

Akupunktura z pohledu medicíny založené na důkazech – možnosti klinického využití na podkladě doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Acupuncture from the perspective of evidence-based medicine – options of clinical use based on National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines

Halámková J.¹, Dymáčková R.², Adámková Krákorová D.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

² Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Akupunktura je jednou z nejstarších léčebných metod. Tradiční pohled na akupunkturu ji vnímá jako ovlivnění energetických drah prostřednictvím stimulace specifických bodů. Původní meridiánová teorie, která pracuje s předpokladem normalizace proudící energie Qi v organismu, je se vzrůstající evidencí doplňována informacemi o biologickém dopadu užití akupunktury z pohledu západní medicíny. Specifická stimulace konkrétních bodů na těle vede k aktivaci hypotalamu a hypofýzy, což má za následek široké spektrum systémových účinků. Stimulací nervů ve svalu, které pak přenášejí signál do míchy, středního mozku a hypotalamo-hypofyzárního systému, dochází k uvolňování celé řady neurotransmiterů, endogenních opioidních peptidů či hormonů. Stimulací akupunkturálních bodů se mění i hladiny prozánětlivých cytokinů vč. IL-1-beta, IL-6, IL-17 a TNF-alfa. V současnosti jsou dle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) k léčbě akupunkturou indikovány tyto symptomy: bolest vč. bolesti neuropatické, artralgie a myalgie (zvláště při léčbě inhibitory aromatázy), nevolnost a zvracení, únava, vazomotorické symptomy u žen a vazomotorické symptomy u mužů v souvislosti s androgen deprivací terapií. Akupunktura se zdá být efektivní a bezpečnou metodou terapie řady symptomů nádorových onemocnění, případně nežádoucích účinků onkologické léčby; stejně jako jakákoliv jiná léčebná metoda má však své indikace a kontraindikace. **Cíl:** Cílem této práce je podat ucelený přehled o využití akupunktury v definovaných indikacích, dle aktuálních mezinárodních doporučení. Lze tak rozšířit terapeutické možnosti symptomatické léčby nádorových onemocnění a léčby nežádoucích účinků onkologické terapie.

Klíčová slova

akupunktura – doporučení – bolest – artralgie – myalgie – zvracení – únava – vazomotorický symptom

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOU, 00209805), RI CZECRIN LM2018128.

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Development of Research Organization (MOU, 00209805), RI CZECRIN LM2018128.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2021

Přijato/Accepted: 11. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko202294

Summary

Background: Acupuncture is one of the oldest therapeutic methods. The traditional view of acupuncture is represented by influencing energy pathways through stimulation of specific points. The original meridian theory, which works with the assumption of normalization of the flowing energy Qi in the organism is, with increasing evidence, supplemented with information about the biological impact of the use of acupuncture from the perspective of Western medicine. Specific stimulation of particular points on the body leads to the activation of hypothalamus and pituitary gland through neurotransmitters, resulting in a wide range of systemic effects. Stimulation of nerves in the muscle, which then transmits a signal to the spinal cord, midbrain, and hypothalamic-pituitary system, releases neurotransmitters, endogenous opioid peptides, or hormones. Stimulation of acupuncture points changes the levels of proinflammatory cytokines, including IL-1-beta, IL-6, IL-17, and TNF-alpha. Currently, according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, the following symptoms are indicated for acupuncture treatment: pain including neuropathic pain, arthralgia, and myalgia, especially in the aromatase inhibitors therapy, nausea, and vomiting, fatigue, vasomotor symptoms in women and vasomotor symptoms in men caused by androgen deprivation therapy. Acupuncture seems to be an effective and safe treatment method for many of the cancer symptoms or the side effects of cancer treatment, but, like any other treatment method, it has its indications and contraindications. **Purpose:** This work aims to provide a comprehensive overview of the use of acupuncture in defined indications, according to current international guidelines. Thus, the therapeutic possibilities of symptomatic treatment of cancer and therapy of adverse events of oncological treatment can be extended.

