- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:52:33

Il trattamento farmacologico della fatigue da cancro

Fausto Roila
Sonia Fatigoni
Guglielmo Fumi

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

RIASSUNTO

La fatigue-cancro correlata è uno dei sintomi più frequenti e stressanti del paziente neoplastico. Alla diagnosi la fatigue è riferita fino dal 40% dei pazienti, l'80-90% la presenta durante la terapia antitumorale e il 20-50% dopo la fine delle terapie. Differentemente dalle terapie complementari (agopuntura e yoga), comportamentali (esercizio fisico) e psicologiche, le terapie farmacologiche sono state valutate solo in pochi studi clinici randomizzati controllati. Purtroppo gli psicostimolanti (metilfenidato, dexanfetamina, modafenil), gli antidepressivi (paroxetina), gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil), la carnitina e il coenzima Q_{10} hanno dato risultati sostanzialmente negativi con qualche eccezione del metilfenidato e del modafenib in pazienti con fatigue severa. Invece gli steroidi (desametasone 4 mg 2 volte die) nei pazienti terminali hanno dimostrato di essere significativamente più efficaci del placebo.

Parole chiave. *Fatigue cancro-correlata, metilfenidato, desametasone.*

SUMMARY

The pharmachological treatment of cancer-related fatigue

Cancer-related fatigue is one of the most frequent and distressing symptom of the neoplastic patients. Until 40% of patients referred fatigue at diagnosis, 80-90% during cancer therapies and 20-50% after the end of cancer therapies. Differently from complementary (agopuncture and yoga), behavioral (physical exercise) and psychological therapies, pharmacological therapies have been evaluated in few randomized clinical trials. Unfortunately, psychostimulants (methylphenidate, dexanphetamine, modafinil), antidepressants (paroxetine), acetilcholinesterase inhibitors (donepezil), l-carnitine and coenzyme Q_{10} have reported negative results (except in some subgroup of patients with severe fatigue receiving methylphenidate and modafinil). On the contrary, corticosteroids (dexamethasone 4 mg twice day) demonstrated superior efficacy to the placebo in terminal cancer patients.

Key words. *Cancer-related fatigue, methylphenidate, dexamethasone.*

La fatigue nei pazienti neoplastici è definita dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) come una sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, che non è proporzionale alla attività eseguita e che interferisce con le usuali attività. La caratteristica della fatigue da cancro è che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. Tra i vari sintomi riferiti dal paziente neoplastico la fatigue è quello ritenuto più fastidioso avendo un impatto fortemente negativo sulla sua qualità di vita.

Le cause della fatigue da cancro sono numerose e sono riportate nella tabella I[1].

Può insorgere prima, durante e anche dopo molto tempo dal completamento del trattamento antitumorale; fino al 40% dei pazienti presenta fatigue alla diagnosi e sostanzialmente tutti i pazienti neoplastici provano tale sensazione nel corso della terapia antitumorale (80% e 90% dei pazienti trattati, rispettivamente, con chemioterapia e radioterapia). La frequenza del sintomo è elevata anche dopo la fine delle terapie (dal 20% al 50% circa).

Tutti i pazienti neoplastici dovrebbero essere screenati per la fatigue al momento della prima visita con l'oncologo e, successivamente, rivalutati durante e dopo la fine delle tera-

Tabella I. ***Cause della fatigue cancro-correlata.***

Correlate al cancro e sue complicazioni
Anemia, turbe elettrolitiche, disidratazione, anoressia/cachessia, insufficienza epatica, renale e cardiaca, ipossia, insufficienza corticosurrenalica, febbre, deficit neurologici.
Sintomi fisici del cancro e del trattamento
Dolore, dispnea, difficoltà a deglutire, perdita di appetito.
Comorbilità
Ipotiroidismo, diabete mellito, scompenso cardiaco, malattie cardiovascolari, infezioni, broncopneumopatia cronica ostruttiva.
Sintomi psicologici/comportamentali
Ansietà, depressione, insonnia, diminuita attività fisica.
Fattori iatrogeni
Chemioterapia, radioterapia, terapie a bersaglio molecolare, ormonoterapia, immunoterapia, chirurgia.
Effetti collaterali di altri farmaci
Oppioidi, farmaci psichiatrici, antistaminici, beta-bloccanti, corticosteroidi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:52:33

pie antitumorali. I pazienti in tale occasione dovrebbero essere informati circa l'importanza del sintomo fatigue. Se il paziente lamenta fatigue, questa dovrebbe essere quantificata con uno degli strumenti validati disponibili e tutte le potenziali cause riportate nella tabella I identificate, rimosse se possibile, o trattate adeguatamente per ridurne l'impatto sulla fatigue del paziente.

