- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.252.140 Fri, 19 Apr 2024, 06:32:16

Il punto su...

Turbe cognitive e trattamento nel paziente neoplastico

Milena Vitali,
Marina Garassino

Dipartimento di Oncologia Medica,
Fondazione IRCCS,
Istituto Nazionale dei Tumori,
Milano

RIASSUNTO

I pazienti oncologici hanno attualmente una sopravvivenza a lungo termine migliore anche grazie alla chemioterapia, ma il trattamento può anche essere associato ad una tossicità a lungo termine, compresa la possibilità di sviluppare dei disturbi cognitivi, spesso definiti come "chemobrain". Una panoramica della letteratura ha indicato una significativa associazione tra chemioterapia e deterioramento cognitivo ma sono comunque necessari ulteriori studi prospettici per esaminare il grado e la persistenza di questo declino. Anche se gli agenti chemioterapici non attraversano la barriera emato-encefalica, un'ipotesi è che la neurotossicità sia legata alla formazione citochine proinfiammatorie. L'attività fisica, approcci farmacologici ed esercizi per la sfera cognitiva sono promettenti nel trattamento dei disturbi cognitivi, ma sono necessari ulteriori studi per stabilirne l'efficacia.

Parole chiavi. Cancro, chemioterapia, disturbi cognitivi.

SUMMARY

Cognitive impairment and treatment in cancer patients

Patients with cancer are experiencing long-term survival following chemotherapy, but the treatment may also be associated with long-term toxicity, including the possibility of cognitive disfunction, often referred to as "chemobrain". A literature overview indicated a significant association between chemotherapy and cognitive impairment but prospective longitudinal research is warranted to examine the degree and persisting nature of this decline. Although chemotherapeutic agents are unlikely to cross the blood-brain barrier, it has been alleged that the occurrence of neurotoxicity is linked to the proinflammatory cytokine pathways. Physical activity, pharmaceuticals approaches and cognitive training appear promising in the chemobrain management but additional studies are required to establish their efficacy.

Key words. Cancer, chemotherapy, cognitive impairment.

Introduzione

I trattamenti chemioterapici hanno aumentato la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore. Comunque questi farmaci causano effetti collaterali e molti pazienti riferiscono un declino nelle funzioni cognitive. Colloquialmente tali disturbi vengono definiti "chemobrain" o "chemofog" e colpiscono prevalentemente la memoria, la velocità di elaborazione e la velocità delle funzioni esecutive. Tali deficit rilevati principalmente in studi condotti su donne affette da carcinoma (CA) mammario impattano sulla qualità di vita soprattutto nei pazienti lungo-sopravviventi.

Disturbi cognitivi e chemioterapia: analisi della letteratura

Vi è una forte evidenza che la chemioterapia causa un deterioramento delle capacità cognitive a breve termine nel paziente neoplastico, mentre negli studi condotti su tali disturbi a lungo termine i risultati sono discordanti.

Studi trasversali che hanno paragonato pazienti oncologici trattati con chemioterapia con soggetti sani hanno dimostrato che la chemioterapia porta ad un deterioramento delle funzioni cognitive. Pazienti affette da CA mammario trattate con chemioterapia neoadiuvante e adiuvante hanno mostrato nel 16% dei casi disturbi cognitivi basandosi sul metodo High-Sensitivity Cognitive Screen, rispetto al 4% della popolazione sana. I disturbi erano prevalenti a livello di linguaggio, attenzione, concentrazione e nell'autocontrollo[1]. Sempre una coorte di pazienti affette da CA mammario trattate con chemioterapia a base di doxorubicina e ciclofosfamide con o senza taxani, studiate dopo 3-10 anni dalla fine della terapia, ha mostrato un peggioramento della memoria in confronto a donne sane di pari età e grado di istruzione[2]. Lo stesso disturbo è stato rilevato in pazienti affette da CA mammario dopo 20 anni dal trattamento con CMF adiuvante[3]. Uno studio condotto su 30 pazienti trattati con chemioterapia per il Linfoma non Hodgkin (NHL), confrontati con 10 soggetti sani a tre mesi dalla fine della chemioterapia di I linea o con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP) o con bendamustine-rituximab, ha mostrato come i pazienti trattati con bendamustine-rituximab hanno un risultato peggiore nei test cognitivi rispetto ai pazienti trattati con R-CHOP i cui test cognitivi erano simili alla popolazione normale[4].

