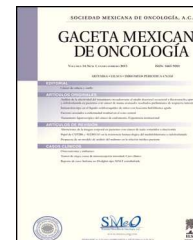




SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Terapia multimodal en la fatiga oncológica: estudio prospectivo, doble ciego, con asignación aleatoria fase 3



Guido Schiappacasse Cocio^{a,*} y Patricio González Soto^b

^a Servicio de Urgencias y Cuidados paliativos oncológico, Clínica Ciudad del Mar, Viña del Mar, Chile

^b Cátedra de farmacología, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso – San Felipe, Chile

Recibido el 26 de enero de 2015; aceptado el 6 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 26 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Fatiga oncológica;
Dexametasona en la
fatiga oncológica;
Terapia multimodal
en la fatiga
oncológica

Resumen

Introducción: El cansancio es uno de los síntomas más frecuentes y contribuye al deterioro de la calidad de vida en el paciente oncológico; en la actualidad no se cuenta con ningún tratamiento de referencia. Nuestro objetivo consistió en investigar la eficacia de un tratamiento multimodal (basado en estrategias no farmacológicas más uso de dexametasona) frente a un tratamiento farmacológico (terapia unimodal) en el tratamiento del cansancio oncológico en el entorno de enfermedad avanzada, planteando como hipótesis alterna que es más beneficioso el uso de una terapia multimodal que unimodal.

Material y método: Se realizó un estudio prospectivo y doble ciego, con asignación aleatoria 1:1 de 150 pacientes de entre 20 y 80 años de edad con neoplasias avanzadas a un tratamiento multimodal (brazo A) versus terapia unimodal (brazo B). Al mes de tratamiento se evaluaron síntomas de ansiedad y/o depresión, la calidad del sueño y la calidad de vida. Se estableció un nivel de significancia alfa de 0.05 y se utilizó la prueba estadística de la χ^2 .

Resultados: La terapia multimodal mostró una mejoría en la fatiga del 64% al 80% (EVA de menos de 4 a un mes de tratamiento) en relación con la terapia unimodal ($p < 0.05$). Además, se registró un beneficio estadísticamente significativo en los síntomas de ansiedad y depresión, en la calidad del sueño y en la calidad de vida.

Discusión: Este estudio muestra un avance significativo en el manejo de este síntoma en el entorno de cuidados paliativos.

Conclusión: Se acepta la hipótesis alterna, concluyéndose el beneficio de un plan de tratamiento integral (farmacológico y no farmacológico) sobre un plan terapéutico exclusivamente farmacológico (dexametasona).

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: 5 Poniente 325, departamento 701, Viña del Mar, V Región, código postal: 2520000, Chile.
Teléfono: (56) (032) 3184844.

Correo electrónico: gk.schiapp@hotmail.com (G. Schiappacasse Cocio).

KEYWORDS

Cancer-related fatigue;
Dexamethasone in cancer-related fatigue;
Multimodal therapy in cancer-related fatigue

Multimodal therapy in cancer-related fatigue: a phase 3, prospective, randomized, double blind trial

Abstract

Introduction: Tiredness is one of the most frequent symptoms, and it deteriorates quality of life, in the oncology patient. Currently, there is no standard treatment available. Our aim was to investigate the efficacy of a combined therapy (based on non-pharmacological strategies plus the use of dexamethasone) versus pharmacological treatment alone (single therapy) in cancer-related fatigue, proposing as alternative hypothesis that the use of combined therapy is more beneficial than single therapy.

Material and method: Prospective, double blind study with a 1:1 randomization of 150 patients with advanced cancer aged between 20 and 80 years to combined treatment (arm A) versus single treatment (arm B). Psychological symptoms of anxiety and/or depression and quality of life were assessed at 1 month of treatment. The alpha level of significance was established at 0.05 and the chi-squared test was used.