In questo articolo si tratterà solo del trattamento farmacologico della fatigue da cancro, la fatigue che persiste nonostante la terapia delle cause identificate. Purtroppo solo pochi studi sono stati eseguiti rispetto ai trattamenti non farmacologici. Si rimanda a successivi articoli per la descrizione di questi ultimi (terapie complementari come agopuntura, yoga, ginseng, terapie comportamentali come l'esercizio fisico o terapie psicologiche).

Psicostimolanti

Il metilfenidato e il dexmetilfenidato appartengono a questa classe di farmaci; hanno una struttura e un meccanismo d'azione simili alle anfetamine. Questi farmaci agiscono aumentando i livelli di dopamina nel cervello.

Dopo che alcuni piccoli studi non comparativi avevano suggerito che il metilfenidato potesse migliorare la fatigue correlata al cancro sono stati eseguiti alcuni studi controllati.

Uno studio ha valutato il ruolo del metilfenidato dopo il termine della chemioterapia in 152 pazienti affette prevalentemente da carcinoma della mammella e dell'ovaio[2]. Il metilfenidato era iniziato a dosi di 5 mg due volte al giorno ed aumentato fino alla dose massima di 50 mg die in un periodo di osservazione di 8 settimane. Lo strumento di valutazione utilizzato era il Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F). Dopo 8 settimane vi era una differenza significativa di 3,7 punti a favore del metilfenidato, differenza statisticamente ed anche clinicamente significativa.

Un secondo studio ha valutato l'impatto sulla fatigue di 107 pazienti con malattia avanzata non più riceventi trattamenti antitumorali[3]. I pazienti affetti da qualsiasi neoplasia erano eleggibili con un punteggio > 4 in una scala VAS dove 0 corrispondeva a nessuna fatigue e 10 al massimo della fatigue immaginabile. Il metilfenidato era utilizzato a dosi di 5 mg/die al bisogno, aumentato fino a massimo 20 mg die durante una settimana di valutazione. In ambedue i gruppi di pazienti vi era una riduzione del punteggio della fatigue, misurata dal FACT-F compresa tra 7 e 9 punti (riduzione statisticamente significativa). Purtroppo non si evidenziavano differenze significative tra i due gruppi al giorno 8 (endpoint primario).

Un terzo studio ha valutato 50 pazienti con neoplasie metastatiche diverse non più sottoposti a trattamenti antitumorali che presentavano una fatigue > 4 con la scala VAS[4]. Lo studio valutava la dexanfetamina 10 mg da aumentare fino 20 mg versus il placebo per 8 giorni. Solo 39/50 pazienti arruolati erano valutabili; non vi erano differenze significative tra il punteggio basale e quello al giorno 8 tra i due trattamenti né tra loro usando il questionario Brief Fatigue Inventory.

Il quarto studio ha valutato 52 pazienti sottoposti a radioterapia encefalica per neoplasia primitiva o metastatica[5]. Il metilfenidato rispetto al placebo era somministrato come profilassi. Non vi era un livello minimo di fatigue per essere eleggibili allo studio. Il farmaco era usato a dosi di 5 mg 2 volte die da aumentare fino a 15 mg due volte die nelle 8 settimane di valutazione. L'obiettivo dello studio era ridurre la fatigue durante e dopo la radioterapia. All'8ª settimana la fatigue valutata con il FACT-F non era significativamente differente tra i due trattamenti.

Infine il quinto studio ha valutato il ruolo del metilfenidato rispetto al placebo in 57 donne sottoposte a chemioterapia adiuvante[6]. Non vi era un livello basale di fatigue per essere arruolate nello studio. Il metilfenidato era usato a dosi di 5 mg due volte die da aumentare a massimo 10 mg due volte die se inefficace. La valutazione a 12 settimane con il FACT-F non evidenziava differenze significative rispetto al basale né tra i due trattamenti.