In uno studio con un lungo follow up condotto in donne affette da CA mammario trattate con FEC, o con o senza ad alte dosi di ciclofosfamide, tiotepa e carboplatino o con CMF verso pazienti non trattate con chemioterapia, dopo 2 anni dal termine del trattamento, gli autori hanno rilevato disturbi co-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.252.140 Fri, 19 Apr 2024, 06:32:16

gnitivi nelle donne trattate con chemio rispetto ai controlli. L'incidenza di disturbi cognitivi era del 32% nel gruppo trattato con CT ad alte dosi, del 20% nel gruppo CMF, 17% nel gruppo FEC verso il 6% nel gruppo delle pazienti non trattate. Dopo 4 anni dal termine della CT non vi erano differenze tra i vari gruppi[5].

Uno studio condotto su 231 pazienti affette da CA ovarico studiate in corso di chemioterapia, al termine e dopo 6 mesi, ha documentato la presenza di disturbi cognitivi nel 25% dei casi in corso di trattamento. Vi era però un recupero dopo 6 mesi dal termine nell'8% delle pazienti, soprattutto a carico dell'attenzione e nella velocità di elaborazione ma non del tempo di risposta motoria[6].

Altre indagini nelle quali i pazienti venivano studiati da un punto di vista cognitivo pre e post chemioterapia in modo da servire essi stessi da casi controllo, condotte nel CA mammario[7-9], nel CA colon[10], pre e dopo CT adiuvante, non hanno rilevato variazioni nelle funzioni cognitive dei pazienti pre- e post-trattamento. Comunque la maggior parte degli studi longitudinali ha mostrato la comparsa di disturbi cognitivi dopo la chemioterapia riguardanti le funzioni esecutive[5,11], le funzioni motorie[8,12,13], l'apprendimento e la memoria[5,8,13,14], la velocità di elaborazione[5,14], l' attenzione[8,13] e le capacità visive[8]. In una metanalisi di 17 studi condotti sulle sopravviventi affette da CA mammario trattate con chemioterapia standard sono stati riscontrati, rispetto alla popolazione normale, dei difetti cognitivi a livello della capacità verbale e visivo-spaziale anche se di minima entità[15].

Una review del 2012 mirata ad esaminare la relazione tra la percezione soggettiva delle pazienti e il riscontro oggettivo di comparsa di deterioramento cognitivo dopo chemioterapia, su 24 studi condotti prevalentemente nella patologia mammaria solo 8 hanno trovato una correlazione tra la percezione soggettiva delle pazienti e la rilevazione del disturbo nei test. La memoria era la sfera maggiormente interessata. Questa discrepanza può essere spiegata e con i differenti metodi di rilevazione dei sintomi o con le differenti definizioni di decadimento cognitivo. Comunque nonostante il risultato dei test, per le pazienti la percezione del decadimento cognitivo era importante e impattava sulla qualità di vita[16]. Un ulteriore studio su un campione di 1889 donne operate per CA mammario non si sono riscontrate differenze per quanto riguarda le alterazioni cognitive dopo 7-9 anni, tra le donne solamente operate rispetto alle donne operate e trattate con chemioterapia. Tale risultato è incoraggiante per le pazienti lungo sopravviventi[17].

Più recentemente, vi sono studi convincenti che documentano come il decadimento cognitivo soggettivo sia associato a delle alterazioni cerebrali documentate alle immagini strumentali quali la risonanza magnetica[18-20].

Rilevazione delle funzioni cognitive

Il maggior ostacolo nel definire i disturbi cognitivi è l'esistenza di una grande batteria di test neurocognitivi.

Una metanalisi condotta da Ono et al. nel 2015 su pazienti affette da CA mammario ha rilevato ben 81 tipi di rilevazioni neuropsicologiche che indagano 8 aspetti diversi della sfera cognitiva: 1) l'attenzione, 2) le funzioni esecutive, 3) la memoria a lungo termine, 4) la memoria a breve termine, 5) la velocità di elaborazione, 6) il linguaggio 7) le capacità visivo-spaziali e 7) le funzioni motorie[21].

