



Cannabis medicinal y cáncer: beneficios en dolor oncológico y otros síntomas relacionados

Medical cannabis and cancer: benefits for cancer pain and other related symptoms

M. Herrero Trujillano

Unidad de Dolor. Oncológico Hospital HM Sanchinarro. Madrid, España

RESUMEN

El cannabis tiene el potencial de modular algunos de los síntomas más prevalentes en el cáncer, ya sean derivados del propio tumor o de los tratamientos antitumorales. Sin embargo, la escasez de evidencia científica sobre su eficacia y el estigma histórico ocasiona un problema para que los profesionales médicos puedan elegirlo como una opción terapéutica para sus pacientes. Esta revisión refleja la influencia del cannabis medicinal en los síntomas más prevalentes y debilitantes en cáncer, incluyendo el dolor, las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia, la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, y la anorexia y la pérdida de apetito. Asimismo, se repasa la evidencia actual del cannabis como agente anticanceroso.

Palabras clave: Cannabinoides, cannabis medicinal, THC, CBD, cáncer, tumor, quimioterapia, náuseas, vómitos, neuropatía, anorexia.

ABSTRACT

Cannabis has the potential to modulate some of the most common symptoms of cancer, either from the tumour itself or from its treatments. However, the paucity of scientific evidence for its effectiveness and the historical stigma causes a problem to clinicians for choosing it as a therapeutic option for their patients. This review reflects the influence of medical cannabis on the most common and debilitating symptoms in cancer, including pain, chemotherapy-induced nausea and vomiting, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, and anorexia and loss of appetite. Additionally we do a review of the medical cannabis as an anticancer agent.

Key words: Cannabinoids, medical cannabis, THC, CBD, cancer, tumour, chemotherapy, nausea, vomiting, neuropathy, anorexia.

INTRODUCCIÓN

El dolor en el cáncer es habitualmente el síntoma más debilitante y el más difícil de tratar en los pacientes oncológicos. Puede ser debido al propio tumor o secundario a tratamientos antitumorales, que van desde la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. La prevalencia del dolor llega hasta el 80 % en estadios avanzados, con una alta incidencia de dolor severo, mientras que

un tercio de supervivientes al cáncer refieren dolor, sumado a que hay pacientes que sufren dolor crónico previo al diagnóstico de cáncer.

El tratamiento farmacológico convencional para dolor moderado a severo incluye el uso de opioides, que aun siendo eficaces están muy relacionados con efectos secundarios y empobrecimiento de la calidad de vida de los pacientes. Existen terapias no farmacológicas que pueden ayudar a controlar mejor el dolor, como la

medicina china tradicional (acupuntura), terapias físicas (frío, calor, TENS), técnicas cuerpo-mente (masaje terapéutico, meditación, hipnosis) técnicas intervencionistas, intervenciones psicológicas y psicosociales. A pesar de que los cannabinoides tienen evidencia moderada para el tratamiento del dolor crónico, su esquema de clasificación 1 en drogas por los gobiernos y la falta de evidencia sobre eficacia, seguridad y tolerancia en esta población tan heterogénea como son los pacientes oncológicos hace que este tratamiento quede relegado a un uso compasivo [1]. No obstante, la aceptación social de la utilización del cannabis está creciendo, como reflejan encuestas, donde muestran que un 18,3 % de los pacientes oncológicos consumen cannabis [2], o estudios como el de Canadá, realizado antes de la legalización de la marihuana, donde se demostró que el 18 % de los pacientes consumían cannabis para alivio del dolor y otros síntomas relacionados con el cáncer [3]. Desgraciadamente, y a pesar de que el 80 % de médicos hablan de cannabis con sus pacientes, solo el 30 % siente estar realmente informado para recomendar su uso. Por ello, es fundamental acelerar los estudios científicos para lograr contestar a la creciente demanda de la sociedad [4]. Solo entonces médicos y pacientes tendrán datos suficientes sobre seguridad y eficacia como para integrar la información relacionada con los síntomas del paciente, tipo de cannabis, vías de administración y preferencia, dosis, duración y efectos adversos.