Key words

acupuncture – guidelines – pain – arthralgia – myalgia – vomiting – fatigue – vasomotor symptoms

Úvod

Jako jedna z nejstarších léčebných metod je akupunktura dlouhodobě spjata s tradiční čínskou medicínou. Někteří badatelé věří, že v čínské literatuře jsou o ní pouze první písemné zmínky, ale sám koncept stimulace specifických bodů na těle může pocházet z doby ještě starší. Jako důkaz uvádějí objev ledového muže zvaného Ötzi, který byl v roce 1991 nalezen v Ötztalských Alpách na hranicích mezi Rakouskem a Itálií. Jeho stáří se datuje do doby 3 100–3 400 let př. n. l. [1] a na jeho kůži byla nalezena řada míst se zvláštním tetováním. Četná tetování sice byla popsána i u jiných mumii, ale u nich byl patrný, na rozdíl od tohoto případu, jasný dekorativní účel. Následným histologickým rozbohem bylo zjištěno, že Ötziho tetování bylo vytvořeno zářezy do kůže, do nichž byl následně vetřen popel. Tetování bylo neornamentálního charakteru a bylo nápadně shodné s polohou některých akupunkturálních bodů [2]. Chronickou stimulací v rámci jizvení mohlo docházet k aktivaci akupunkturálních bodů podobným způsobem, jak jej známe nyní v podobě stimulace tenkými akupunkturálními jehlami. Je tedy možné, že samotný základ této tradiční léčebné metody byl dán v době ještě starší, a to dokonce mimo území dnešní Asie.

Tradiční pohled na akupunkturu je představován jako ovlivnění energetických drah prostřednictvím stimulace

specifických bodů. Původní meridiánová teorie, která pracuje s teorií normalizace proudící energie Qi v organismu a je stále základní součástí pojetí tradiční akupunktury, je postupně, se vzrůstající evidencí, doplňována informacemi o biologickém dopadu užití akupunktury z pohledu západní medicíny. Bylo zjištěno, že specifická stimulace konkrétních bodů na těle dokáže aktivovat hypothalamus a hypofýzu, což má za následek široké spektrum systémových účinků, vč. změn hladin peptidů, hormonů a neurotransmiterů a regulace průtoku krve [3]. Zdá se, že akupunktura působí prostřednictvím autonomního nervového systému k vyvážení sympatického a parasympatického systému a protizánětlivé účinky akupunktury jsou zprostředkovány jejími elektrofyziologickými účinky na neurotransmitery, cytokiny a neuropeptidy [4]. Řada studií poskytuje důkaz, že během akupunktury se uvolňují opioidní peptidy a že akupunkturální analgezie je zprostředkována endogenním opioidním systémem [5,6]. Takto byl dokumentován i účinek akupunktury na chronickou záneřtlivou bolest [7]. Výzkum na zvířatech naznačuje, že akupunktura dosahuje svého anestetického účinku stimulací nervů ve svalu, které pak přenášejí signál do míchy, středního mozku a hypothalamo-hypofyzárního systému, což v konečném důsledku spouští uvolňování neurotransmiterů a hormonů, jako jsou např. dynorfiny či enkefalinu [8].

Akupunktura je dále spojována i s významnými změnami prozánětlivých cytokinů vč. IL-1-beta, IL-6, IL-17 a TNF-alfa [9–12]. Kromě toho manipulace s akupunkturální jehlou stimuluje okolní pojivové tkáně a sensorické nervy [13] a dochází k adenosinem zprostředkované periferní sensorické modulaci [14]. Další analýzy na zvířecích modelech ukazují, že akupunktura může zvýšit aktivitu NK buněk a lymfocytů [15–17]. I když mechanismus akupunktury dosud není zcela objasněn, ukazuje se, že příznivé výsledky jsou zprostředkovány hlavně neurohumorálními a cytokinovými změnami.