Il problema è che in parecchi studi non vi è una corrispondenza tra i disturbi che riferiscono le pazienti dopo la chemioterapia e ciò che rilevano i test neurocognitivi. La "International Cognition and Cancer Task Force" sancisce in una pubblicazione che i test neuropsicologici rimangono il gold standard per misurare le funzioni cognitive e per valutare gli effetti collaterali della chemioterapia su tale sfera[22], mentre ciò che viene riportato dal paziente non è valutabile.

Comunque il vissuto dal paziente è estremamente importante nella pratica clinica poiché impatta sulla qualità di vita e i test neurocognitivi possono rilevarsi in alcuni casi non abbastanza sensibili per rilevare alcuni disturbi.

Ad oggi non sono ancora definiti dei test standard per misurare ciò che viene riportato dal paziente.

Vi sono evidenze di come la chemioterapia abbia degli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) parametrabili mediante la risonanza magnetica o l'elettroencefalogramma (EEG). Alcuni studi hanno rilevato una riduzione della sostanza grigia dell'encefalo in pazienti con CA mammario durante la chemioterapia con un miglioramento dopo il termine della stessa[23,24]. In aggiunta alcuni pazienti dopo la chemioterapia hanno una riduzione nell'attivazione di certe aree cerebrali deputate al pensiero cognitivo rispetto al basale cioè prima della CT[25] o rispetto a soggetti sani[23].

L'EEG, uno strumento non invasivo, può giocare un ruolo importante nel determinare le alterazioni cognitive in pazienti sottoposti a chemioterapia. Infatti pazienti affetti da LNH chemiotrattati hanno mostrato delle alterazioni nei tempi di attivazione o latenza neuronale rispetto alla popolazione sana quando sottoposti a particolari processi cognitivi[4].

Eziologia delle turbe cognitive nel paziente neoplastico

La possibilità che i processi infiammatori siano alla base delle turbe cognitive nel paziente neoplastico deriva da ricerche di base nei segnali neurali. Tali ricerche hanno dimostrato che le citochine infiammatorie periferiche possono dare segnali al sistema nervoso centrale di generare sintomi quali la fatigue e i disturbi cognitivi[26-28]. Segnali dal sistema immunitario periferico convergono al sistema nervoso centrale attraverso vie diverse tra cui l'attivazione neurale diretta attraverso la via afferente del nervo vago, trasporto di citochine infiammatorie attraverso la barriera emato-encefalica via molecole carriers, l'interazione diretta tra citochine e recettori cerebrali in particolari aree circumventricolari e mediante cellule cerebrali endoteliali che rilasciano un secondo messaggio[29,30].

In modelli animali, l'induzione di citochine infiammatorie determina una riduzione dell'attività motoria e altera i processi cognitivi portando gli animali a diminuire l'introduzione di acqua e le relazioni sociali. Studi sperimentali su soggetti sani, dopo stimolazione con endotossine che producono processi infiammatori, hanno rilevato incremento della fatigue e dei di-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.252.140 Fri, 19 Apr 2024, 06:32:16

sturbi cognitivi[31,32]. Un recente studio su 99 pazienti affette da CA mammario candidate a chemioterapia ha valutato le citochine pro infiammatorie nel plasma prima della CT sei settimane e 12 settimane dopo il termine della stessa e valutato tramite test neuropsicologici lo stato cognitivo delle pazienti. Gli autori hanno rilevato che alte concentrazioni di IL-6 e IL-1 erano presenti in pazienti con disturbi cognitivi mentre elevati valori di IL-4 sono risultati protettivi verso il declino cognitivo[33].

Trattamento delle turbe cognitive nel paziente neoplastico

Trattamenti non farmacologici

Attività fisica

L'attività fisica è associata con il miglioramento delle funzioni cognitive in studi condotti su animali e sull'uomo. Alcuni studi hanno valutato su donne trattate per CA mammario con deterioramento delle funzioni cognitive l'effetto benefico dello yoga, del Qigong e del Tai Chi[34-36]. In particolare Janelsins et al. hanno valutato l'effetto dello yoga su 358 pazienti affetti da tumore dei quali il 75% con CA mammario metà randomizzati ad eseguire esercizi di respiro, Hata yoga e meditazione 2 volte a settimana per 1 mese mentre metà rimanevano in solo controllo. Nel gruppo che faceva attività fisica si è visto un significativo miglioramento della memoria, della fatigue e della qualità di vita rispetto al gruppo in solo controllo[37].

