qualificate o al fai da te sottraendosi a terapie di comprovata efficacia. L’invito è quello di rivolgersi al medico di fiducia, all’oncologo di riferimento e/o agli esperti di medicina integrata del SST.

Nel giugno 2019 è stato inoltre siglato il *Memorandum of Understanding-MOU* tra ISPRO, Azienda USL Toscana Centro e Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) al fine di realizzare ricerche comuni sulla medicina integrata e programmi di aggiornamento e formazione degli operatori di medicina complementare.

2. Dati epidemiologici

Negli Stati Uniti circa il 38% degli adulti e il 12% dei soggetti in età pediatrica utilizza una forma di medicina complementare e/o integrata (1). Uno studio multicentrico europeo (2) riferisce che il 32,2% delle persone si cura con le terapie complementari con percentuali che vanno 5% al 74,8%.

Si stima che in Europa circa il 40% dei malati di tumore utilizzi queste medicine in aggiunta

alle terapie oncologiche. Secondo uno studio condotto su 4.349 pazienti francesi 2 anni dopo diagnosi di tumore, il 16,4% ha utilizzato una medicina o tecnica complementare: omeopatia (64,0%), agopuntura (22,1%), osteopatia (15,1%), fitoterapia (8,1%), nutrizione (7,3%). Il ricorso a questi trattamenti si associa a giovane età, sesso femminile e livello di istruzione superiore (3). Gli stessi fattori predittivi si confermano in uno studio svedese (N: 1297) secondo cui il 26% dei malati di cancro fa ricorso alle CM dopo la diagnosi di tumore per migliorare il benessere psicofisico e la capacità di contrastare la malattia (4). Un'indagine (5) su 633 pazienti in trattamento presso tre centri oncologici di Strasburgo ha rilevato un utilizzo complementare dell'omeopatia del 30,7%, principalmente per ridurre gli effetti collaterali dei trattamenti oncologici (75%).

In Italia il ricorso a queste terapie è esteso e consolidato, con percentuali di utilizzo stimate recentemente al 40% dei pazienti oncologici con sarcoma (6). Una ricerca (7) condotta in sei Dipartimenti Oncologici toscani (Firenze, Prato, Massa Carrara) ha rilevato che il 37,9% dei pazienti con tumore utilizza una o più medicine complementari: dieta e integratori (27,5%), fitoterapia (10,8%), omeopatia (6,4%) e terapie corpo/mente (5,5%). Il 66,3% dei pazienti informa il medico di questa scelta e l'89,6% ne sperimenta i benefici. Una successiva ricerca dello stesso autore, volta a evidenziare i bisogni specifici dei pazienti oncologici (8), ha dimostrato che l'uso delle terapie complementari era associato con il bisogno di essere più coinvolti nella scelta terapeutica (40% vs. 31,7%) e di un maggior dialogo con i terapeuti (44,4% vs. 37,2%). Secondo una *survey* multicentrica (9) condotta in 5 ospedali italiani il 48,9% dei malati oncologici ha utilizzato una CAM, prevalentemente donne con un buon livello di istruzione in trattamento presso strutture altamente specializzate. Secondo una recente indagine presentata al Congresso ASCO 2021 e condotta da IQVIA, il 73% delle donne con cancro al seno riferisce di aver usato almeno un tipo di medicina complementare dopo la diagnosi e il 43% dei pazienti utilizza queste terapie durante le cure oncologiche.

Complessivamente i dati a disposizione mostrano un miglioramento generale della qualità di vita dei malati di tumore che affiancano al percorso oncologico i trattamenti di medicina integrata.

3. Effetti avversi delle medicine integrate

Le medicine integrate hanno effetti collaterali e avversi generalmente scarsi. Per l'agopuntura ciò si riscontra in una serie di studi così come per la medicina omeopatica. Più complesso è il discorso per la fitoterapia, dato che alcune piante medicinali e preparati fitoterapici hanno delle controindicazioni e/o possono determinare delle interazioni/interferenze con i farmaci oncologici.

3.1 Agopuntura

L'agopuntura è ritenuta universalmente una tecnica con effetti collaterali ridotti anche se, a causa della possibile immunocompromissione dei pazienti in chemio- e radioterapia, sono richieste maggiori precauzioni igieniche (10). Sono possibili effetti collaterali minori come dolore localizzato nella sede d'inserimento dell'ago, ematomi e stanchezza (11). Anche secondo una recente review del National Cancer Institute, un aspetto importante nei trattamenti di agopuntura è la dimostrata rarità di effetti collaterali gravi e il fatto che i casi incidentali di infezione siano correlati alla violazione delle procedure di sterilità e negligenza da parte dell'operatore (12). L'agopuntura effettuata da medici è pertanto un trattamento relativamente sicuro e il consenso informato potrebbe essere di aiuto sia ai pazienti sia ai medici (13; 14).

3.2 Fitoterapia

La tollerabilità e la sicurezza degli estratti di piante medicinali sono generalmente molto buone: gli effetti avversi sono principalmente legati a ipersensibilità individuale, utilizzo non corretto o possibile adulterazione dei prodotti di libera vendita, preparazioni domestiche o per erbe da raccolta spontanea (15; 16; 17).

Per quanto concerne le possibili interazioni farmacologiche, durante la terapia (chemioterapia compresa) è necessario evitare prodotti a base di Iperico, perché ne riducono l'efficacia, così come bevande a base di pompelmo, perché ne amplificano l'attività e la tossicità. Per altri fitoterapici serve cautela e una valutazione personalizzata, come per esempio per Echinacea, Ginseng e Curcuma, che possono inibire il Citocromo P450. Casi specifici sono costituiti dai fitoestrogeni, controindicati nelle donne con tumore della mammella ormono-sensibile, e dagli integratori a base di tè verde, controindicati specificamente in pazienti con mieloma multiplo in terapia con bortezomib (18; 19; 20; 21; 22).

3.3 Omeopatia

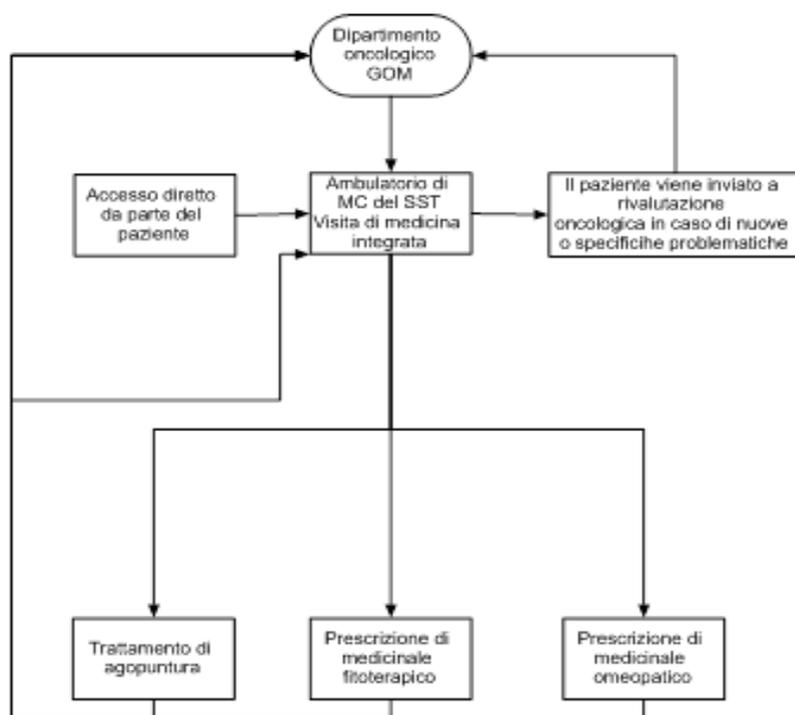
In generale l'omeopatia è considerata una terapia sicura: i medicinali omeopatici non sono tossici e presentano effetti avversi minimi, che scompaiono rapidamente con la sospensione del medicinale; inoltre per via della dose minima somministrata, sono adatti anche a donne in gravidanza, neonati e bambini (23; 24; 25).