El cannabis, además del dolor y a pesar de contar con escasos ensayos clínicos aleatorizados, parece tener resultados prometedores en el alivio de otros síntomas muy prevalentes en cáncer, como son las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, la falta de apetito, la depresión o el insomnio. Todos estos síntomas tienen un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes, y la mayoría aparecen en conocidas escalas de medición, como la Edmontom Symptom Assessment Scale (ESAS), como factores que pueden influir positiva o negativamente en la percepción del dolor de los pacientes oncológicos. En esta sección vamos a desarrollar los síntomas más comunes en el cáncer, que han sido estudiados bajo la influencia de los cannabinoides con un resumen de estudios clínicos y preclínicos de cannabis en pacientes oncológicos.

DOLOR

Más de la mitad de los pacientes oncológicos padecen dolor de intensidad moderada a severa. Aunque los opioides son el tratamiento farmacológico de primera línea, se necesitan alternativas a su uso debido a que pueden producir efectos secundarios importantes, riesgo de dependencia y adicción, e ineficacia en casos de dolor refractario oncológico.

La etiología del dolor relacionado con el cáncer es compleja y poco comprendida. Se presenta debido a la interacción entre el cáncer y las neuronas sensoriales periféricas (nociceptores), además de los cambios morfológicos, psicológicos e inmunológicos que causan la sensibilización del sistema nervioso periférico y central, a la vez que se incrementa la actividad espontánea. Estos síntomas varían dependiendo del tipo y localización del tumor. Existe evidencia de que

los cannabinoides pueden influir tanto en la sensación (traducción de las señales en el sistema nervioso) como en la percepción del dolor (experiencia de los síntomas) [5]. Los nociceptores contienen receptores CB1, permitiendo a los cannabinoides ejercer un efecto analgésico directo mediante la modulación de la actividad nociceptora en la periferia (sensación). Los receptores CB1 y CB2, a través del sistema nervioso e inmune, permiten mecanismos paralelos para que los cannabinoides modulen la sensación de dolor. Además, hay evidencia de que los cannabinoides pueden potenciar el efecto analgésico de los opioides, permitiendo así reducir las dosis empleadas [6]. En un estudio retrospectivo de 244 consumidores de cannabis medicinal para dolor crónico, cannabis se asoció con un 64 % de reducción del uso de opioides, con menos efectos secundarios y mejor calidad de vida [7]. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado a 3 brazos para dolor oncológico (THC:CBD vs. THC vs. placebo) no demostró una reducción de la dosis de opioides en ninguno de los brazos durante las 2 semanas del estudio [8]. No obstante, en 2017, la Academia Nacional de Ciencias publicó que actualmente no hay evidencia para recomendar el cannabis a favor o en contra para el tratamiento de la adicción [9].

Estudios preclínicos demuestran que agonistas de receptores cannabinoides pueden reducir la conducta dolorosa relacionada con el cáncer, aunque no está claro a través de qué receptores [10].

En cuanto a estudios clínicos, Bar-Lev Schleider y cols. mostraron que el 52,9 % de sus pacientes oncológicos tenían dolor de intensidad 8-10, mientras que solo el 4,6 % tenía esa intensidad del dolor tras 6 meses consumiendo cannabis [11]. Como no había grupo control, no es posible saber si el cannabis reducía *per se* el dolor u otros factores como el tiempo podían influir en la respuesta. Fallon y cols. publicaron 2 ensayos clínicos aleatorizados con pacientes oncológicos con dolor refractario al tratamiento estándar, donde el grupo tratado con CBD:THC no experimentó mejoría comparado con el grupo control, si bien un subgrupo analizado de pacientes de EE. UU. sí que lo experimentó [12].