Results: Combined therapy showed an improvement in fatigue (VAS lower than 4 at 1 month of treatment) with regard to single therapy from 64% to 80%; $P < .05$. In addition, there was a statistically significant improvement in the symptoms of anxiety and depression, in the quality of sleep, and in quality of life.

Discussion: This study shows a significant advance in the management of this symptom in the palliative care setting.

Conclusion: The alternative hypothesis is accepted, thus concluding the benefit of a comprehensive treatment plan (pharmacological and non-pharmacological) over an exclusively pharmacological (dexamethasone) plan.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cansancio oncológico ha sido definido por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*) como un sentimiento subjetivo y persistente de fatiga relacionada con el cáncer o su tratamiento, la cual interfiere con la función habitual¹. Se mantiene tras un periodo de descanso o sueño, presenta una magnitud y persistencia superior al cansancio normal, es más lesivo para las actividades cotidianas y exhibe un componente afectivo más negativo². La Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión lo definió operacionalmente en *J Clin Oncol* 2001³.

Es el síntoma no tratado más prevalente que se describe en la oncología, con una frecuencia de entre el 70 y el 100% de los pacientes en tratamiento oncológico⁴, del 17 al 40% en los pacientes que han completado el tratamiento⁵ y en más del 75% de los pacientes con enfermedad avanzada⁶.

De etiología compleja y multifactorial, la fatiga puede deberse a la propia neoplasia maligna, al tratamiento oncológico recibido y/o a la anemia asociada a este tipo de enfermedades y su tratamiento. Los factores fisiológicos que contribuyen a la fatiga oncológica son la caquexia, la pérdida de condición física, la anemia y el estado proinflamatorio neoplásico determinado por la concentración elevada de citocinas como la interleucina 1, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa⁷. Los factores psicosociales que contribuyen son la ansiedad, la depresión y el insomnio. También se asocia a la sintomatología dolorosa⁸.

En la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico de referencia. En estudios controlados, los psicoestimulantes no han demostrado ningún beneficio sobre placebo⁹. Tampoco han mostrado efectividad sobre placebo los inhibidores de colinesterasa de acción central¹⁰.

La primera evidencia de beneficio farmacológico en la fatiga oncológica se presentó en la reunión anual de la ASCO en 2012, con el reporte de un pequeño estudio que asignó en forma aleatoria a 84 pacientes con cáncer avanzado a dexametasona frente a placebo. El brazo experimental mostró mejoría del cansancio oncológico ($p = 0.008$) y de la calidad de vida ($p = 0.03$), sin diferencias en la incidencia de síntomas psicológicos ($p = 0.76$) ni en la frecuencia de efectos adversos ($p = 0.14$)¹¹.

Pero en lo que se refiere al tratamiento no farmacológico, ¿qué dicen los estudios más recientes?

- 1) Medidas dietéticas: la L-carnitina no mostró ningún beneficio frente al placebo¹². En cambio, sí se registraron efectos positivos con el ginseng de Wisconsin en comparación con el placebo¹³.
- 2) Ejercicio: Varios análisis sustentan los efectos benéficos del ejercicio sobre el cansancio oncológico, observándose en un ensayo aleatorizado una reducción del 35% en el cansancio y una mejoría del 30% en la vitalidad¹⁴. Sin embargo, algunos de estos estudios mostraron debilidades metodológicas como sesgo de selección y muestra no representativa, poca constancia en la práctica de ejercicio, evaluaciones poco homogéneas de las variables

a investigar y de los criterios de valoración, así como ausencia de un grupo de control adecuado.

No obstante, dentro de los estudios de mejor calidad destaca un ensayo en sobrevivientes de cáncer de mama ($n = 545$), donde el aumento de actividad física recreativa de moderada a vigorosa se relacionó con menos cansancio y dolor, así como con un mejor funcionamiento físico¹⁵.