Ad essi possono fare riferimento i pazienti che non possono assumere farmaci di sintesi a causa dei loro effetti collaterali. Qualità e sicurezza dei medicinali omeopatici sono garantite dalle istituzioni sanitarie nazionali con riferimento alla legislazione comunitaria e ai criteri della Farmacopea europea.

4. Percorso delle attività di Oncologia Integrata

A fronte di una descrizione generale sull'uso delle medicine integrate riportata nel Cap. 2, la revisione della letteratura consente di affermare che il paziente ha l'opportunità di essere trattato con agopuntura e MTC, fitoterapia e omeopatia, in ogni fase del suo percorso oncologico, dalla fase diagnostica a quella di guarigione, remissione e fine vita, con questo potendo attenuare gli effetti collaterali delle terapie o dei sintomi correlati alla malattia.

Il paziente può essere avviato ai trattamenti di medicina integrata (agopuntura, fitoterapia, omeopatia), tenendo conto del diritto alla scelta terapeutica e della letteratura internazionale, sin dalla valutazione GOM iniziale. In ogni caso, i pazienti vengono indirizzati agli ambulatori di medicina integrata dai CORD, dagli A.I.U.T.O. Point o dai singoli specialisti del percorso oncologico, mantenendo sempre la possibilità di accedere direttamente agli ambulatori, anche senza l'impegnativa del proprio medico di medicina generale. La visita viene effettuata in regime di esenzione dal pagamento del ticket secondo la normativa regionale vigente con il codice 048.



Ai malati oncologici si garantisce un'adeguata informazione su questi trattamenti in ogni fase della malattia con materiale dedicato, messo a disposizione dalla struttura oncologica di riferimento e dagli ambulatori di medicina complementare integrata; il materiale comprende sia la Brochure realizzata dalla Regione Toscana in collaborazione con l'ISPRO e il CRMI, sia informazioni circa la disponibilità dei trattamenti di medicina integrata in oncologia e le modalità di accesso alla visita.

Informazioni si possono reperire anche sul sito di ISPRO all'URL:

http://www.ispo.toscana.it/rete_oncologica_toscana

I pazienti che accedono direttamente all'ambulatorio di medicina integrata e che non sono seguiti da un oncologo di riferimento del SST vengono indirizzati all'UOC Oncologia della Azienda Sanitaria o Ospedaliera Universitaria di riferimento, perché la visita di medicina integrata si esegue di regola dopo l'incontro del paziente con l'oncologo del SST o con il GOM, ai quali spettano le prescrizioni terapeutiche.

Le strutture di oncologia integrata effettuano la valutazione attraverso specifici indicatori di percorso/processo, esito e gradimento e diffondono i risultati ottenuti.

In Toscana è già stato riconosciuto un modello d'integrazione delle medicine integrate nei percorsi oncologici attraverso la rete delle Breast Unit; nell'ambito di questa Rete sono già state esplicitate le modalità di integrazione delle terapie oncologiche con quelle complementari nell'ambito degli ultimi PDTA regionali.

5. Diagnosi e stadiazione

Il distress in ambito oncologico "è un'esperienza spiacevole multifattoriale di natura psicologica (cioè cognitiva, emotiva e comportamentale), sociale, spirituale e/o fisica, che può interferire con la capacità di affrontare la malattia tumorale, i suoi sintomi fisici e il suo trattamento. Il distress si estende lungo un continuum che va dalle normali sensazioni di

vulnerabilità, tristezza e paura, a problemi che possono diventare invalidanti come depressione, ansia, panico, isolamento sociale e crisi esistenziale e spirituale” (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Distress Management – version 2.2021 (26).

La diagnosi di tumore e le sue conseguenze, secondo Galway, possono avere un forte impatto negativo sulla vita dei malati e delle loro famiglie, ben oltre la vasta gamma di sintomi fisici sui quali generalmente si concentra l’attenzione di chi ha in cura i pazienti. Il 30% circa dei pazienti oncologici con nuova diagnosi è affetto da ansia clinicamente significativa, la prevalenza di depressione varia dal 20% al 35% e fino al 75% dei soggetti sviluppa disagio psicologico. Queste situazioni possono limitare notevolmente l’individuo nelle sue attività, arrivando a rappresentare anche un problema sociale ed economico e possono ostacolare la capacità di affrontare la malattia, riducendo la compliance terapeutica. Tali aspetti sono, a volte, così rilevanti da portare alcuni autori a suggerire di considerare il cancro una malattia biopsicosociale” (27).

Le medicine integrate rappresentano una risorsa importante nella gestione di questi sintomi.

	Agopuntura	Fitoterapia	Omeopatia
Ansia, depressione	X	X	X
Insonnia	X	X	X

Le linee guida per l’utilizzo della medicina integrata nel tumore della mammella della Society for Integrative Oncology-SIO (28), riprese anche dall’American Society of Clinical Oncology-ASCO (29), suggeriscono che l’agopuntura possa essere considerata come opzione per il trattamento di ansia, disturbi dell’umore e per migliorare la qualità della vita nei pazienti con tumore.

Pur non disponendo di studi condotti specificamente su pazienti oncologici, insonnia, ansia e depressione possono essere trattate con grande efficacia da numerosi estratti vegetali (30; 31). Escludendo l’iperico, cui si può ricorrere nei periodi in cui il paziente è libero dall’utilizzo di altri farmaci (32), lo zafferano dimostra una buona efficacia nei disturbi di ansia e depressione lieve-moderata (33), così come la rodiola per le sue proprietà adattogene ed antidepressive (34).

Per trattare ansia e insonnia possono essere utilizzati principalmente, da soli o in associazione, valeriana (35), L-teanina (22) e lavanda olio essenziale (36).

Alcuni studi descrivono gli effetti positivi dell’omeopatia sui sintomi di ansia e depressione (37; 38; 39; 40; 41; 42). Non sono stati pubblicati studi specifici sul trattamento omeopatico dell’insonnia in campo oncologico, ma diversi studi ne hanno valutato positivamente l’efficacia nell’insonnia in generale (43; 44; 45; 46). In questo ambito, gli studi sono per lo più piccoli e non randomizzati, ma dimostrano in generale un elevato livello di soddisfazione dei pazienti in termini di esiti.

6. Programma terapeutico

Dopo diagnosi e stadiazione, il paziente viene avviato ai trattamenti antitumorali.