In conclusione, di 5 studi, 4 erano negativi e almeno 3 non avevano arruolato il numero dei pazienti previsti dal calcolo del campione.

Una metanalisi di 5 di questi studi randomizzati, doppio cieco, placebo controllati, è stata pubblicata nel 2011; la metanalisi includeva tutti gli studi pubblicati fino a ottobre 2009[7]. In 426 pazienti arruolati nei 5 studi vi era una preliminare evidenza di riduzione della fatigue correlata al cancro (-0,28 era la differenza media standardizzata tra il placebo e gli psicostimolanti, e tale differenza era statisticamente significativa). Va tenuto presente che c'era una eterogeneità (tipo di pazienti, tipo di neoplasia, stadio della malattia, ecc.) significativa tra questi studi che rende ancora più problematica l'interpretazione dei risultati. Infine non vi erano differenze in termini di tossicità. Pertanto considerando che il metilfenidato ha un rapido inizio d'azione (24-48 ore dopo l'inizio del trattamento) e che, in caso di non rapida risposta, si può interrompere il trattamento, un tentativo terapeutico può essere giustificato. Ovviamente la metanalisi concludeva che sono necessari più studi con un numero più elevato di pazienti per definire il ruolo del metilfenidato nel trattamento della fatigue cancro-correlata.

Il primo di questi studi, uno studio doppio cieco, ha valutato il metilfenidato a lunga durata d'azione (54 mg die) versus il placebo per 4 settimane[8]. Il Brief Inventory Fatigue era lo strumento primariamente utilizzato per valutare l'efficacia. Purtroppo questo studio, eseguito in 148 pazienti, ha dato risultati negativi sia perché la fatigue non era migliorata dal metilfenidato, sia perché non migliorava la qualità di vita dei pazienti. L'analisi per sottogruppi evidenziava però che i pazienti con fatigue più severa e malattia più avanzata presentavano un significativo miglioramento della fatigue con metilfenidato. D'altro canto il farmaco aumentava i livelli di nervosismo e la perdita di appetito rispetto al placebo.

Un altro studio doppio cieco placebo-controllato ha valutato il metilfenidato alla dose di 5 mg due volte die, titolato ogni 3 giorni in rapporto alla tossicità e all'efficacia, per 14 giorni in 30 pazienti ricoverati all'hospice[9]. La Piper Fatigue Scale era usata come strumento di valutazione primario. La intensità di fatigue basale era simile tra i due trattamenti. Il metilfenidato riduceva significativamente la fatigue del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:52:33

50% rispetto al basale ed era superiore al placebo. Il placebo non modificava la fatigue. L'efficacia del metilfenidato era dose-dipendente.

Infine uno studio recentemente pubblicato ha valutato in 141 pazienti con fatigue score ≥ 4 della Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) l'efficacia del metilfenidato (5 mg ogni 2 ore al bisogno fino a 20 mg/die) rispetto al placebo per due settimane[10]. Questo studio ha anche valutato l'effetto combinato del metilfenidato più intervento telefonico di un infermiere. Di fatto si formarono 4 gruppi di pazienti: metilfenidato più intervento telefonico, placebo + intervento telefonico, metilfenidato + gruppo di controllo dell'intervento telefonico e placebo + gruppo di controllo dell'intervento telefonico. I pazienti randomizzati a ricevere l'intervento telefonico erano contattati da un infermiere esperto in cure palliative per un totale di 4-6 volte durante il periodo di studio. L'intervento telefonico era standardizzato per assicurare la consistenza nel contenuto e nella durata. I soggetti che facevano da controllo dell'intervento telefonico ricevevano una telefonata 4-6 volte ma non da un infermiere. In tutti i 4 bracci di trattamento la fatigue migliorava nei 14 giorni di valutazione. Lo score mediano era migliorato, rispettivamente, di 4,5, 8,0, 7,0, e 5,0 punti. Ma purtroppo la fatigue, misurata con la scala della fatigue del FACT, non era significativamente migliorata con il metilfenidato rispetto al placebo (5,5 versus 6,0) e neanche con l'intervento telefonico rispetto al controllo (6,0 versus 5,5). L'intervento telefonico valutato con la scala ESAS migliorava la fatigue, la nausea, la depressione, l'ansietà, la sonnolenza, il sonno e la sensazione di benessere mentre nel gruppo di controllo migliorava solo la fatigue, la depressione e la dispnea. Gli effetti collaterali erano simili tra metilfenidato e placebo. Uno degli elementi critici di questo studio è che i soggetti assumevano metilfenidato al bisogno e nonostante potessero assumere fino a 20 mg die (4 compresse die) il numero di compresse prese dai pazienti nei 14 giorni di valutazione è stato di 18, una dose decisamente bassa, che potrebbe spiegare la mancata efficacia del metilfenidato. Per un approfondimento di questo lavoro si rimanda alla rubrica "casi clinici" di questo numero.