En 2017 se publicó una revisión de estudios clínicos comparativos, desde pequeños estudios piloto conducidos en 1975 a ensayos clínicos aleatorizados de 2014, que evaluaban la eficacia de terapias basadas en cannabis con THC y CBD en reducir el dolor asociado al cáncer [13]. Esta revisión de la literatura encontró únicamente 5 estudios que evaluaban cápsulas de aceite de THC, espráis oromucosos de THC:CBD (nabiximol) o espráis oromucosos de THC en el control del dolor oncológico. Se usaron una variedad de dosis de THC (2,7-43,2 mg/d) y CBD (0-40 mg/d). Dosis altas de THC se relacionaron con mayor dolor en algunos estudios. Un estudio encontró un alivio significativo del dolor con dosis al menos de 2,7-10,8 mg de THC en combinación con 2,5-10,0 mg de CBD; sin embargo, la evidencia no era clara sobre qué dosis altas podrían obtener un mayor alivio. Algunos estudios reportaron efectos adversos como somnolencia, hipotensión, confusión y náuseas/vómitos. Existe evidencia de que el cannabis medicinal puede reducir el dolor neuropático en pacientes con cáncer avanzado, pero el número de estudios es muy limitado. Ante estos resultados, las

guías de la sociedad americana de oncología clínica (ASCO) concluyen que la evidencia es insuficiente para recomendar el uso del cannabis medicinal como terapia de primera línea en dolor oncológico, aunque puede ser considerado como analgésico adyuvante en dolor refractario [14].

Existen importantes limitaciones en la literatura relacionada con el cannabis y el dolor oncológico, empezando por la heterogeneidad de las manifestaciones con características complejas que cambian durante la progresión de la enfermedad y el tratamiento. Varios estudios comparativos tienen un tamaño muestral pequeño, sin que se haya establecido todavía una dosificación adecuada para el control de síntomas sin aparición de efectos adversos. Además, los estudios realizados en EE. UU. utilizando plantas del cannabis se desarrollan en el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA), donde la concentración bioactiva difiere de la que se ofrece en los dispensarios, con un posible efecto placebo sobre los pacientes.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) son muy prevalentes, debido a que son provocados por regímenes quimioterápicos muy utilizados y clasificados como altamente o moderadamente emetógenos. Generalmente los fármacos antieméticos son muy eficaces previniendo los vómitos, pero no ocurre lo mismo con las náuseas, ya que un 40-70 % de los pacientes manifiesta náuseas secundarias a la quimioterapia a pesar de un tratamiento antiemético adecuado [15].

El mecanismo por el cual se producen NVIQ es bien conocido. Los agentes quimioterápicos promueven el exceso de secreción de serotonina desde las células enterocromafines del tubo digestivo, con elevadas concentraciones de serotonina unida al receptor 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT₃) sobre aferencias del nervio vago, que manda información de este exceso de químicos al cerebro, provocando directamente la emesis. Además, la toxicidad en las células enterocromafines puede conducir a la muerte celular, provocando mayor exceso de serotonina y otras sustancias secretadas, sensibilizando así el nervio vago y provocando náuseas prolongadas y vómitos.

Los agentes antieméticos más usados en cáncer son los antagonistas del receptor 5-HT₃, y los cannabinoides también inhiben este receptor directamente. Se cree que el CBD puede actuar como un modulador del receptor 5-HT₃ y agonista indirecto de autoreceptores 5-HT_{1A}, quienes en última instancia reducen la disponibilidad de 5-HT₃ [16].

Cada vez hay más estudios preclínicos que sugieren que el sistema endocannabinoide juega un papel importante en la regulación de las náuseas y vómitos. Los receptores CB₁ y CB₂, localizados en el tejido cerebral y en el digestivo, están asociados al control emetógeno en ratas, ratones y otros animales. Hay estudios que concluyen que el THC reduce los efectos eméticos del cisplatino en musarañas y otros donde la supresión de vómitos inducida por CBD puede ser revertida con antagonistas 5-HT_{1A}, lo que sugiere que el efecto antiemético del CBD puede ser activado por estos autorecepto-

res [17]. Por otro lado, la sustancia P, que se activa al inicio de un estímulo nociceptivo parece jugar otro papel en las NVIQ. Estudios preclínicos muestran cómo el THC aumenta los niveles de sustancia P en el cerebro de ratas adultas, al igual que ocurre en la médula espinal con la estimulación de receptores CB₁ [18].