Per quanto riguarda l’immunoterapia e i farmaci biologici al momento non ci sono sufficienti esperienze cliniche che mostrino l’efficacia del ricorso alla medicina integrata.

6.1 Chirurgia

Negli ultimi anni diversi studi clinici hanno descritto l'effetto/efficacia dei trattamenti complementari integrati sui più comuni sintomi correlati agli interventi chirurgici in oncologia.

Sintomi	Agopuntura	Fitoterapia	Omeopatia
Nausea e vomito post-chirurgico	X	X	
Dolore pre-, intra- e post-operatorio	X	X	
Prevenzione ematomi ed edemi post-chirurgici		X	X
Linfedema	X	X	
Cicatrici	X		
Astenia	X	X	
Ansia, depressione e insonnia	X	X	X

Nausea e vomito post-chirurgico

Le linee guida per la PONV della Society for Ambulatory Anesthesia (47) inseriscono l'agopuntura fra i possibili trattamenti non farmacologici della nausea e del vomito post-chirurgici, confermato dall'aggiornamento delle linee guida pubblicato nel 2020 (48) che include 59 trial con 7667 partecipanti. Anche l'auricoloterapia si è dimostrata efficace con una forte evidenza (49).

L'agopuntura viene indicata per il trattamento e la prevenzione della nausea anticipatoria nelle Linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versione 1.2021.

Lo zenzero è pianta utilizzabile per il trattamento della nausea e la prevenzione del vomito nei pazienti oncologici (50). La Cannabis costituisce un'opzione terapeutica di seconda linea (51; 52; 53) utilizzabile per contrastare nausea, vomito e stitichezza in pazienti oncologici, in particolare da oppiacei.

Dolore pre, intra e post operatorio

Secondo la recente review e metanalisi di Yihan (54), l'agopuntura e la digitopressione determinano un miglioramento significativo del dolore da cancro riducendo il fabbisogno di analgesici compresa la morfina (14 RCT, 920 casi). La revisione di Yuan (55) mostra inoltre un rilevante ruolo dell'agopuntura nel favorire il rapido recupero dei pazienti nella fase perioperatoria. Nello specifico, allevia ansia e stress durante la fase preoperatoria, riduce l'uso di analgesici e la risposta allo stress, mantiene la stabilità respiratoria e l'omeostasi durante l'intervento chirurgico. Da ciò deriva la raccomandazione circa l'utilizzo di agopuntura, digitopressione e interventi farmacologici per la gestione multimodale del dolore secondo NCCN 2021 (56).

La boswellia è utile per controllare il dolore e ridurre l'edema post-operatorio e provocato da

inibitori dell'aromatasi (57). La cannabis può essere un'altra opzione terapeutica per il controllo della sintomatologia dolorosa resistente alla terapia convenzionale (58).

Prevenzione di ematomi ed edemi post-chirurgici

Esiste un uso consolidato di Arnica montana e di altri medicinali omeopatici, come Bellis perennis, per ridurre le conseguenze di traumi, edemi, seromi ed ematomi (59; 60; 61; 62); studi recenti confermano l'efficacia di Arnica montana (e in minore misura di altri medicinali come Bellis perennis) in diluizioni omeopatiche nella prevenzione di seromi ed ematomi post-chirurgici anche dopo mastectomia (63; 64; 65).

Linfedema

Agopuntura e moxibustione sono sicuri e possono contribuire a migliorare il linfedema (66, 67). La metanalisi di Jin (20 RCT, 778 partecipanti) mostra che il trattamento con agopuntura e moxibustione ha un tasso di efficacia significativamente superiore rispetto alla medicina occidentale, alla fisioterapia e al training funzionale (RR 1.03; $p < 0.00001$) e risulta migliore della fisioterapia nel ridurre la circonferenza del braccio ($p < 0.00001$).

Astenia

La review e metanalisi di Jang 2020 (68) dimostra che l'agopuntura ha un potenziale terapeutico nella gestione della fatigue correlata al cancro. Questo ha fatto sì che il quinto Consensus sulle linee guida per il tumore della mammella avanzato dell'ESO-ESMO (69) e le linee guida NCCN Survivorship (2021) indichino l'agopuntura come opzione di trattamento dell'astenia.

Per migliorare la fatigue è possibile utilizzare estratti di Guaranà (70) per il suo contenuto in caffeina ed estratti di Ginseng.

Ansia, depressione, insonnia

Per questi sintomi si rimanda al capitolo 5 Diagnosi e stadiazione.

6.2 Chemioterapia

Nei sintomi più frequenti che si manifestano a seguito del trattamento chemioterapico, le medicine complementari integrate possono determinare il miglioramento dell'intensità degli stessi migliorando la qualità della vita.

Sintomi	Agopuntura	Fitoterapia	Omeopatia
Nausea e vomito post-chemioterapici	X	X	
Astenia	X	X	
Neuropatie periferiche	X	X	
Ansia, depressione e insonnia	X	X	X
Mucosite	X	X	X

Nausea e vomito post chemioterapici

L'utilizzo di agopuntura, digitopressione e auricoloterapia è stato valutato positivamente dalla

review di McDonald (71). Anche l'auricoloterapia si è dimostrata efficace, con una forte evidenza (49).

Le linee guida della Society for Integrative Oncology e dall'American Society of Clinical Oncology (28-29) raccomandano digitopressione ed elettro-agopuntura, in aggiunta agli antiemetici, per ridurre la nausea e il vomito da chemioterapia nel tumore della mammella. Nel quinto Consensus sulle linee guida per il tumore della mammella avanzato ESO-ESMO (69) si indica il possibile utilizzo dell'agopuntura per la nausea e vomito da chemioterapia e nelle Linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021) si sottolinea il possibile ruolo dell'agopuntura per trattamento e prevenzione della nausea anticipatoria (72).

Per la fitoterapia si rimanda al capitolo 6.1 Chirurgia.

Astenia

Per l'agopuntura e la fitoterapia si rimanda al capitolo 6.1 Chirurgia.

Neuropatie periferiche

Le linee guida NCCN Survivorship 2021 (12) riconoscono l'agopuntura quale alternativa terapeutica per il dolore neuropatico. La metanalisi di Jin (19 RCT, 1174 partecipanti) mostra che l'agopuntura migliora significativamente la neuropatia indotta da chemioterapia (73) e ha un buon risultato sul recupero della velocità di conduzione nervosa e sul miglioramento del dolore. Negli ultimi anni sempre più articoli di letteratura giustificano l'utilizzo dell'agopuntura per il controllo di questo sintomo (74; 75; 76).

Ansia, depressione, insonnia

Per questi sintomi si rimanda al capitolo 5 Diagnosi e stadiazione.

Mucosite

Diversi studi confermano l'efficacia di alcuni estratti fitoterapici, in particolare di mirra ed aloe, per il trattamento della mucosite (77-79).

Il collutorio omeopatico composto da *Arnica*, *Calendula*, *Hamamelis*, *Bellis perennis* e altre sostanze in diluizione omeopatica, può ridurre in modo statisticamente significativo la gravità e la durata della stomatite indotta da chemioterapia (80).