V současnosti jsou dle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) k léčbě akupunkturou indikovány tyto symptomy: **bolest vč. bolesti neuropatické, artralgie a myalgie** (v kategorii 1 pro léčbu inhibitory aromatázy), **nevolnost a zvracení, únava, vazomotorické symptomy u žen a vazomotorické symptomy u mužů v souvislosti s androgen deprivací terapií.**

Muskuloskeletální syndrom při léčbě inhibitory aromatázy

Muskuloskeletální příznaky jsou nejčastějšími nežádoucími účinky léčby inhibitory aromatázy, často vedou k redukcii či přerušení léčby a významně dopadají na kvalitu života léčených žen. V roce 2018 byla publikována poměrně rozsáhlá randomizovaná klinická studie zabývající se léčbou muskuloskeletálního

syndromu pomocí akupunktury, prováděná v 11 akademických centrech ve Spojených státech v letech 2012–2017. Randomizováno bylo 226 žen, které užívaly inhibitory aromatázy a v dotazníku Brief Pain Inventory – Worst Pain (BPI–WP) dosáhly alespoň 3 bodů (rozsah skóre 0–10; vyšší skóre znamená větší bolest). Po 6 týdnech aplikace došlo ke statisticky významnému poklesu vnímání bolesti, a to nejvíce u žen léčených pravou akupunkturou a následně u žen podstupujících falešnou akupunkturu (tzv. sham acupuncture); pozorované zlepšení bylo klinicky významné [18]. V prestižním časopise JAMA Oncology recentně publikovaná randomizovaná studie zaměřená na chronické muskuloskeletální obtíže přeživších nádorové onemocnění, které se účastnilo 360 nemocných, prokázala větší efekt akupunktury než běžná péče [19]. V současné době je akupunktura v rámci léčby artralgií a myalgií při terapii inhibitory aromatázy v rámci doporučení NCCN na úrovni kategorie 1. Klinické zkušenosti autorek textu ukazují, že vlivem využití akupunktury při terapii artralgií vzniklých při léčbě inhibitory aromatázy dochází k významnému ústupu obtíží, velmi často až k asymptomatickému průběhu, bez jakéhokoliv zásahu do medikace, s délkou trvání remise obtíží 3–12 měsíců a s následnou, stejně efektivní odpovědí na terapii akupunkturou v případě recidivy symptomatologie. V průběhu akupunktury pak není třeba upravovat terapii těmito preparáty.

Nevolnost a zvracení

Nevolnost a zvracení jsou dalšími stavy, kdy lze dle doporučení NCCN akupunkturu využít jako adjuvantní léčbu. V roce 2005 byla uveřejněna metaanalýza randomizovaných studií s celkovým počtem 1 247 pacientů, v níž byl potvrzen význam akupunktury při této indikaci. Stejný závěr měla i metaanalýza 41 randomizovaných studií uveřejněná v časopise Journal of Clinical Oncology [20]. NCCN doporučuje využití akupunktury zvláště v případě anticipačního zvracení jako podpůrnou metodu při současném využití standardní antiemetické terapie [20,21]. Akupunkturu lze využít kromě systémové léčby i v případě che-

moradioterapie. Švédská studie z roku 2017 se zabývala efektem akupunktury na nauzeu a zvracení a na spotřebu antiemetik při chemoradioterapii na oblast pánve. Bylo hodnoceno celkem 68 nemocných, u nichž byla zaznamenána signifikantně nižší spotřeba antiemetik v intervenčním rameni proti rameni s nepravou akupunkturou a kontrolnímu rameni [22].

Švédská studie publikovaná v roce 2012 se věnovala efektu akupunktury na nauzeu a zvracení při radioterapii na oblast pánve [23]. Celkem bylo hodnoceno 215 pacientů, z toho 109 bylo v rameni s pravou akupunkturou a 106 v rameni s nepravou akupunkturou. Studie neprokázala větší rozdíl v těchto skupinách v redukci nauzey a zvracení. Uvádí, že 81 % pacientů v rameni s nepravou akupunkturou si myslelo, že dostává pravou akupunkturu. V rameni s pravou akupunkturou si to myslelo 92 %. Každopádně pacienti z obou skupin v 95 % uváděli, že pociťují pozitivní vliv akupunktury na nauzeu, 67 % pociťovalo další pozitivní vlivy a 89 % udávalo, že by stejnou metodu v budoucnu rádi podstoupili. Proč pozitivně působila i nepravá akupunktura, si vysvětlují autoři např. možným akupresurním působením v oblastech nepravých jehel nebo jinými vlivy, nelze samozřejmě vyloučit ani placebo efekt. Vzhledem k nejasným výsledkům se autoři zasadili o další studii, která byla publikována v roce 2017 [24]. Věnuje se také efektu akupunktury na nauzeu a zvracení, ale i na spotřebu antiemetik a zhoršení příjmu potravy během ozařování na oblast pánve. Do této studie bylo zařazeno 262 pacientů, z toho 100 v intervenčním rameni s pravou akupunkturou, 100 pacientů v rameni s nepravou akupunkturou a 62 pacientů v kontrolním rameni. Výsledky vyšly pozitivně pro obě akupunkturní ramena, bez významného rozdílu mezi nimi. Spotřeba antiemetik byla výrazně nižší v akupunkturních ramenech oproti kontrolnímu rameni. Akupunkturní ramena prokázala i lepší příjem potravy oproti kontrolnímu rameni. Tato studie opět potvrdila, že je významný rozdíl mezi akupunkturními rameny a kontrolním ramenem. Autoři si tyto výsledky vysvětlují tím, že kromě vlivu samotné