Dentro de la escasez de estudios clínicos recientes, ya que la mayoría fueron realizados en los años 70 y 80, existe uno de Duran y cols., controlado aleatorizado con 16 pacientes que presentaban NVIQ a pesar de tratamiento antiemético adecuado, donde se comparó el uso de espray oromucoso de THC/CBD frente a placebo, con un mejor control de síntomas en el grupo tratado [19]. En otro estudio anterior, Meiri y cols. aleatorizaron pacientes que recibían regímenes quimioterápicos emetógenos (n = 64) a tomar dronabinol (THC sintético), ondansetrón, ambos o placebo. Dronabinol fue igual de efectivo que el ondansetrón en prevenir las NVIQ, sin efectos aditivos en la combinación, y ambos fueron más eficaces que el placebo.

Con estos datos, y de estudios previos, se puede concluir que existe evidencia para que los cannabinoides orales sean efectivos en la prevención y tratamiento de las NVIQ. No obstante, hay que hablar de las limitaciones, ya que la mayoría de los estudios fueron realizados hace 4 décadas y no fueron comparados con regímenes antieméticos más modernos. Además, y paradójicamente, en consumidores habituales de altas dosis de cannabis existe el síndrome de hiperemesis cannabinoides, consistente en ciclos de vómitos intratables, donde la etiología no está del todo clara, pero se sospecha que el sistema endocannabinoide esté involucrado [20].

La ASCO congregó un panel de expertos que concluyó que "la evidencia continúa siendo insuficiente para recomendar el uso de marihuana medicinal para la prevención de las NVIQ" [21]. Una de las razones de la falta de datos concluyentes es debido a las barreras en el estudio de los efectos terapéuticos del cannabis en EE. UU., ya que sigue siendo clasificado como sustancia de abuso de nivel 1, y únicamente puede ser estudiado desde el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA) a través del dronabinol (THC sintético), habiendo escasos ensayos clínicos donde se comprueba la utilidad de la planta de la marihuana en relación a las NVIQ [22]. De hecho, hay dos estudios donde se usaba el cannabis solo si el dronabinol había fracasado, y otro que comparaba cannabis frente a dronabinol en un *crossover* de 20 pacientes oncológicos, sin que la mayoría tenga preferencia por uno u otro.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (NPIQ)

La NPIQ es un efecto adverso serio que en muchos casos limita la dosis de QT utilizada. Un metanálisis reciente encontró que la prevalencia de NPIQ es del 68,1 % en el primer mes, del 60 % a los 3 meses y del 30 % a los 6 meses o más [23]. Los agentes más involucrados son los derivados del platino y del taxano. La neuropatía inducida por cisplatino es irreversible, y la relacionada con los taxanos se resuelve, pero puede persistir durante años en el 30 % de los pacientes.

El mecanismo exacto de la NPIQ y el de la acción de los cannabinoides sobre la reducción de los sín-

tomas es desconocido. Hay estudios en ratas donde agonistas CB1/CB2 la hiperalgesia térmica y alodinia táctil inducida por placitaxel, efecto revertido por un antagonista CB1, lo que sugiere un papel del receptor CB1 en la NPIQ [24]. Resultados similares se muestran con alodinia mecánica inducida por vincristina [25]. La administración consecutiva de CBD tras placitaxel previene el desarrollo de alodinia mecánica y fría [26]. Este efecto es revertido por antagonista 5-HT, pero no antagonista CB1/CB2, lo que sugiere un mecanismo compartido con las NPIQ.

En cuanto estudios clínicos de cannabis medicinal y NPIQ, hay muy poca literatura al respecto. Lynch y cols., en 2014 [27], desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado *crossover* en 18 pacientes donde utilizaban nabiximol frente a placebo, sin lograr diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, el análisis de respondedores mostró que había 5 participantes que redujeron la intensidad del dolor en 2 puntos o más, lo que significaba según este estudio que el NNT era de 5. Waissenwrin y cols. [28] realizaron un análisis retrospectivo en 2021 que incluía 513 pacientes que iban a someterse a QT con oxaliplatino. La mitad de ellos fueron tratados con cannabis medicinal (un subgrupo antes de inicio de la QT y otro después del tratamiento) y la otra mitad no, con un desarrollo de NPIQ de 15,3 % en pacientes tratados frente a un 27,9 % del grupo control, sugiriendo un efecto protector del cannabis. Además, los pacientes tratados con cannabis antes del oxaliplatino tuvieron mayor efecto protector que los que lo iniciaron después.