6.3 Terapia endocrina

Anche gli effetti avversi della endocrinoterapia antitumorale possono trarre beneficio da alcuni trattamenti di medicina complementare.

Sintomi	Agopuntura	Fitoterapia	Omeopatia
Dolori da inibitori dell'aromatasi	X	X	X
Vampate di calore	X	X	X
Ansia, depressione e insonnia	X	X	X

Dolori da inibitori dell'aromatasi

L'agopuntura è indicata per il trattamento delle artralgie da inibitori dell'aromatasi dalle linee

guida NCCN Survivorship (2021) e dalle linee guida lungoviventi AIOM, 2019 (81), sebbene in quest'ultimo caso con potenza bassa di raccomandazione e qualità bassa di evidenza.

Nelle pazienti con cancro al seno l'agopuntura è indicata nel trattamento delle artralgie da inibitori dell'aromatasi. La metanalisi di Liu ha mostrato che l'agopuntura è un trattamento sicuro ed efficace (82) e Hershman, già nel 2018, concludeva che il trattamento con agopuntura permette di migliorare in modo soddisfacente la sintomatologia (83). L'indicazione è stata accolta dalle più accreditate linee guida internazionali oncologiche, dopo che la SIO nel 2017 ha per prima raccomandato l'elettro-agopuntura per il dolore muscoloscheletrico da inibitori dell'aromatasi, come riportato nelle più accreditate linee guida internazionali a partire da quelle ASCO del 2018 (12, 29, 81).

Per la fitoterapia si rimanda al capitolo 6.1. Chirurgia.

L'omeopatia ha un consolidato utilizzo nell'alleviare il dolore in particolare muscoloscheletrico (84) ed ha effetti positivi anche nel trattamento del dolore articolare e nelle rigidità da terapia con antiaromatasi (85).

Vampate di calore

La review di Garcia, che ha incluso 8 studi, ha dimostrato che il trattamento con agopuntura è significativamente migliore dell'agopuntura sham, lo stesso ha fatto la review di Chen, su altri 16 studi (86-87). Diversi RCT (88-90) hanno dimostrato una riduzione significativa delle vampate e più di un lavoro ha dimostrato che questo avviene con minori effetti collaterali rispetto a gabapentin o venlafaxina. Non stupisce quindi che l'agopuntura sia stata inserita nelle linee guida internazionali sia di patologia sia sulla cancer survivorship (AIOM, ESMO, ASCO, NCCN) quale opzione terapeutica per la sindrome vasomotoria.

Gli estratti isopropanolici di cimicifuga dimostrano un'ottima tollerabilità ed efficacia (91-93) anche nelle pazienti oncologiche in terapia con farmaci antiestrogenici.

Diversi studi (94-100) hanno mostrato l'efficacia dell'omeopatia nel trattamento delle vampate di calore (*Lachesis mutus*, *Sepia officinalis*, *Pulsatilla*, *Sulphur* e *Sanguinaria*).

Ansia, depressione, insonnia

Per questi sintomi si rimanda al capitolo 5 Diagnosi e stadiazione.

6.4 Radioterapia

Il piano di cura personalizzato terrà conto anche dell'utilizzo del trattamento di medicina integrata per contenere gli effetti avversi della radioterapia.

Sintomi	Agopuntura	Fitoterapia	Omeopatia
Astenia	X	X	
Ansia, depressione e insonnia	X	X	X
Xerostomia	X		
Disfagia	X		

Radiodermite		X	X
--------------	--	---	---

Astenia

Per questo sintomo si rimanda al capitolo 6.1 Chirurgia.

Ansia, depressione, insonnia

Per questi sintomi si rimanda al capitolo 5 Diagnosi e stadiazione.

Xerostomia

L'agopuntura è efficace nella gestione della xerostomia indotta da radioterapia (101). Una recente review e metanalisi (102), (8 RCT, 725 partecipanti), riporta che l'agopuntura è efficace senza causare effetti avversi seri. Vogliamo però evidenziare che, in questo caso, la qualità degli studi è bassa.

Disfagia

Uno studio pilota randomizzato (103) sulla disfagia acuta in pazienti con SCCHN (squamous cell carcinoma of the head and neck) durante e dopo RT ha dimostrato che l'utilizzo dell'agopuntura si associa a un miglioramento della qualità della vita a 12 mesi dal termine della radioterapia, rispetto al suo mancato utilizzo.

Radiodermite

È stata dimostrata l'efficacia di preparazioni in crema a base di boswellia (104).

L'omeopatia è efficace nella prevenzione e terapia delle radiodermiti (Radium bromatum e Belladonna), in combinazione o in successione. L'efficacia è confermata da diversi studi (105-110).

6.5 Qualità di vita

La letteratura internazionale evidenzia un miglioramento generale della qualità di vita dei malati di tumore che affiancano al percorso oncologico i trattamenti di medicina integrata.

	Agopuntura	Fitoterapia	Omeopatia
Qualità di vita	X	X	X

L'agopuntura migliora la qualità di vita senza effetti avversi rilevanti perché migliora i sintomi correlati al tumore e alle terapie oncologiche: in particolare allevia la fatigue, riduce diarrea, dolore e flatulenza dopo l'intervento chirurgico (111). La metanalisi di Shi ha confermato che la MTC in supporto alla chemioterapia ne riduce gli effetti collaterali soprattutto a livello gastrointestinale, migliorando la qualità di vita (112).

Alcuni estratti vegetali (*Astragalus membranaceus*) mantengono l'efficienza del sistema immunitario nei pazienti oncologici, riducono gli effetti collaterali della chemioterapia e

migliorano la qualità della vita dei pazienti, senza rischi di interazioni con i chemioterapici (87; 113-114).

L'omeopatia ha evidenziato il miglioramento della qualità della vita in donne con tumore mammario o con diverse neoplasie (115-116). Lo studio di Frass ha dimostrato una qualità di vita significativamente più alta anche in pazienti con tumore del polmone (117).

7. Follow-up

Molti sintomi presenti durante il trattamento antitumorale persistono anche nel follow-up (vampate di calore, dolori articolari, ansia, depressione e insonnia prevalentemente legate all'evoluzione della malattia, linfedema, astenia e radiodermite).

Per il trattamento di questi sintomi si rimanda ai capitoli 5 Diagnosi e stadiazione e 6 Programma terapeutico.

8. Stili di vita

L'OMS afferma che fumo, abuso di alcolico, obesità, scorretta alimentazione e scarsa o inesistente attività fisica sono i maggiori fattori di rischio per le malattie croniche, tra cui il cancro (118) e in particolare per il cancro della mammella (119-124). Altri studi hanno documentato una stretta relazione tra il cancro del colon-retto e la dieta (125-127), in particolare, come rilevano la stessa OMS e l'International Agency for Research on Cancer - IARC), con l'eccessivo consumo di carne rossa e carni processate (128). Si sottolinea poi che frutta e verdura possono svolgere un ruolo nella protezione dal rischio di cancro gastrico (129). Per quanto riguarda l'attività fisica, la medicina integrata consiglia pratiche corporee come il Qi Gong, il Tai Chi, lo yoga, la mindfulness, nelle quali il movimento è associato a tecniche di respirazione e di consapevolezza. Le medicine complementari possono rafforzare nei pazienti la convinzione a mantenere stili di vita più "virtuosi" e comportamenti che migliorano la salute (130). Una *survey* della Regione Toscana e dell'ARS (2014) su stili di vita dei pazienti afferenti agli ambulatori di medicina complementare del SSR ha dimostrato che i cittadini che utilizzavano le medicine complementari avevano abitudini di vita meno sedentarie e consumi alimentari più salutari rispetto alla popolazione nazionale (131).