In conclusione, nonostante ben 8 studi controllati, non vi è ancora la certezza dell'efficacia del metilfenidato; anzi i dati disponibili complessivamente evidenziano risultati negativi. Rimane da verificare in uno studio doppio cieco, prospettico, placebo-controllato l'impatto del metilfenidato sulla fatigue più severa o in pazienti con malattia avanzata.

Sulla base di preliminari evidenze di attività in studi di fase II di un altro psicostimolante, il modafinil, approvato per il trattamento della narcolessia, è stato pubblicato uno studio in 631 pazienti sottoposti a chemioterapia con fatigue di punteggio almeno 1 in una scala a 10 punti[11]. Il modafinil era somministrato a dosi di 200 mg os die. Il trattamento iniziava al giorno 5 del 2° ciclo di chemioterapia e terminava al giorno 7 del 4° ciclo. Anche in questo caso lo studio era negativo. L'analisi per sottogruppi evidenziava però che il modafinil era superiore al placebo nei pazienti con fatigue severa ma l'effetto era piccolo (-1,31 versus -0,87). Non vi era efficacia del modafinil nei confronti della depressione.

Antidepressivi

Uno studio ha testato se un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, la paroxetina, fosse efficace nel controllo della fatigue modulando la serotonina cerebrale[12]. È uno studio doppio cieco controllato in 549 pazienti sottoposti a chemioterapia che presentavano fatigue al 2° ciclo di chemioterapia, che ha confrontato la paroxetina 20 mg die os con il placebo per 8 settimane. Non vi erano differenze rispetto al placebo. Dopo 8 settimane si notava invece una differenza nel livello medio di depressione a favore della paroxetina.

In un altro studio in 94 pazienti con cancro della mammella sottoposte a chemioterapia le pazienti sono state randomizzate a ricevere paroxetina 20 mg die o placebo. Mentre la paroxetina migliorava la depressione non vi era riduzione della fatigue. Complessivamente i due studi controllati finora pubblicati non hanno evidenziato l'efficacia degli antidepressivi.

Inibitori dell'acetilcolinesterasi

Il donepezil è un inibitore dell'acetilcolinesterasi utilizzato per il morbo di Alzheimer. Alcuni studi pilota avevano suggerito una potenziale efficacia del farmaco sulla fatigue grazie alla sua attività colinergica.

Il donepezil è stato poi valutato in uno studio doppio cieco placebo-controllato in pazienti con carcinoma avanzato con fatigue score ≥ 4 in una scala da 0 a 10 punti[14]. Il donepezil era somministrato alla dose di 5 mg die per 7 giorni. La fatigue era valutata con il modulo della fatigue del FACT e con l'ESAS. In 103 pazienti non vi erano differenze significative tra il donepezil ed il placebo nel controllo della fatigue e nell'incidenza di eventi avversi.