La NPIQ es un síntoma muy difícil de tratar, sin conocer a día de hoy si los efectos del cannabis son debidos a su acción en los nervios periféricos reduciendo el daño, a su acción en el SNC reduciendo la hipersensibilización, a ambos o a otros mecanismos. Tampoco hay evidencia robusta para saber si es más efectiva la prevención primaria o el tratamiento posterior.

ANOREXIA Y PÉRDIDA DE APETITO

Los endocannabinoides regulan el comportamiento alimenticio a través de vías bioquímicas en el cerebro y la periferia: hipotálamo, romboencéfalo, sistema límbico, tracto intestinal y tejido adiposo [29]. Estas vías modulan péptidos involucrados en la regulación del apetito (grelina, leptina, melanocortinas). Los endocannabinoides AEA y 2-AG estimulan el apetito en ratas, mientras antagonistas de CB-1 lo atenúan [30].

Muchos consumidores de cannabis conocen el estímulo que provoca en el apetito. La mayoría de los estudios están realizados en pacientes no oncológicos. Uno de los ensayos clínicos aleatorizados más largos en cáncer fue realizado con dronabinol en 469 adultos con pérdida de peso [31]. Se estudió dronabinol 2,5 mg, el agente progestacional acetato de megestrol 800 mg, o ambos. El apetito aumentó en el 49 % de los que consumieron dronabinol, el 75 % del grupo de megestrol y el 66 % de los que recibían ambos. Pero únicamente se consiguió un aumento de peso de más del 10 % en el 3 % de los pacientes con cannabinoides, comparado con un 11 % del grupo de megestrol. Dronabinol no fue efectivo en ayudar al aumento de peso a pesar de incrementar el apetito. Nabilone tampoco

obtuvo mejores resultados en un estudio comparativo con placebo en 47 pacientes con cáncer de pulmón microcítico, tratados durante 8 semanas [32]. A pesar del aumento de ingesta calórica y de carbohidratos en el grupo de nabilone, no hubo diferencias significativas en cuanto a peso comparado con el grupo control. Otro estudio reciente investigó cápsulas de aceite con THC al 9,5 % y CBD al 0,5 % tomadas 2 veces al día durante 6 meses en pacientes con cáncer avanzado y anorexia-caquexia. De los 17 pacientes, solo 6 completaron el estudio debido a efectos adversos. De estos 6, 3 tuvieron un 10 % de aumento de peso [33].

Se puede concluir que, debido a que en estos estudios no se estudia la planta botánica, el aumento de apetito no se traduce en un aumento de peso. No obstante, el cannabis necesita de más estudios en pacientes con cáncer debido a sus efectos antieméticos y en el apetito, que pueden influir en la calidad de vida de los pacientes.

EL CANNABIS COMO AGENTE ANTICANCEROSO

La evidencia de que los cannabinoides parecen tener efectos antitumorales va en aumento con estudios *in vitro* y modelos animales, pero aún no se ha demostrado de manera convincente en humanos. Uno de los primeros artículos se publicó en el *Journal of the National Cancer Institute*, con investigadores de la Universidad de Virginia, que encontraron que delta-9-THC, delta-8-THC y cannabinal inhibían las células de Lewis del adenocarcinoma de pulmón *in vitro* y en ratones [34]. CBD falló en frenar el crecimiento tumoral, incluso parecía potenciarlo. Desde esta publicación, muchos estudios se han desarrollado en Europa, y sobre todo en Israel, que incluyen variedad de tumores como gliomas, linfomas, melanomas, pulmón, mama, páncreas y colorrectal. Sin embargo, la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina concluyó en una publicación que "no existe evidencia o es insuficiente para concluir que el cannabis tiene actividad antitumoral y se necesitan metanálisis y ensayos clínicos de alta calidad en pacientes", y eso que dicha publicación incluía un metanálisis de 34 estudios preclínicos en gliomas donde todos, excepto uno, mostraron que los cannabinoides mataban selectivamente las células tumorales sin afectar a las neuronas sanas [9]. Este efecto se ha evidenciado en diferentes estudios y el responsable es el receptor CB1, cuya interacción da lugar a autofagia e incremento de apoptosis celular. Además, los endocannabinoides han demostrado inhibir el factor de crecimiento vascular endotelial, frenando la angiogénesis. Otros estudios *in vitro* han revelado que los cannabinoides inhiben la metaloproteína 2 que permite a las células cancerígenas ser invasivas y dar metástasis.