Nell'ottica della prevenzione, l'oncologia integrata suggerisce l'adozione di stili di vita salutari e la riduzione dell'assunzione di carboidrati raffinati (zucchero bianco, farine bianche di tipo industriale "0" e "00"), carne rossa e insaccati, favorendo il consumo di pesce di piccola taglia, cibi integrali, Crucifere (cavoli, broccoli, verze, cavolini di Bruxelles ecc.), frutta fresca e alimenti contenenti acido ellagico in grado di inibire l'angiogenesi tumorale (lamponi, more, ribes, mirtilli e melograno). Sono in corso diversi studi sull'effettivo rapporto costo-efficacia di regimi alimentari specifici in pazienti con cancro presente o pregresso. Per la complessità e la durata degli stessi a oggi, per quanto promettenti, non si sono ancora raggiunte conclusioni universalmente condivise, ma vi è accordo unanime sulla valenza di una dieta e di uno stile di vita in linea con le 10 regole dell'OMS.

9. Cure palliative e fine vita

I sintomi trattati per la gestione del fine vita in oncologia integrata sono quelli già riportati nei capitoli precedenti (dolore, dolore neuropatico, ansia/depressione ecc.).

L'agopuntura è una delle terapie complementari maggiormente utilizzate in questa fase, insieme alle tecniche di integrazione psicocorporea (massaggio con o senza aromaterapia, Feldenkrais, Metodo Alexander, manipolazione spinale, tocco-massaggio ecc.). Queste

tecniche non richiedono un impegno fisico, trovando pertanto applicazione anche in presenza di astenia marcata e nel fine vita. Ansia, insonnia, depressione, fatigue e dolore sono i sintomi riportati negli studi clinici come outcome. Si fa ricorso anche ad altre pratiche corpo-mente (ipnosi, yoga, tai chi, qigong, meditazione e mindfulness; tecniche espressive come musicoterapia, arte-terapia, danza movimento terapia ecc.) che richiedono la partecipazione attiva del paziente, se le sue condizioni lo consentono (132).

10. Bibliografia

1. National Center for Complementary and Alternative Medicine The Use of Complementary and Alternative Medicine in the United States. December 2008 <https://files.nccih.nih.gov/s3fs-public/camuse.pdf>
2. Frass M, Strassl RP, Friehs H, Müllner M, Kundi M, Kaye AD. Use and acceptance of complementary and alternative medicine among the general population and medical personnel: a systematic review. *Ochsner J.* 2012, Spring;12(1):45-56.
3. Sarradon-Eck A, Bouhnik AD, Rey D, Bendiane MK, Huiart L, Peretti-Watel P. Use of non-conventional medicine two years after cancer diagnosis in France: evidence from the VICAN survey. *J Cancer Surviv.* 2017 Aug;11(4):421-430.
4. Wode K, Henriksson R, Sharp L, Stoltenberg A, Hök Nordberg J. Cancer patients' use of complementary and alternative medicine in Sweden: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med.* 2019 Mar 13;19(1):62.
5. Bagot JL, Legrand A, Theunissen I. Use of Homeopathy in Integrative Oncology in Strasbourg, France: Multi-center Cross-Sectional Descriptive Study of Patients Undergoing Cancer Treatment. *Homeopathy.* 2021 Mar 4.
6. Longhi A, Setola E, Ferrari C, Carretta E. Complementary and alternative medicine in sarcoma patients treated in an Italian sarcoma center. 17 (2) 516-522 (2021)
7. Bonacchi A, Fazzi L, Toccafondi A et al. Use and Perceived Benefits of Complementary Therapies by Cancer Patients Receiving Conventional Treatment in Italy. *J Pain Symp Management*, 2014, 47, (1), 26-34.
8. Bonacchi A, Toccafondi A, Mambrini A, Cantore M, Muraca MG, Focardi F, Lippi D, Miccinesi G. Complementary needs behind complementary therapies in cancer patients. *Psychooncology.* 2015 Sep;24(9):1124-30.
9. Berretta et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. *Oncotarget.* 2017 Apr 11;8(15):24401-24414.
10. Shen J, Wenger N, Glaspy J, et al.: Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: A randomized controlled trial. *JAMA* 284 (21): 2755-61, 2000.
11. Enblom A, Johnsson A: Type and frequency of side effects during PC6 acupuncture: observations from therapists and patients participating in clinical efficacy trials of acupuncture. *Acupunct Med* 35 (6): 421-429, 2017.
12. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Survivorship Version 1.2021 - February 24, 2021.
13. Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, Reitmayr S, Hoppe A, Ernst E, Linde K. Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 12;164(1):104-5.
14. Witt CM, Pach D, Reinhold T, Wruck K, Brinkhaus B, Mank S, Willich SN. Treatment of the adverse effects from acupuncture and their economic impact: a prospective study in 73,406 patients with low back or neck pain. *Eur J Pain.* 2011 Feb;15(2):193-7.
15. Menniti-Ippolito F, Ippolito I, Pastorelli AA, Altieri I, Scalise F, De Santis B, Debegnach F, Brera C, Pacifici R, Pichini S, Pellegrini M, Rotolo MC, Graziano S, Palazzino G, Multari G, Gallo FR, Neri B, Giannetti L, Russo K, Fedrizzi G, Bonan S, Mazzanti G, Moro PA, Salvi E, Firenzuoli F, Valeri A, Moretti U, Traversa G, Silano M, Stacchini P, Boniglia C. Turmeric (*Curcuma longa* L.) food supplements and hepatotoxicity: an integrated evaluation approach. *Ann*

Ist Super Sanita. 2020 Oct-Dec;56(4):462-469.

16. Williams CT. Herbal Supplements: Precautions and Safe Use. *Nurs Clin North Am*. 2021 Mar;56(1):1-21. doi: 10.1016/j.cnur.2020.10.001.

17. Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, Ippoliti I, Menniti-Ippolito F, Gallo E, et al. Acute liver injury following turmeric use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database and systematic review of case reports. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Mar;87(3):741-753.

18. Valenzuela B, Rebollo J, Pérez T, Brugarolas A, Pérez-Ruixo JJ. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients: a case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;72(6):978-81.

19. Fasinu PS et al. Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs-A Focus on Clinically Significant Findings. *Front Oncol*. 2019 Dec 3;9:1356.

20. Drozdoff L, Klein E, Kalder M, Brambs C, Kiechle M, Paepke D Potential Interactions of Biologically Based Complementary Medicine in Gynecological Oncology. *Integr Cancer Ther*. 2019 Jan-Dec;18:1534735419846392.

21. Pilla Reddy V, Jo H, Neuhoff S. Food constituent- and herb-drug interactions in oncology: Influence of quantitative modelling on Drug labelling. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Mar 18.