- 3) Conservación de la energía: Intervención que utiliza el control planificado de los recursos de energía de cada paciente para prevenir su agotamiento. Existe poca literatura al respecto; sin embargo, destaca un estudio aleatorizado con 396 pacientes tratados con quimioterapia, radioterapia o ambas en el cual se compararon actividades centradas en la conservación de energía frente a un grupo de control que recibió un manejo enfocado en la nutrición. En el grupo experimental disminuyeron considerablemente los síntomas de fatiga ($p = 0.01$)¹⁶.
- 4) Manejo del estrés: Las intervenciones psicosociales destinadas a reducir el estrés disminuyen el cansancio. Las intervenciones basadas en grupos de apoyo¹⁷, orientación individual¹⁸ y entrenamiento contra el estrés¹⁹ mejoraron la fatiga oncológica. Se trata de estudios aleatorizados y controlados, con un tamaño de muestra adecuado y que consideraron varias poblaciones oncológicas; sin embargo, se les critica por el hecho de que la fatiga fue un criterio de valoración secundario.

En vista de que la evidencia disponible no es concluyente, la presente investigación tiene como objetivo investigar los resultados de un tratamiento que combine terapias farmacológicas y no farmacológicas frente a una terapia únicamente farmacológica sobre la fatiga oncológica en el entorno de enfermedad avanzada, para lo cual se plantea como hipótesis alternativa un mayor beneficio de una terapia multimodal (farmacológica y no farmacológica) sobre el cansancio oncológico frente a un tratamiento exclusivamente unimodal (farmacológico con dexametasona).

Material y método

Entre los años 2012 y 2014, en la V Región de Chile, fueron reclutados 150 pacientes con cáncer avanzado bajo tratamiento paliativo con fatiga de 4 puntos ó más sobre 10 conforme al Inventario Breve de Fatiga (una escala visual analógica [EVA] aplicada al cansancio oncológico)²⁰ y al menos otros 2 síntomas relacionados (depresión, ansiedad y/o insomnio).

Los criterios de inclusión fueron un estado funcional ECOG²¹ inferior o igual a 3, función cognitiva normal evaluada mediante el Mini-Examen Cognoscitivo²², hemoglobina de más de 9 g/dl, perfil tiroideo dentro de rangos normales y dolor crónico controlado de menos de 4 evaluado con una EVA.

Los criterios de exclusión incluyeron las infecciones concomitantes (se consideró la evaluación clínica, y si se encontró necesario, de laboratorio), dolor oncológico irruptivo, enfermedad neoplásica encefálica (se consideró evaluación clínica, y de encontrarse alguna sintomatología de focalización neurológica, confirmación por resonancia

magnética nuclear de doble contraste con gadolinio) y caquexia asociada a la actividad neoplásica.

Se trató de un estudio prospectivo, doble ciego, con asignación aleatoria 1:1 a dexametasona oral 4 mg cada 12 horas por 7 días, seguida por 4 mg al día por vía oral por los 23 días posteriores tanto en el brazo de estudio A como en el brazo B. A los pacientes en el brazo A se les administró además un tratamiento no farmacológico estandarizado. Dicho manejo no farmacológico incluyó:

a) Programa domiciliario de ejercicio aeróbico moderado estandarizado y adaptado individualmente. La prescripción inicial consistió en caminar 15 a 20 minutos al día, 5 días cada semana, con intensidad moderada (frecuencia cardíaca de entre el 60% y el 80% de la frecuencia cardíaca máxima entendida como 200 - la edad en años). La pauta se modificó dependiendo de la edad del paciente y su condición física. Cada sesión comenzó y concluyó con 3 a 5 minutos a ritmo lento. Se buscó que los pacientes progresaran en función de su tolerancia hasta paseos de 30 minutos 5 veces a la semana. Si se encontraban muy debilitados o eran de hábitos extremadamente sedentarios se inició con sesiones de 5 a 10 minutos dos veces al día hasta tolerar mayores cargas de ejercicio. Se entró en contacto con los pacientes por vía telefónica cada 2 semanas a fin de documentar su progresión y los efectos secundarios derivados del ejercicio. El programa se ajustó conforme a las indicaciones y se enseñó a los pacientes cómo practicar ejercicio con seguridad, incluyendo medidas como la monitorización del pulso y cuándo contactar al médico tratante para comunicar signos y síntomas (mareos o dolor torácico). Se les animó a caminar con un familiar o un amigo en zonas cercanas a su vecindario o en instalaciones deportivas.