akupunktury a akupresurního efektu nelze vyloučit ani placebo efekt a v neposlední řadě i psychologické působení při častějším a intenzivnějším kontaktu pacienta s lékařem. Na využití akupunktury v prevenci zvracení se zaměřila randomizovaná studie publikovaná roku 2015, kde byla hodnocena akupunktura u žen léčených chemoterapií na bázi platinu pro gynekologickou malignitu. Celkem bylo do studie zařazeno 70 žen, a to do ramene s akupunkturou jako prevencí zvracení a do ramene s podáním ondansetronu; všechny ženy užívaly kortikoidy. Pacientky v rameni s akupunkturou měly významně vyšší míru úplné odpovědi (žádné zvracení, žádná nevolnost a žádné užívání dalších antiemetik) ve srovnání s pacientkami randomizovanými do skupiny preventivního podání ondansetronu (52,8 vs. 35,7 %; $p = 0,02$) [25]. I když v rámci léčby a prevence nevolnosti a zvracení nejsou výsledky jednoznačné, převažuje benefit využití akupunktury jako bezpečné adjuvantní metody v této indikaci.

Únava

Únava je běžným nežádoucím účinkem provázejícím léčbu onkologických onemocnění, nicméně přetrvává i roky po ukončení terapie. Na efekt akupunktury u 37 pacientů po onkologické léčbě se soustředila studie, v níž byla únava hodnocena prostřednictvím skóre v dotazníku Brief Fatigue Inventory. Byl hodnocen rozdíl mezi výchozí hodnotou a 2 týdny po ukončené léčbě. Průměrně došlo ke zlepšení hodnocení únavy ze strany pacientů o > 30 % [26]. I v dalším souboru s celkovým počtem 302 pacientek s karcinomem prsu byla akupunktura potvrzena jako efektivní terapie únavy, úzkosti a depresí a měla vliv i na zlepšení kvality života [27]. Metaanalýza dopadu akupunktury na únavu pacientů s nádorovým onemocněním, v níž bylo analyzováno 1 327 nemocných, prokázala jednoznačný benefit, a to zvláště u nemocných s karcinomem prsu a pacientů, u nichž aktuálně probíhá protinádorová terapie [28]. Obdobný efekt byl prokázán i u pacientů s karcinomem plic [29]. Další metaanalýza 9 randomizovaných studií s 809 pacienty publikovaná v roce 2020 ukázala, že akupunk-

tura má terapeutický potenciál při léčbě únavy onkologických pacientů a může zlepšit kvalitu života pacientů, kteří přežili nádorové onemocnění [30]. V rámci doporučení European Society of Medical Oncology (ESMO) však pro tento symptom a s ním související užití akupunktury nebylo dosaženo konsenzu [31]. Jiná metaanalýza deseti randomizovaných studií, do kterých bylo zařazeno 1 327 pacientů, prokázala významný účinek na snížení únavy, bez ohledu na souběžnou protinádorovou léčbu, a to zejména u pacientek s karcinomem prsu [28]. V této indikaci byla akupunktura doporučena i rozsáhlou metaanalýzou integrativních metod publikovanou autory Greenlee et al v CA Cancer J Clin (impact factor 292,31) [32]. Zajímavostí je, že v této publikaci je přísně definováno, jaké vzdělání akupunkturisty je požadováno pro provádění akupunktury u onkologicky nemocných.