En cuanto estudios clínicos, se han publicado series de casos sobre el tema. En un estudio con pacientes con cáncer cerebral que recibieron cannabidiol, además del tratamiento estándar, hubo una regresión tumoral espontánea en 2 de los casos [35]. Hay 2 publicaciones de series de casos acerca del efecto antitumoral del CBD. En una, 119 pacientes de una clínica de Londres fueron tratados con aceite CBD durante 4 años, en ciclos de 10 mg 2 veces al día durante 3 días, con 3 días de descanso [36]. Hubo un 92 % de responde-

dores en pacientes con tumores sólidos, aun sabiendo que la mayoría se encontraban bajo tratamientos antitumorales convencionales (solo 28 recibieron únicamente CBD, pero no hay datos sobre los resultados). La otra publicación muestra a 9 pacientes con glioblastoma en Viena que recibieron fito-CBD a dosis de 400 mg al día, además de tratamiento estándar, resección quirúrgica y radio-quimioterapia [37]. La media de supervivencia en estos pacientes fue de 22,3 meses, comparado con la media global que es de 14 a 16 meses.

Conociendo la gran cantidad de receptores CB1 que hay en el cerebro, tiene sentido animar a estudios sobre tratamientos basados en cannabis para tumores del sistema nervioso central. Un estudio de 9 pacientes con glioblastoma fue desarrollado en las Islas Canarias, donde se administraban 20 a 40 mcg de THC directamente en la zona tumoral durante 15 días, bien tolerado, pero sin diferencias en cuanto a supervivencia [38]. Recientemente, un ensayo clínico en fase 1B sobre nabiximol frente a placebo en pacientes con glioblastoma mostró que la supervivencia a 1 año fue del 83 % en el grupo de nabiximol frente al 44 % del grupo placebo, aunque la muestra era muy pequeña [39].

CONCLUSIONES

La evidencia hasta la fecha sobre los efectos antitumorales de los cannabinoides y sus posibles beneficios sobre síntomas relacionados con el cáncer, a pesar de las barreras botánicas y de estudio, hacen que el cannabis pudiera ser útil en regímenes estándares de tratamiento en pacientes oncológicos. A pesar de los resultados prometedores en estudios preclínicos, se necesitan más estudios clínicos bien diseñados para poder sacar conclusiones más firmes al respecto.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

El autor no ha recibido honorarios de ninguna compañía relacionada.