2) Enseñanza estandarizada personalizada y entrega de CD-ROM con técnicas de respiración y relajación en estado hipnótico superficial para reducir el estrés. Se animó a los pacientes a repetir los ejercicios respiratorios y de relajación diariamente y se monitorizaron los avances en este ámbito por vía telefónica cada 2 semanas.

Se seleccionaron estos dos tipos de tratamiento no farmacológico porque se consideró que contaban con mayores evidencias de beneficio en la fatiga oncológica como se expuso previamente.

Las variables aleatorias incluyeron la edad, el sexo, el estado funcional, el índice de masa corporal, comorbilidades de importancia (diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva crónica), tipo histológico y órgano primario afectado por la actividad neoplásica y tratamiento oncológico recibido previamente.

Al mes de seguimiento se efectuó una nueva evaluación de la fatiga (criterio principal de valoración) mediante el Inventario Breve de la Fatiga. Si el paciente presentó en este instrumento menos de 4 puntos se determinó una mejoría significativa de su fatiga, pero si su puntaje fue superior o igual a 4 se determinó la persistencia de un grado moderado o severo de fatiga.

Al mes de seguimiento también se evaluaron en ambos brazos los siguientes criterios de valoración secundarios:

- a) Síntomas de ansiedad/depresión, evaluados mediante el instrumento Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

Tabla 1 Asignación aleatoria de variables dependientes

				Valor de p
<i>Edad (años)</i>	<i>20-40</i>	<i>40-60</i>	<i>60-80</i>	
Brazo A	23	26	26	N/S
Brazo B	21	28	26	N/S
<i>Sexo</i>	<i>Masculino</i>		<i>Femenino</i>	
Brazo A	40		35	N/S
Brazo B	39		36	N/S
<i>Estado funcional ECOG</i>	<i>0-1</i>		<i>2-3</i>	
Brazo A	18		57	N/S
Brazo B	15		60	N/S
<i>Índice masa corporal (kg/m²)</i>	<i>20-25</i>		<i>Más de 25</i>	
Brazo A	62		13	N/S
Brazo B	64		11	N/S
<i>Enfermedades concomitantes de importancia</i>	<i>Sí</i>		<i>No</i>	
Brazo A	56		19	N/S
Brazo B	60		15	N/S
<i>Tipo histológico</i>	<i>Adenocarcinoma</i>	<i>Epidermoide</i>	<i>Otro tipo</i>	
Brazo A	34	22	19	N/S
Brazo B	35	23	17	N/S
<i>Localización de la lesión primaria</i>	<i>Digestivo</i>	<i>Respiratorio</i>	<i>Mama</i>	<i>Otro sitio</i>
Brazo A	34	19	14	8
Brazo B	32	21	13	9
<i>Tratamiento previo recibido</i>	<i>Quimioterapia</i>		<i>Radioterapia</i>	<i>Ninguno</i>
Brazo A	9		9	57
Brazo B	7		10	58

Brazo A: terapia multimodal; brazo B: terapia unimodal; N/S: no significativo.

(*Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]*). Para el criterio de valoración de síntomas de ansiedad y depresión se determinó un punto de corte de 20 puntos; por ejemplo, si al mes de evaluación los casos presentaron menos de 20 puntos en el instrumento se consideró que existió mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión, pero si presentaron un puntaje superior o igual a 20 puntos se consideró ausencia de mejoría en los síntomas previamente señalados²³.