Neuropatická a chronická bolest

Periferní neuropatie vyvolaná chemoterapií (chemotherapy-induced peripheral neuropathy – CIPN) je jedním z nejvíce obtěžujících dlouhodobých vedlejších nežádoucích účinků této léčby. Do recentně publikované randomizované kontrolované pilotní studie, která vyšla v časopise The Oncologist, bylo zařazeno celkem 40 žen s karcinomem prsu léčených taxanem. Po 8týdenním akupunkturálním léčebném režimu došlo k významnému zlepšení neuropatických symptomů [33]. Poměrně zásadní pro akceptaci akupunktury v léčbě CIPN byla studie autorů Bao et al z Centra integrativní medicíny Memorial Sloan Kettering Cancer Center publikovaná v roce 2020 v JAMA Network Open, která prokázala významné snížení neuropatické bolesti u skupiny 75 žen v porovnání s falešnou akupunkturou a symptomatickou terapií [34]. Do analýzy byly zařazeny nejen pacientky s karcinomem prsu, ale i nemocní s kolorektálním karcinomem, kteří byli léčeni chemoterapií na bázi oxaliplatinu. Metaanalýza 19 randomizovaných studií zahrnující 1 174 pacientů ukazuje snížení obtíží CIPN vlivem využití akupunktury [35]. Není překvapující, že v doporučeních ESMO je farmakoterapie venlafaxinem,

pregabalinem, amitriptylinem, tramadolem nebo silnými opioidy doporučovaná pro léčbu neuropatické bolesti na stejné hladině významnosti důkazů jako akupunktura, tedy IIC [36,37]. Byť se akupunktura ukázala být efektivní v potlačení symptomů CIPN, v rámci prevence svůj efekt neprokázala [37].

Mnohem větší soubory pacientů lze analyzovat při hodnocení efektu akupunktury na chronickou bolest obecně. V roce 2018 metaanalýza 39 studií s 20 827 pacienty zjistila, že pravá akupunktura je při léčbě chronické bolesti přínosnější než nepravá nebo žádná akupunktura. Podle této analýzy účinky akupunktury přetrvávají v průběhu času pouze s malým poklesem, přibližně o 15 %, a to i po 1 roce po ukončení. Autoři tak dospěli k závěru, že akupunktura je účinná při léčbě chronické bolesti, přičemž její účinky přetrvávají v průběhu času, snížení bolesti po akupunktuře nelze tedy vysvětlit pouze pomocí účinků placebo [38]. V roce 2020 byla v JAMA Network publikována další metaanalýza 31 studií s 2 031 pacienty týkající se hodnocení bolesti a spotřeby analgetik u onkologických pacientů. V 7 studiích byla srovnávána pravá a nepravá akupunktura, výsledky ukázaly, že pravá akupunktura má jednoznačný vliv na snížení intenzity bolesti i spotřebu analgoterapie [39].

Vazomotorické symptomy doprovázející klimakterický syndrom

Návalová symptomatologie je obtěžujícím symptomem terapie hormonálně dependentních zhoubných nádorových onemocnění u žen. V této indikaci byl efekt akupunktury prokázán jako bezpečná efektivní terapie návalů horka (tzv. hot-flushes) [40–42]. Dokonce bylo zjištěno, že při porovnání akupunktury s farmakoterapií gabapentinem či venlafaxinem je akupunktura v této indikaci minimálně stejně účinná, či efektivnější než farmakoterapie [43–45]. Akupunktura byla spojena taktéž se zlepšením spánku u žen s perimenopauzální insomnií [46]. U perimenopauzálních neonkologických pacientek byl efekt akupunktury pouze o něco nižší než hormonální terapie, ale výrazně vyšší než fy-

toterapie. Po ukončení terapie však efekt akupunktury přetrvával výrazně déle než efekt hormonální léčby [47].

Symptomy provázející androgen deprivaci terapií u mužů

Akupunktura se zdá být efektivní nefarmakologickou léčbou i u mužů v případě návalové symptomatologie, která je spojena s redukcí hormonálních hladin testosteronu u androgen deprivaci terapie karcinomu prostaty [48–50]. Po aplikaci akupunktury je popisována redukce vnímání návalové symptomatologie o 78, resp. 73 %, s délkou trvání až 9 měsíců [51]. A i když je počet pacientů v těchto studiích poměrně malý a výsledky studií nejsou tak jednoznačné jako u výše uvedených symptomů u žen [52], akupunktura se přesto stala součástí doporučení NCCN pro tuto symptomatologii [20].