22. Williams JL et al. The Effects of Green Tea Amino Acid L-Theanine Consumption on the Ability to Manage Stress and Anxiety Levels: a Systematic Review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2020 Mar;75(1):12-23.

23. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *British Homeopathic Journal* 2000; 89 (Suppl 1):35-8.

24. Endrizzi C, Rossi E, Crudeli L, Garibaldi D. Harms in homeopathy: aggravations, adverse drug events or medication errors? *Homeopathy* 2005; 94:233-40.

25. Stub T, Kristoffersen AE, Overvåg G, Jong MC, Musial F, Liu J. Adverse effects in homeopathy. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Explore (NY)*. 2020 Nov 28:S1550-8307(20)30379-7.

26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Distress Management – version 2.2021 (https://www.nccn.org/guidelines/category_1).

27. Bultz BD, Carlson LE. Emotional distress: the sixth vital sign—future directions in cancer care. *Psychooncology*. 2006 Feb;15(2):93-5.

28. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Mumber M, Seely D, Zick SM, Boyce LM, Tripathy D. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2017 May 6;67(3):194-232.

29. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, Fouladbakhsh JM, Gil B, Hershman DL, Mansfield S, Mussallem DM, Mustian KM, Price E, Rafta S, Cohen. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 1;36(25):2647-2655.

30. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother Res*. 2018 Jul;32(7):1147-1162.

31. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J. Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. *Phytother Res*. 2018 May;32(5):865-891.

32. Apaydin EA et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev*. 2016 Sep 2;5(1):148

33. Dai L, Chen L, Wang W. Safety and Efficacy of Saffron (*Crocus sativus* L.) for Treating Mild to Moderate Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Nerv Ment Dis*. 2020 Apr;208(4):269-276

34. Hung SK, Perry R, Ernst E. The effectiveness and efficacy of *Rhodiola rosea* L.: a systematic review of randomized clinical trials. *Phytomedicine*. 2011 Feb 15;18(4):235-44. doi: 10.1016/j.phymed.2010.08.014. Epub 2010 Oct 30.

35. Shinjyo N et al. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A

Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Integr Med.* Jan-Dec 2020;25:2515690X20967323.

36. Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gensini GF, Firenzuoli F. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2019 Dec;65:153099.

37. Adler UC, Paiva NM, Cesar AT, et al. Homeopathic Individualized Q-Potencies versus Fluoxetine for Moderate to Severe Depression: Double-Blind, Randomized Non-Inferiority Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:520182.

38. Coppola L, Montanaro F. Effect of a homeopathic-complex medicine on state and trait anxiety and sleep disorders: a retrospective observational study. *Homeopathy.* 2013 Oct;102(4):254-61.

39. Bagherian M, Mojembari AK, Hakami M (2014) The Effects of Homeopathic Medicines on Reducing the Symptoms of Anxiety and Depression: Randomized, Double Blind and Placebo Controlled. *J Homeop Ayurv Med* 3:167.

40. Viksveen, P., Relton, C. & Nicholl, J. Depressed patients treated by homeopaths: a randomised controlled trial using the “cohort multiple randomised controlled trial” (cmRCT) design. *Trials* 18, 299 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2040-2>.

41. Güthlin C, Walach H, Naumann J, Bartsch HH, Rostock M. Characteristics of cancer patients using homeopathy compared with those in conventional care: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2010; 21:1094-9.

42. Rostock M, Naumann J, Güthlin C, Guenther L, Bartsch HH, Walach H. Classical homeopathy in the treatment of cancer patients - a prospective observational study of two independent cohorts. *BMC Cancer.* 2011; 17:11-9.

43. Bell IR, Howerter A, Jackson N, Aickin M, Baldwin CM, Bootzin RR. Effects of homeopathic medicines on polysomnographic sleep of young adults with histories of coffee-related insomnia. *Sleep Medicine* 2010; 12:505-11.

44. Brooks AJ, Bell IR, Howerter A, Jackson N, Aickin M. Effects of homeopathic medicines on mood of adults with histories of coffee-related insomnia. *Forschende Komplementärmedizin* 2010;17:250-7.

45. Naudé DF, Couchman IMS, Maharaj A. Chronic primary insomnia: efficacy of homeopathic simillimum. *Homeopathy* 2010; 99(1):63-8.

46. Villet S, Vacher V, Colas A, Danno K, Masson JL, Marijnen P, Bordet MF. Open-label observational study of the homeopathic medicine *Passiflora Compose* for anxiety and sleep disorders. *Homeopathy.* 2016 Feb;105(1):84-91.

47. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayalan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramèr MR; Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2014 Jan;118(1):85-113.

48. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, Jin Z, Kovac AL, Meyer TA, Urman RD, Apfel CC, Ayad S, Beagley L, Candiotti K, Englesakis M, Hedrick TL, Kranke P, Lee S, Lipman D, Minkowitz HS, Morton J, Philip BK. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg.* 2020 Aug;131(2):411-448.

49. Melo R.N.R., Francisco S.C., de Castro Moura C., Loudon K., Sawada N.O., de Cássia Lopes Chaves E., Machado Chianca T.C., Nogueira D.A., Zhu S.J. and Mesquita Garcia A.C. Auriculotherapy to control chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer protocol of a systematic review. *Syst Rev.* 2019 Aug 15;8(1):206.

50. Bhargava R et al. The effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2020 Jul;28(7):3279-3286.

51. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2008;17:431-43.