Esercizi per la sfera cognitiva

In uno studio Von Ah et al.[38] hanno diviso i pazienti in due gruppi insegnando strategie per il miglioramento della memoria in un gruppo e un training per migliorare la velocità di ragionamento nell'altro. Nel primo gruppo per 5 sessioni venivano spiegate tecniche per la memorizzazione di liste di parole, sequenze e testi utilizzando tecniche di visualizzazione e associazione e poi per 5 sessioni venivano fatti esercizi pratici ottenendo un miglioramento sulla memoria immediata e a lungo termine rispetto al gruppo di controllo. Anche nel braccio che prevedeva un training sui processi di ragionamento si è ottenuto lo stesso miglioramento anche sulla memoria.

In un altro studio Kesleret al.[39] hanno utilizzato un corso al computer interattivo che i pazienti eseguivano a casa, per 48 lezioni ed esercizi di 30 min per 6 settimane ottenendo un miglioramento nelle capacità di linguaggio e nell'attenzione.

Altri studi che hanno utilizzato tecniche di meditazione tibetana o strategie di comportamento per ovviare ai deficit di memoria, sono risultati negativi[40,41].

Trattamenti farmacologici

Psicostimolanti

Vi sono studi in letteratura che hanno utilizzato per migliorare il deficit cognitivo il d-metilfenidato[42,43], il metilfenidato[44] e il modafinil[45] senza però ottenere dei miglioramenti statisticamente significativi.

Epoietina alfa e Gingko biloba

Uno studio condotto su pazienti affette da CA mammario in trattamento chemioterapico adiuvante si è rilevato un miglioramento statisticamente significativo nelle funzioni cognitive con l'associazione alla CT dell'eritropoietina alfa rispetto al gruppo di controllo[46].

Barton et al. hanno indagato se il Gingko biloba 60 mg somministrato due volte al giorno durante la chemioterapia adiuvante e fino ad mese dopo il termine della stessa, in pazienti affette da CA mammario prevenisse il decadimento delle funzioni cognitive. Lo studio non ha mostrato nessun effetto in positivo, aumentando invece la nausea rispetto al gruppo di controllo[47].

In conclusione il problema del decadimento cognitivo durante e dopo la chemioterapia nel paziente oncologico risulta essere significativo. Le nuove tecnologie sono promettenti in particolare programmi che combinano l'attività clinica e il training cognitivo. Sono necessari però studi clinici ben disegnati per migliorare la qualità di vita di questa popolazione di pazienti che è sempre in aumento. •

Bibliografia

1. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, e t al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 4175-83.
2. Conroy SK, McDonald BC, Smith, DJ, et al. Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: effect of post-chemo therapy interval and relation to oxidative DNA damage. Breast Cancer Res Treat 2013; 137: 493-501.
3. Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, e t al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adju vant chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 30: 1080-6.
4. Zimmer P, Mierau A, Bloch W, et al. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. Leuk Lymphoma 2014; 5: 1-6.
5. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar A, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. Cancer 2010; 116: 3348-56.
6. Hess LM, Huang HQ, Hanlon AL, et al. Cognitive function during and six monts following chemptherapy for front line treatment of ovarian, primary pewritoneal or fallopian tube cancer: AN NRG oncology/gynaecologic oncologic group study. Gynecol Oncol 2015; 139: 541-5.
7. Debess J, Riis JO, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population - based longitu dinal study. Breast Cancer Res Treat 2010; 121: 91-100.
8. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. Brit J Cancer 2006; 94: 828-34.
9. Moore HCF, Parsons MW, Yue GH, et al. Electroencephalogram power changes as a correlate of chemotherapy-associated fatigue and cognitive dysfunction. Support Care Cancer 2014; 22: 2127-31.
10. Andreis F, Ferri M, Mazzocchi M, et al. Lack of a chemobrain effect for adjuvant FOLFOX chemotherapy in colon cancer patients. A pilot study. Support Care Cancer 2013; 21: 583-90.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.252.140 Fri, 19 Apr 2024, 06:32:16