Komplexní retrospektivní analýza využití akupunktury na doprovodnou symptomatologii onkologické léčby či nežádoucí účinky z ní vyplývající, provedená v Centru integrativní medicíny MD Anderson Cancer Center, prokázala u 375 pacientů, kteří prošli protinádorovou léčbou a podstoupili akupunkturální sezení, krátkodobé i dlouhodobé zlepšení mnoha příznaků vč. návalů horkosti, únavy, parestzie či nevolnosti [53]. Bylo pozorováno statisticky významné zlepšení vnímání bolesti, chuti k jídlu, nevolnosti, nervozity a celkové pohody [54]. Akupunktura prokázala svůj efekt i v paliativní péči, kde došlo k ústupu úzkosti, deprese, únavy, dušnosti, nevolnosti a ke zvýšení celkové zdravotní pohody [55].

Cílem tohoto textu není popsat vyčerpávajícím způsobem možnosti využití akupunktury, ale spíše nastínit, jak lze tuto pro některé kontroverzní, ale poměrně efektivní symptomatickou terapii využít dle aktuálních doporučení v běžné klinické praxi. Měli bychom však pro naše nemocné vytvořit takové podmínky, aby akupunkturu nemuseli vyhledávat mimo zdravotnická zařízení, ale aby ji naopak mohli absolvovat v centrech, kde se jim dostává komplexní onkologické péče.

Závěr

Akupunktura se zdá být efektivní, levnou a bezpečnou metodou úlevy od

řady symptomů nádorových onemocnění, případně nežádoucích účinků onkologické léčby. Je nutné si však uvědomit, že stejně jako jakákoliv jiná léčebná metoda, i akupunktura má své indikace a kontraindikace. Vzhledem ke specifitě vlastní metody by měla být pro onkologické pacienty soustředěna do rukou specialistů v této problematice erudovaných. Tak jako v západních zemích by se lékaři se specializací v akupunktuře měli soustředit do ambulancí či center integrativní medicíny, oboru, který se snaží integrovat metody komplementární či alternativní medicíny, které prostřednictvím evidence-based přístupů prokázaly svůj terapeutický potenciál. Akupunktura si však díky již prokázaným efektům získala místo v symptomatické terapii, ať již aktivně onkologicky léčených nemocných, či pacientů po ukončené onkologické léčbě. Nepatří již mezi alternativní metody, ale pro celou řadu symptomů se stává plnohodnotným terapeutickým přístupem s jasnými indikacemi, prokázanými prostřednictvím medicíny založené na důkazech.