52. Smith LA, Jess CE. Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving

- chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 11: CD009464.
53. Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents. *Drugs*. 2013;73:249-62.
54. Yihan He, PhD; Xinfeng Guo, PhD; Brian H. May, PhD; Anthony Lin Zhang, PhD; Yihong Liu, MM; Chuanjian Lu, MD; Jun J. Mao, MD; Charlie Changli Xue, PhD; Haibo Zhang, MD. Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2019 Dec 19.
55. Yuan W, Wang Q. Perioperative acupuncture medicine: a novel concept instead of acupuncture anesthesia. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Mar 20;132(6):707-715.
56. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Adult Cancer pain Version 2.2021 – June 3, 2021.
57. Roy NK et al. An Update on Pharmacological Potential of Boswellic Acids against Chronic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 22;20(17):4101. doi: 10.3390/ijms20174101
58. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, Perrot S, Schäfer M, Wells C, Brill S. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018 Oct;22(9):1547-1564. doi: 10.1002/ejp.1297. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30074291.
59. Oberbaum M, Galoyan N, Lerner-Geva L, Singer SR, Grisaru S, Shashar D, Samueloff A. The effect of the homeopathic remedies *Arnica montana* and *Bellis perennis* on mild postpartum bleeding--a randomized, double-blind, placebo-controlled study--preliminary results. *Complement Ther Med*. 2005 Jun;13(2):87-90.
60. Seeley BM, Denton AB, Ahn MS, Maas CS (2006) Effect of homeopathic *Arnica montana* on bruising in face-lifts: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Facial Plast Surg* 8(1):54–59.
61. Chaiet SR, Marcus BC. Perioperative *Arnica montana* for Reduction of Ecchymosis in Rhinoplasty Surgery. *Ann Plast Surg*. 2016 May;76(5):477-82.
62. Kang JY, Tran KD, Seiff SR, Mack WP, Lee WW (2017) Assessing the effectiveness of *Arnica montana* and *Rhododendron tomentosum (Ledum palustre)* in the reduction of ecchymosis and edema after oculo-facial surgery: preliminary results. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 33(1):47–52.
63. Sorrentino L, Piraneo S, Riggio E, Basilicò S, Sartani A, Bossi D, Corsi F. Is there a role for homeopathy in breast cancer surgery? A first randomized clinical trial on treatment with *Arnica montana* to reduce post-operative seroma and bleeding in patients undergoing total mastectomy. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2017 Jan 3;6(1):1-8.
64. Maisel-Lotan, Adi; Lysy, Ido; Binenboym, Rami; Eizenman, Nirit; Gavriel Stuchiner, Barak; Goldstein, Oren; Oberbaum, Menahem; Gronovich, Yoav D. *Arnica Montana* and *Bellis Perennis* for Seroma Reduction Following Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction: Prospective, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial, *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*: August 2019 - Volume 7 - Issue 8S-1 - p 24-25.
65. Lotan, A.M., Gronovich, Y., Lysy, I. et al. *Arnica montana* and *Bellis perennis* for seroma reduction following mastectomy and immediate breast reconstruction: randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Eur J Plast Surg* 43, 285–294 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00238-019-01618-7>.
66. Chien TJ, Liu CY, Fang CJ. The Effect of Acupuncture in Breast Cancer-Related Lymphoedema (BCRL): A Systematic Review and Meta-Analysis; *Integr Cancer Ther*. 2019, 18:1-9.
67. Jin H, Xiang Y, Feng Y, Zhang Y, Liu S, Ruan S, Zhou H. Effectiveness and Safety of Acupuncture Moxibustion Therapy Used in Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis; *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 May 11;2020:3237451.
68. Jang A, Brown C, Lamoury G, Morgia M, Boyle F, Marr I, Clarke S, Back M, Oh B. The Effects of Acupuncture on Cancer-Related Fatigue: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. 2020 Jan-Dec;19:1534735420949679.
69. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS,

Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649.

70. De Araujo DP et al. The use of guarana (*Paullinia cupana*) as a dietary supplement for fatigue in cancer patients: a systematic review with a meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2021 Jun 19.

71. McDonald J, Janz S. *The Acupuncture Evidence Project: A Comparative Literature Review (Revised edition)*. Brisbane: Australian Acupuncture and Chinese Medicine Association Ltd; 2017. <http://www.acupuncture.org.au>.

72. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Antiemesis Version 1.2021 - December 23, 2020

73. Jin Y, Wang Y, Zhang J, Xiao X, Zhang Q. Efficacy and Safety of Acupuncture against Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Nov 9;2020:8875433.

74. Deng G, Bao T, Mao JJ. Understanding the Benefits of Acupuncture Treatment for Cancer Pain Management. *Oncology (Williston Park).* 2018 Jun;32(6):310-6.

75. Irvani S, Kazemi Motlagh AH, Emami Razavi SZ, Shahi F, Wang J, Hou L, Sun W, Afshari Fard MR, Aghili M, Karimi M, Rezaeizadeh H, Zhao B. Effectiveness of Acupuncture Treatment on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Pilot, Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Trial. *Pain Res Manag.* 2020 Jun 29;2020:2504674.

76. Lu W, Giobbie-Hurder A, Freedman RA, Shin IH, Lin NU, Partridge AH, Rosenthal DS, Ligibel JA. Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Oncologist.* 2020 Apr;25(4):310-318.

77. Da Silva Lima et al. Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021 Jun;25(6):4115-4124.

78. Nagi R et al. Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res.* Sep-Dec 2018;8(3):245-254. doi: 10.1016/j.jobcr.2017.12.003.

79. Mansour G et al. Clinical efficacy of new aloe vera- and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Oral Pathol Med.* 2014 Jul;43(6):405-9.

80. Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, Stein S, Ben-Zvi N, Freedman L, Branski D. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication Traumeel S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer* 2001; 92:684-90.

81. AIOM Linee Guida Lungoviventi - Edizione 2019.

82. Liu X, Lu J, Wang G, Chen X, Xu H, Huang J, Xue M, Tang J. Acupuncture for Arthralgia Induced by Aromatase Inhibitors in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2021 Jan-Dec;20:1534735420980811

83. Hershman DL, Unger JM, Crew K. Acupuncture for Aromatase Inhibitor-Related Joint Pain Among Breast Cancer Patients. *JAMA.* 2018 Dec 4;320(21):2270-2271.

84. Rossignol M, Begaud B, Engel P, et al. Impact of physician preferences for homeopathic or conventional medicines on patients with musculoskeletal disorders: Results from the EP13-MSD cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:1093–1101

85. Karp JC, Sanchez C, Guilbert P, Mina W, Demonceaux A, Curé H. Treatment with *Ruta graveolens* 5CH and *Rhus toxicodendron* 9CH may reduce joint pain and stiffness linked to aromatase inhibitors in women with early breast cancer: results of a pilot observational study. *Homeopathy.* 2016 Nov;105(4):299-308.

86. Garcia MK, Graham-Getty L, Haddad R, Li Y, McQuade J, Lee RT, Spano M, Cohen L. Systematic review of acupuncture to control hot flashes in cancer patients. *Cancer.* 2015 Nov

15;121(22):3948-58.

87. Chen M, May BH, Zhou IW, Xue CC, Zhang AL. FOLFOX 4 combined with herbal medicine for advanced colorectal cancer: a systematic review. *Phytother Res*. 2014 Jul;28(7):976-91.

88. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, Bruner D, DeMichele A, Farrar JT. Electroacupuncture Versus Gabapentin for Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3615-20.

89. Johns C, Seav SM, Dominick SA, Gorman JR, Li H, Natarajan L et al. Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors: a systematic review of randomized trials comparing active interventions. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Apr;156(3):415-426.

90. Lesi G, Razzini G, Musti MA, Stivanello E, Petrucci C, Benedetti B et al. Acupuncture as an integrative approach for the treatment of hot flashes in women with breast cancer: A prospective multicenter randomized controlled trial (AcCliMaT). *J Clin Oncol*. 2016;34(15): 1795–1802.

91. Castelo-Blanco C et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. *Climacteric*. 2021 Apr;24(2):109-119

92. Ruan X et al. Benefit-risk profile of black cohosh (isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract) with and without St John's wort in breast cancer patients. *Climacteric*. 2019 Aug;22(4):339-347

93. Wang C et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. *J Ethnopharmacol*. 2019 Jun 28;238:111840.

94. Jacobs J, Herman P, Herron K. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial, *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2005; 11(1) 21-7.

95. Relton C, Weatherley-Jones E. Homeopathy service in a NHS community menopause clinic: audit of clinical outcomes. *Journal of the British Menopause society* 2005; 11(29):72-3.

96. Thompson EA, Montgomery A, Douglas D, Reilly D. A pilot randomised double blind placebo-controlled trial of individualised homeopathy for symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer survivors. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2005; 11(1): 13-20.

97. Bordet MF, Colas A, Marijnen P, Masson J, Trichard M. Treating hot flushes in menopausal women with homeopathic treatment-results of an observational study. *Homeopathy* 2008; 97(1):10-5.