Corticosteroidi

Sono frequentemente raccomandati per la fatigue cancro-correlata nella fase terminale dei pazienti neoplastici, ma la raccomandazione è basata su esperienza personale e sui risultati di alcuni studi che non avevano come endpoint la fatigue ma in cui l'uso dei corticosteroidi migliorava la qualità di vita dei pazienti. Nel 2013 è stato pubblicato il primo e finora unico studio doppio cieco, placebo-controllato, che ha valutato il ruolo del desametasone nel trattamento della fatigue cancro-correlata nei pazienti terminali[15]. I pazienti dovevano avere un punteggio ≥ 4 di una scala da 0 a 10 della fatigue e di ≥ 3 sintomi correlati alla fatigue nelle 24 ore precedenti misurati con ESAS (dolore, nausea, perdita di appetito, depressione, ansia o disturbi del sonno). Il desametasone era utilizzato a dosi di 4 mg due volte die per 14 giorni. L'endpoint primario erano i cambiamenti della fatigue misurati con il modulo della fatigue del questionario FACT. Sono entrati nello studio 84 pazienti. Fatigue moderata-severa era presente in condizioni basali nel 93,5% dei pazienti trattati con desametasone e nel 97% di quelli trattati con placebo. Il miglioramento medio della fatigue al 15° giorno era significativamente superiore con il desametasone che con il placebo (9,0 versus 3,1, rispettivamente). Anche il punteggio medio del distress fisico dell'ESAS (ma non quello psicologico

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:52:33

o globale) era migliorato significativamente con il desametasone. Gli eventi avversi non erano significativamente differenti fra i due trattamenti. Quindi questo è il primo studio che dimostra l'efficacia degli steroidi nel controllo della fatigue nei pazienti in fase terminale.

Carnitina

La carnitina è un supplemento utile per il trattamento della fatigue nella cultura popolare. Il razionale biologico è rappresentato dal metabolismo energetico. Gli acidi grassi con la più lunga catena sono i più efficienti substrati. Questi, a differenza di quelli a catena corta o media non possono penetrare nei mitocondri senza un substrato: la carnitina. In sua assenza, non entrando gli acidi grassi a lunga catena nei mitocondri, la produzione di energia è compromessa. Sia gli adulti che i bambini con malattie croniche sono predisposti ad un deficit di carnitina come risultato di una ridotta introduzione, di un'aumentata utilizzazione o di un'aumentata eliminazione. Un'analisi post hoc, in uno studio controllato doppio cieco versus placebo eseguito in malati terminali con fatigue e deficit di carnitina, ha mostrato che 1 grammo due volte die di L-carnitina migliorava i sintomi di fatigue.

Su questa base è stato eseguito uno studio prospettico doppio cieco, placebo-controllato di fase III della carnitina somministrata a dosi di 2 grammi die per 4 settimane in 376 pazienti con cancro avanzato con fatigue di cui l'85% era sottoposto a radioterapia o chemioterapia[16]. L'endpoint primario era il cambiamento nella fatigue media giornaliera dalle condizioni basali a 4 settimane dopo valutato con il BFI. La L-carnitina aumentava significativamente i livelli plasmatici. La fatigue migliorava in tutti i due gruppi di pazienti rispetto al basale senza differenze fra L-carnitina e placebo così come non differente era l'impatto sugli endpoint secondari (depressione, dolore). Anche nei pazienti che presentavano un deficit basale di carnitina (33% dei pazienti arruolati), la L-carnitina non determinava un miglioramento della fatigue da cancro.

Coenzima Q_{10}

È una sostanza antiossidante con proprietà simili a quelle delle vitamine utilizzata come supplemento per creare energia per la crescita ed il mantenimento cellulare. Finora non vi erano studi controllati con tale sostanza per il trattamento della fatigue da cancro. Recentemente è stato pubblicato il primo studio doppio cieco controllato in donne con cancro della mammella sottoposte a chemioterapia adiuvante[17]. Il coenzima Q_{10} veniva utilizzato a dosi di 100 mg tre volte die in associazione a vitamina E 100 mg ogni dose di coenzima Q_{10}. IL trattamento veniva continuato per 24 settimane. I livelli basali di fatigue erano simili tra i due trattamenti compresi i livelli plasmatici di coenzima Q_{10}. A 24 settimane di distanza dall'inizio della terapia non vi erano differenze nella fatigue da cancro fra i due trattamenti (punteggi medi del Profile of Mood States-fatigue questionnaire 7,08 versus 8,24). Anche il punteggio medio del modulo della fatigue del FACT era simile (37,6 versus 37,6). Pertanto il coenzima Q_{10} non migliora la fatigue cancro-correlata rispetto al placebo.