Literatura

- Dorfer L, Moser M, Bahr F et al. A medical report from the stone age? *Lancet* 1999; 354(9183): 1023–1025. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12242-0.
- Fiala P. Akupunktura ve 21. století. *Mladá fronta* 2018.
- NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA* 1998; 280(17): 1518–1524.
- Wong R, Sagar CM, Sagar SM. Integration of Chinese medicine into supportive cancer care: a modern role for an ancient tradition. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(4): 235–246. doi: 10.1053/ctrv.2001.0227.
- He CJ, Gong KH, Xu QZ et al. Effects of microwave acupuncture on the immunological function of cancer patients. *J Tradit Chin Med* 1987; 7(1): 9–11.
- Mayer DJ. Biological mechanisms of acupuncture. *Prog Brain Res* 2000; 122: 457–477. doi: 10.1016/S0079-6123(08)62157-3.
- Lao L, Zhang G, Wei F et al. Electro-acupuncture attenuates behavioral hyperalgesia and selectively reduces spinal Fos protein expression in rats with persistent inflammation. *J Pain* 2001; 2(2): 111–117. doi: 10.1054/jpai.2001.19575.
- Han Ji-Sheng. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci* 2003; 26(1): 17–22. doi: 10.1016/S0166-2236(02)00006-1.
- Joos S, Schott C, Zou H et al. Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med* 2000; 6(6): 519–525. doi: 10.1089/acm.2000.6.519.
- Petti FB, Liguori A, Ippoliti F. Study on cytokines IL-2, IL-6, IL-10 in patients of chronic allergic rhinitis treated with acupuncture. *J Tradit Chin Med* 2002; 22(2): 104–111.
- Wu HG, Zhou LB, Pan YY et al. Study of the mechanisms of acupuncture and moxibustion treatment for ulcerative colitis rats in view of the gene expression of cytokines. *World J Gastroenterol* 1999; 5(6): 515–517. doi: 10.3748/wjg.v5.i6.515.
- Jeong HJ, Hong SH, Nam YC et al. The effect of acupuncture on proinflammatory cytokine production in patients with chronic headache: a preliminary report. *Am J Chin Med* 2003; 31(6): 945–954. doi: 10.1142/S0192415X03001661.
- Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ et al. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *J Cell Physiol* 2006; 207(3): 767–774. doi: 10.1002/jcp.20623.
- Goldman N, Chen M, Fujita T et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci* 2010; 13(7): 883–888. doi: 10.1038/nn.2562.
- Sato T, Yu Y, Guo SY et al. Acupuncture stimulation enhances splenic natural killer cell cytotoxicity in rats. *Jpn J Physiol* 1996; 46(2): 131–136. doi: 10.2170/jj-physiol.46.131.
- Saraswati W, Gumilar Dahlan E, Saputra K et al. Effect of electroacupuncture on natural-killer cells and tumor size in patients with cervical squamous-cell carcinoma: a randomized controlled trial. *Med Acupunct* 2019; 31(1): 29–36. doi: 10.1089/acu.2018.1316.
- Johnston MF, Sánchez EO, Vujanovic NL et al. Acupuncture may stimulate anticancer immunity via activation of natural killer cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 481625. doi: 10.1093/ecam/nep236.
- Hershman DL, Unger JM, Greenlee H et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320(2): 167–176. doi: 10.1001/jama.2018.8907.
- Mao JJ, Liou KT, Baser RE et al. Effectiveness of electroacupuncture or auricular acupuncture vs usual care for chronic musculoskeletal pain among cancer survivors: the PEACE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(5): 720–727. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0310.
- National Comprehensive Cancer Network. Guidelines detail. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.
- Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD002285. doi: 10.1002/14651858.CD002285.pub2.
- Widgren YA, Enblom A. Emesis in patients receiving acupuncture, sham acupuncture or standard care during chemo-radiation: a randomized controlled study. *Complement Ther Med* 2017; 34: 16–25. doi: 10.1016/j.ctim.2017.07.003.
- Enblom A, Johnsson A, Hammar M et al. Acupuncture compared with placebo acupuncture in radiotherapy-induced nausea – a randomized controlled study. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1353–1361. doi: 10.1093/annonc/mdr402.
- Enblom A, Steineck G, Hama M et al. Reduced need for rescue antiemetics and improved capacity to eat in patients receiving acupuncture compared to patients receiving sham acupuncture or standard care during radiotherapy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 5806351. doi: 10.1155/2017/5806351.
- Rithirangsiroj K, Manchana T, Akkayagorn L. Efficacy of acupuncture in prevention of delayed chemotherapy induced nausea and vomiting in gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 2015; 136(1): 82–86. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.025.
- Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B et al. Acupuncture for postchemotherapy fatigue: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1731–1735. doi: 10.1200/JCO.2004.04.102.
- Molassiotis A, Bardy J, Finnegan-John J et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4470–4476. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6222.
- Zhang Y, Lin L, Huiling L et al. Effects of acupuncture on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018; 26(2): 415–425. doi: 10.1007/s00520-017-3955-6.
- Cheng CS, Chen LY, Ning ZY et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in lung cancer patients: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Support Care Cancer* 2017; 25(12): 3807–3814. doi: 10.1007/s00520-017-3812-7.
- Jang A, Brown C, Lamoury G et al. The effects of acupuncture on cancer-related fatigue: updated systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2020; 19: 1534735420949679. doi: 10.1177/1534735420949679.
- Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2020; 31(6): 713–723. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.016.
- Greenlee H, Dupont-Reyes MJ, Balneaves LG et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(3): 194–232. doi: 10.3322/caac.21397.
- Lu W, Giobbie-Hurder A, Freedman RA et al. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer survivors: a randomized controlled pilot trial. *Oncologist* 2020; 25(4): 310–318. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0489.
- Bao T, Patil S, Chen C et al. Effect of acupuncture vs sham procedure on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(3): e200681. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0681.
- Jin Y, Wang Y, Zhang J et al. Efficacy and safety of acupuncture against chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 8875433. doi: 10.1155/2020/8875433.
- Ju ZY, Wang K, Cui HS et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12(12): CD012057. doi: 10.1002/14651858.CD012057.pub2.
- Jordan B, Margulies A, Cardoso F et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1306–1319. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.003.
- Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G et al. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain* 2018; 19(5): 455–474. doi: 10.1016/j.jpain.2017.11.005.
- He Y, Guo X, May BH et al. Clinical evidence for association of acupuncture and acupressure with improved cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6(2): 271–278. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5233.
- Dodin S, Blanchet C, Marc I et al. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(7): CD007410. doi: 10.1002/14651858.CD007410.pub2.
- Lesi G, Razzini G, Musti MA et al. Acupuncture as an integrative approach for the treatment of hot flashes in women with breast cancer: a prospective multicenter randomized controlled trial (AcClimMaT). *J Clin Oncol* 2016; 34(15): 1795–1802. doi: 10.1200/JCO.2015.63.2893.
- Soares JM, Branco-De-Luca AC, da Fonseca AM et al. Acupuncture ameliorated vasomotor symptoms during menopausal transition: single-blind, placebo-controlled, randomized trial to test treatment efficacy. *Menopause* 2020; 28(1): 80–85. doi: 10.1097/GME.0000000000001651.
- Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive

- breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 634–640. doi: 10.1200/JCO.2009.23.5150.
44. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX et al. Electroacupuncture versus gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3615–3620. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9412.
45. Johns C, Seav SM, Dominick SA 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; 156(3): 415–426. doi: 10.1007/s10549-016-3765-4.
46. Li S, Wang Z, Wu H et al. Electroacupuncture versus sham acupuncture for perimenopausal insomnia: a randomized controlled clinical trial. *Nat Sci Sleep* 2020; 12: 1201–1213. doi: 10.2147/NSS.S282315.
47. Palma F, Fontanesi F, Facchinetti F et al. Acupuncture or phytoestrogens vs. (E)strogen plus progestin on menopausal symptoms. A randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35(11): 995–998. doi: 10.1080/09513590.2019.1621835.
48. Ashamalla H, Jiang ML, Guirguis A et al. Acupuncture for the alleviation of hot flashes in men treated with androgen ablation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(5): 1358–1363. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.025.
49. Beer TM, Benavides M, Emmons SL et al. Acupuncture for hot flashes in patients with prostate cancer. *Urology* 2010; 76(5): 1182–1188. doi: 10.1016/j.urol.2010.03.033.
50. Filshie J, Bolton T, Browne D et al. Acupuncture and self acupuncture for long-term treatment of vasomotor symptoms in cancer patients – audit and treatment algorithm. *Acupunct Med* 2005; 23(4): 171–180. doi: 10.1136/aim.23.4.171.
51. Frisk J, Spetz AC, Hjertberg H et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer – a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol* 2009; 55(1): 156–163. doi: 10.1016/j.eururo.2008.02.002.
52. Qan'ir Y, DeDeaux D, Godley PA et al. Management of androgen deprivation therapy-associated hot flashes in men with prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 2019; 46(4): E107–E118. doi: 10.1188/19.ONF.E107-E118.
53. Lopez G, Garcia MK, Liu W et al. Outpatient acupuncture effects on patient self-reported symptoms in oncology care: a retrospective analysis. *J Cancer* 2018; 9(19): 3613–3619. doi: 10.7150/jca.26527.
54. Kasymjanova G, Grossman M, Tran T et al. The potential role for acupuncture in treating symptoms in patients with lung cancer: an observational longitudinal study. *Curr Oncol* 2013; 20(3): 152–157. doi: 10.3747/co.20.1312.
55. Miller KR, Patel JN, Symanowski JT et al. Acupuncture for cancer pain and symptom management in a palliative medicine clinic. *Am J Hosp Palliat Care* 2019; 36(4): 326–332. doi: 10.1177/1049909118804464.