BIBLIOGRAFÍA

- Chung M, Kim HK, Abdi S. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(6):825-31. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000934.
- Saaddeh CE, Rustem DR. Medical Marijuana Use in a Community Cancer Center. *J Oncol Pract*. 2018;14(9):e566-e578. DOI: 10.1200/JOP.18.00057.
- Martell K, Fairchild A, LeGermier B, Sinha R, Baker S, Liu H, et al. Rates of cannabis use in patients with cancer. *Curr Oncol*. 2018;25(3):219-25. DOI: 10.3747/co.25.3983.
- Braun IM, Wright A, Peteet J, Meyer FL, Yuppa DP, Bolcic-Jankovic D, et al. Medical Oncologists' Beliefs, Practices, and Knowledge Regarding Marijuana Used Therapeutically: A Nationally Representative Survey Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1957-62. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.1221.
- Kleckner AS, Kleckner IR, Kamen CS, Tejani MA, Janelins MC, Morrow GR, et al. Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919866362. DOI: 10.1177/1758835919866362.
- Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B, et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(9):1752-65. DOI: 10.1038/npp.2017.51.
- Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *J Pain*. 2016;17(6):739-44. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.03.002.
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganee-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-79. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008.
- The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
- Guerrero AV, Quang P, Dekker N, Jordan RC, Schmidt BL. Peripheral cannabinoids attenuate carcinoma-induced nociception in mice. *Neurosci Lett*. 2008;433(2):77-81. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.12.053.
- Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med*. 2018;49:37-43. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.023.
- Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain*. 2017;11(3):119-33. DOI: 10.1177/2049463717710042.
- Blake A, Wan BA, Malek L, DeAngelis C, Diaz P, Lao N, et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med*. 2017;6(Suppl 2):S215-S222. DOI: 10.21037/apm.2017.08.05.
- Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Chevillat A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3325-45. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.5206.
- Escobar Y, Cajaraville G, Virizuela JA, Álvarez R, Muñoz A, Olariaga O, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2833-40. DOI: 10.1007/s00520-015-2809-3.
- Barann M, Molderings G, Brüss M, Bönisch H, Urban BW, Göthert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT3A receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol*. 2002;137(5):589-96. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704829.
- Malik Z, Baik D, Schey R. The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(2):429. DOI: 10.1007/s11894-015-0429-1.

18. Lever IJ, Malcangio M. CB₁ receptor antagonist SR141716A increases capsaicin-evoked release of Substance P from the adult mouse spinal cord. *Br J Pharmacol*. 2002;135(1):21-4. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704506.
19. Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):656-63. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x.
20. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *J Med Toxicol*. 2017;13(1):71-87. DOI: 10.1007/s13181-016-0595-z.
21. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782-97. DOI: 10.1200/JCO.2020.01296.
22. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 2006;105(1-2):1-25. DOI: 10.1016/j.jep.2006.02.001.
23. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.020.
24. Pascual D, Goicoechea C, Suardiaz M, Martín MI. A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain*. 2005;118(1-2):23-34. DOI: 10.1016/j.pain.2005.07.008.
25. Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol*. 2007;152(5):765-77. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707333.
26. Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, Murase R, Neelakantan H, Walker EA. Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT_{1A} receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):636-45. DOI: 10.1111/bph.12439.
27. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):166-73. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018.
28. Weissengrin B, Mirelman D, Pelles S, Bukstein F, Blumenthal DT, Wolf I, et al. Effect of cannabis on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy among oncology patients: a retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835921990203. DOI: 10.1177/1758835921990203.
29. Støving RK, Andries A, Brixen K, Flyvbjerg A, Hørder K, Frystyk J. Leptin, ghrelin, and endocannabinoids: potential therapeutic targets in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2009;43(7):671-9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.09.007.
30. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*. 2002;136(4):550-7. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704767.
31. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):567-73. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.567.
32. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3029-38. DOI: 10.1007/s00520-018-4154-9.
33. Bar-Sela G, Zalman D, Semenisty V, Ballan E. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419881498. DOI: 10.1177/1534735419881498.
34. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst*. 1975;55(3):597-602. DOI: 10.1093/jnci/55.3.597.
35. Foroughi M, Hendson G, Sargent MA, Steinbok P. Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas—possible role of Cannabis inhalation. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(4):671-9. DOI: 10.1007/s00381-011-1410-4.
36. Kenyon J, Liu W, Dalgleish A. Report of Objective Clinical Responses of Cancer Patients to Pharmaceutical-grade Synthetic Cannabidiol. *Anticancer Res*. 2018;38(10):5831-5. DOI: 10.21873/anticancer.12924.
37. Likar R, Koestenberger M, Stultschnig M, Nahler G. Concomitant Treatment of Malignant Brain Tumours With CBD - A Case Series and Review of the Literature. *Anticancer Res*. 2019;39(10):5797-801. DOI: 10.21873/anticancer.13783.
38. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006;95(2):197-203. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603236.
39. Twelves C, Sabel M, Checketts D, Miller S, Tayo B, Jove M, et al. A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Br J Cancer*. 2021;124(8):1379-87. DOI: 10.1038/s41416-021-01259-3.