11. Hermelink K, Kuchenhoff H, Untch M, et al. Two different sides of chemobrain: determinants and non determinants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. Psycho-Oncology 2010; 19: 1321-8.
12. Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR, et al. The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. Breast Cancer Res Treat 2010; 123: 25-34.
13. Deprez S, Amant F, Smeets A, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy -induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. J Clin Oncol 2012; 30: 274-81.
14. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Longitudinal assessment o f cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age on cognitive reserve. J Clin Oncol 2010; 28: 4434-40.
15. Jim HSL, Phillips KM, Chait S, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 30: 3578-87.
16. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. Canc Treat Rev 2012; 38: 926-34.
17. Amidi A, Christensen S, Mehlsen M, et al. Long-term subjective cognitive functioning following adjuvant systemic treatment: 7-9 years follow-up of a nationwide cohort of women treaded for primary breast cancer. Br J Cancer 2015; 113: 794-801.
18. Deprez S, Amand F , Smeets A, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy- induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. J Clin Oncol 2012; 30: 274-81.
19. Deprez S, Vandenbulcke M, Peeters R, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy- induced alterations in brain activation during multitasking and its relation with cognitive complaints. J Clin Oncol 2014; 32: 2031-8.
20. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. Arch Neurol 2011; 68: 1447-53.
21. Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, Green HJ et al. A meta-analysis of cognitive impairment and decline with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. Front Oncol 2015; 10: 59.
22. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. Lancet Oncol 2011; 12: 703-8.
23. Conroy SK, McDonald BC, Smith DJ, et al. Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage. Breast Cancer Res Treat 2013; 137: 493-501.
24. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, et al. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. Breast Cancer Res Treat 2010; 123: 819-28.
25. McDonald BC, Conroy, SK, Ahles TA, et al. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. J Clin Oncol 2012; 30: 2500-8.
26. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 2008; 9: 46-56.
27. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. Neuropsychopharmacology 2012; 37: 137-62.
28. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 971-82.
29. Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. Nat Rev Immunol 2011; 11: 625-32.
30. Wang XM, Walitt B, Saligan L, Tiwari AF, Cheung CW, Zhang ZJ. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. Cytokine 2015; 72: 86-96.
31. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokineassociated emotional and cognitive disturbances in humans. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 445-52.
32. Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1573-9
33. Cheung YT, Ng T, Shwe M, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. Ann Oncol 2015; 26: 1446-51.
34. Reid-Arndt SA, Matsua S, CoxCR. Tai Chi effects on neuropsychological, emotional, and physical functioning following cancer treatment: a pilot study. Complement Ther Clin Pract 2012; 18: 26-30.
35. Oh B, Butow PN, Mullan BA, et al. Effect of medical Qigong on cognitive function, quality of life, and a biomarker of inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial. Support Care Cancer 2012; 20: 1235-42.
36. Culos-Reed SN, Carlson LE, Daroux LM, Hately-Aldous S. A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits. Psychooncology 2006; 15: 891-7.
37. Janelsins M, Peppone L, Heckler C, et al. YOCAS yoga, fatigue , memory difficulty, and quality of life: results from a URCC CCOP randomized, controlled clinical trial among 358 cancer survivors. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl): abstract 9142.
38. Von Ah D, Carpenter JS, Saykin A, et al. Advanced cognitive training for breast cancer survivors: a randomized controlled trial. Breast Cancer Res Treat 2012; 135: 799-809.
39. Kesler S, Hadi Hosseini SM, Heckler C, et al. Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. Clin Breast Cancer 2013; 13: 299-306.
40. Milbury K, Chaoul A, Biegler K, et al. Tibetan sound meditation for cognitive dysfunction: results of a randomized controlled pilot trial. Psychooncology 2013; 22: 2354-63.
41. Ferguson RJ, McDonald BC, Rocque MA, et al. Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. Psychooncology 2012; 21: 176-86.
42. 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: 650-62.
43. Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, et al. A randomised, placebocontrolled, 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 2012; 16: 577-83.
44. Escalante CP, Meyers C, Reuben JM, et al. A randomized, double-blind, 2-period, placebo-controlled crossover trial of a sustained-release methylphenidate in the treatment of fatigue in cancer patients. Cancer J 2014; 20: 8-14.
45. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. Cancer 2012; 115: 2605-16.
46. O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, Holmes FA, et al. Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. Clin Breast Cancer 2005; 5: 439-46.
47. Barton DL, Burger K, Novotny PJ, et al. The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer, N00C9. Support Care Cancer 2013; 21: 1185-92.