Conclusioni

Quasi tutti i farmaci studiati (unica eccezione il desametasone nei pazienti in fase terminale) per il trattamento della fatigue cancro-correlata hanno dimostrato di essere inefficaci. È estremamente necessario iniziare a comprendere quali siano realmente i mediatori del sintomo fatigue per poter intervenire in maniera mirata.

Purtroppo non vi è ancora un consenso internazionale su come definire la fatigue correlata al cancro e negli studi vengono spesso arruolati pazienti con caratteristiche completamente differenti (pazienti sottoposti a radioterapia o a chemioterapia o a terapie combinate oppure con fatigue da cancro dopo la sospensione delle terapie specifiche o nei pazienti in fase terminale). Ovviamente non è detto che i mediatori della fatigue correlata al cancro siano gli stessi in tutte le popolazioni di pazienti sopra riportate. Anzi, è possibile l'opposto e cioè che ci siano meccanismi fisiopatologici diversi per i differenti tipi di fatigue che possano richiedere trattamenti diversi. Nel prossimo futuro una maggiore precisione nella selezione dei pazienti studiati potrebbe favorire una migliore interpretazione dei risultati ottenuti negli studi.

Un altro elemento da considerare è che negli studi andrebbe chiaramente definito un livello soglia di fatigue sopra il quale (esempio un punteggio ≥ 4 in una scala da 0 a 10) si richiede un trattamento e sotto il quale si può tranquillamente controllare il paziente nel tempo. Ciò favorirebbe l'arruolamento di una popolazione più selezionata di pazienti negli studi clinici ed anche questo migliorerebbe l'interpretazione dei risultati.

Un aspetto fondamentale nello studio della fatigue cancro-correlata è che non si può valutare l'efficacia di un farmaco senza studi rigidamente doppio cieco. Esiste, infatti, un effetto placebo importante nel controllo di questo sintomo come evidenziato dai numerosi studi che dimostrano un netto miglioramento della fatigue dalle condizioni basali alla rivalutazione dopo alcune settimane ma nessuna differenza tra il trattamento attivo ed il placebo.

Infine tutti questi accorgimenti potrebbero rendere possibile iniziare a testare la combinazione di terapie farmacologiche con terapie non farmacologiche nel controllo della fatigue cancro-correlata. •

Bibliografia

1. *Koornstra RHT, Pters M, Donofrio S, et al. Management of fatigue in patients with cancer - A practical overview. Cancer Treat Rev 2014; http:// dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.01.004.*
2. *Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. J Pain Symptom Manage 2009; 38: 650-2.*
3. *Bruera E, Valero D, Driver L, et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2006; 24: 2073-8.*
4. *Auret KA, Schug SA, Bremner AP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the impact of dexamphetamine on fatigue in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2009; 37: 613-21.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:52:33

5. Butler JM jr, Case LD, Atkins J, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69: 1496-501.
6. Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. Support Care Cancer 208; 16: 577-83.
7. Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Psychostimulants for the management of cancer- related fatigue: a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 2011; 41: 761-7.
8. Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. J Clin Oncol 2010; 28: 3673-9.
9. Kerr CK, Drake J, Milch RA, et al. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pain Symptom Manage 2012; 43: 68-77.
10. Bruera E, Yennurajalingam S, Palmer JL, et al. Methylphenidate and/or nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. J Clin Oncol 2013; 31: 2421-7.
11. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients recieving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. Cancer 2010; 116: 3513-20.
12. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. J Clin Oncol 2003; 21: 4635-41.
13. Roscoe JA, Morrow JR, Hickok JT, et al. Effect of paroxetine hydrocloride (paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2005; 89: 243-9.
14. Bruera E, El Osta B, Valero B, et al. Donepezil for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2007; 25: 3475-81.
15. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer L, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 2013; 31: 3076-82.
16. Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J, et al. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patient with cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2012; 30: 3864-9.
17. Lesser GJ, Case D, Sytark N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral coenzyme Q_{10} to relieve self-reported treatment-related fatigue in newly diagnosed patients with breast cancer. J Support Oncol 2013; 11: 31-42.