98. Clover A, Ratsey D. Homeopathic treatment of hot flushes: a pilot study. *Homeopathy* 2002; 91:75-9.

99. Colau JC, Vincent S, Marijnen P, Allaert FA. Efficacy of a non-hormonal treatment, BRN-01, on menopausal hot flashes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs R D*. 2012 Sep 1;12(3):107-19.

100. da Silva Andrade DC, Carmona F, Angelucci MA, Zangiacoimi Martinez E, Soares Pereira AM. Efficacy of a Homeopathic Medicine of *Capsicum frutescens* L. (Solanaceae) in the Treatment of Hot Flashes in Menopausal Women: A Phase-2 Randomized Controlled Trial. *Homeopathy* Vol. 108 No. 2/2019

101. Deng GE, Frenkel M, Cohen L, Cassileth BR, Abrams DI, Capodice JL, Courneya KS, Dryden T, Hanser S, Kumar N, Labriola D, Wardell DW, Sagar S. Evidence-Based clinical practice guidelines for integrative oncology: complementary therapies and botanicals. *Society for Integrative Oncology. J Soc Integr Oncol*. 2009 Summer;7(3):85-120.

102. Ni X, Tian T, Chen D, Liu L, Li X, Li F, Liang F, Zhao L. Acupuncture for Radiation-Induced Xerostomia in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. 2020 Jan-Dec;19:1534735420980825

103. Lu W, Wayne PM, Davis RB, Buring JE, Li H, Macklin EA, Lorch JH, Burke E, Haddad TC, Goguen LA, Rosenthal DS, Tishler RB, Posner MR, Haddad RI. Acupuncture for Chemoradiation Therapy-Related Dysphagia in Head and Neck Cancer: A Pilot Randomized Sham-Controlled Trial. *Oncologist*. 2016 Dec;21(12):1522-1529.

104. Togni S et al. Clinical evaluation of safety and efficacy of *Boswellia*-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma: a randomized placebo controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Apr;19(8):1338-44.

105. Balzarini A, Felisi E, Martini A, De Conno F. Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double-blind clinical trial. *Br Homeopath J* 2000; 89:8-12.
106. Schlappack O. Homeopathic treatment of radiation-induced itching in breast cancer patients. A prospective observational study *Homeopathy* 2004; 93:210-5.
107. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(8):1447-53.
108. Sharma N. Homeopathy for the prevention of radiation dermatitis in patients with breast cancer: Randomized placebo controlled trial, *J Cancer Sci Ther* 2016, 8:10(Suppl) <http://dx.doi.org/10.4172/1948-5956.C1.088>.
109. Rossi E, Noberasco C, Picchi M, Di Stefano M, Rossi A, Nurra L, Ventura L, Complementary and Integrative Medicine to Reduce Adverse Effects of Anticancer Therapy. *The Journal of Alternative And Complementary Medicine*. Volume 24, Numbers 9 and 10, 2018, pp. 933–941.
110. Rossi E. Noberasco C. Picchi M. Nurra L. Di Stefano M. Severity of Radiodermatitis in Breast Cancer Patients with Preventive Treatment with a Homeopathic/Integrative Protocol Compared with a Control Group. *Homeopathy* 2020; 109(01): A1-A28.
111. Tao W, Luo X, Cui B, Liang D, Wang C, Duan Y, Li X, Zhou S, Zhao M, Li Y, He Y, Wang S, Kelley KW, Jiang P, Liu Q. Practice of traditional Chinese medicine for psycho-behavioral intervention improves quality of life in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2015 Nov 24;6(37):39725-39.
112. Shi G, Yu D, Wu J, Liu Y, Huang R, Zhang CS. A systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine with chemotherapy in breast cancer. *Gland Surg*. 2021 May;10(5):1744-1755.
113. Di Cesare Mannelli L, Pacini A, Micheli L, Femia AP, Maresca M, Zanardelli M, Vannacci A, Gallo E, Bilia AR, Caderni G, Firenzuoli F, Mugelli A, Ghelardini C. *Astragalus radix*: could it be an adjuvant for oxaliplatin-induced neuropathy? *Sci Rep*. 2017 Feb 10;7:42021. doi: 10.1038/srep42021.
114. Lin S, An X, Guo Y, Gu J, Xie T, Wu Q, Su Xi. Meta-Analysis of *Astragalus*-Containing Traditional Chinese Medicine Combined With Chemotherapy for Colorectal Cancer: Efficacy and Safety to Tumor Response. *Front. Oncol.*, 13 August 2019 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00749>
115. Thompson E.A., Reilly D. The homeopathic approach to the treatment of symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer patients: A prospective observational study. *Homeopathy* 2003 92,131-134.
116. Frass M, Friehs H, Marosi C, Zedtwitz-Liebenstein K, Zielinski C. Methods Life quality and subjective feeling with additional homeopathic treatment in cancer patients. *European Journal of Integrative Medicine* 2009, 223–224.
117. Frass M, Lechleitner P, Gründling C, Pirker C, Grasmuk-Siegl E, Domayer J, et al. Homeopathic Treatment as an Add-On Therapy May Improve Quality of Life and Prolong Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Three-Arm, Multicenter Study. *Oncologist*. 2020 Dec;25(12):e1930-e1955.
118. World Health Organization Regional Office of Europe. Non communicable diseases. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases>.
119. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e51446.
120. Chlebowski RT. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. *Breast*. 2013; 22: S30-S37.
121. Gonçalves AK, Dantas Florencio GL, Maisonnette de Atayde Silva MJ, Cobucci RN, Giraldo

- PC, Cote NM. Effects of physical activity on breast cancer prevention: A systematic review. *J Phys Act Health*. 2014; 11: 445-454.
122. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman B. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 886-895.
123. Ferrari P, Licaj I, Muller DC, Andersen PK, Johansson M, Boeing H, et al. Lifetime alcohol use and overall and cause-specific mortality in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *BMJ*. 2014; 4: e005245.
124. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002; 87: 1234-1245.
125. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 906-916.
126. Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011; 343: d6617.
127. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, et al. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2012; 7: e39361.
128. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 1599-1600.
129. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 2555-2562.
130. Bishop F, Lauche R, Cramer H, Pinto J, Leung B, Hall H et al. Health behaviour change associated with complementary medicine use: Analysis of the National Health Interview Survey 2012, . *Advances in Integrative Medicine*, Volume 6, Supplement 1 May 2019, Page S98.
131. Di Stefano M, Baccetti S, Rossi E, Monechi MV, Cucca B, Segantini S, Cortesi EB, Voller F, Fanti E, Berti Alice, Bravi S. *Lifestyles and Complementary Medicine: A Survey in the Region of Tuscany*. *OBM Integrative and Complementary Medicine* 2019, volume 4, issue 2, 1-16.
132. Caraceni A, Corli O, Costantini M, Grassi L, Maltoni M, Miccinesi G, Morino P, Peruselli C, Scaccabarozzi G, Zagonel V, Zaninetta G, Zucco F. *Libro Italiano di Medicina e Cure Palliative - terza edizione*. Poletto Editore, Milano 2019.