- b) Calidad del sueño. Este criterio se analizó con el cuestionario del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg (*Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI]*). Si al mes de evaluación los casos presentaron 5 puntos o menos en esta escala, se consideró mejoría de la calidad del sueño, pero si mostraron más de 5 puntos se consideró sueño no reparador²⁴.
- c) Calidad de vida. Se exploró al mes de seguimiento con el cuestionario QLQc30 (versión 3.0). Si el paciente presentó un puntaje inferior a 60 se concluyó que su calidad de vida era mejor, pero si el puntaje fue superior o igual a 60 se concluyó un deterioro significativo en este aspecto de significancia global²⁵.

Dado que se emplearon variables no paramétricas, para el análisis se utilizó la prueba de la χ^2 (se consideró la corrección de Yates en caso de que alguna frecuencia prevista resultara inferior a 5). En ambos brazos del estudio se asoció cada criterio de valoración definido como variable operacional, como se estableció en párrafos anteriores. El nivel alfa de significancia se definió en 0.05.

Todos los procedimientos se adhirieron a las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki (actualizada en el año 2000) y fueron revisados y aprobados por el comité pertinente de la institución en que se controlaron los casos (Centro Médico Integral, Villa Alemana, V Región, Chile).

Resultados

El estudio contó con la participación de 150 pacientes con una mediana de edad de 60 años; el 52.66% del total de los casos fueron varones y el 47.33% fueron mujeres.

No se registraron diferencias estadísticamente significativas en las distintas variables aleatorias. (tabla 1)

Criterio principal de valoración

En el brazo A se observó una mejoría de la fatiga (EVA de menos de 4 en la evaluación a un mes) en 60 casos (80%), en tanto que en el brazo B se registró mejoría en 48 casos (64%), siendo la diferencia estadísticamente significativa, con un valor $p < 0.05$ (fig. 1).

Criterios de valoración secundarios

- a) El brazo A mostró una mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión en la escala HADS, con un puntaje inferior a 20 en la evaluación a un mes en 57 casos (76%) versus 18 casos (24%) en brazo B, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) (fig. 2).

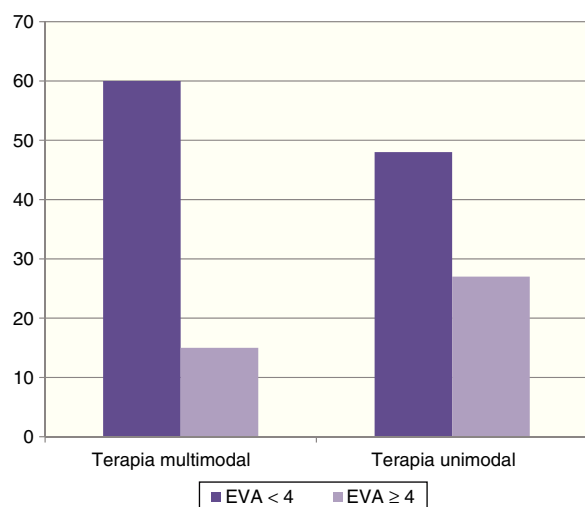


Figura 1 Evaluación del cansancio oncológico a un mes de tratamiento mediante la Escala Visual Analógica. Diferencia significativa con un valor $p < 0.05$ a favor de la terapia multimodal.

b) En el brazo con manejo multimodal se encontró un beneficio en la calidad del sueño (puntaje ≤ 5 en la evaluación a un mes en el cuestionario del PSQI) en 63 casos (84%) y en 39 casos (52%) con el tratamiento unimodal; la diferencia no se debió al azar ($p < 0.01$) (fig. 3).

c) En brazo con manejo multimodal se encontró un beneficio en la calidad de vida (puntaje inferior a 60 en la evaluación a un mes en el cuestionario QLQc30 versión 3.0) en 60 casos (84%) y en 48 casos (64%) con el tratamiento unimodal; nuevamente, la diferencia no fue producto del azar ($p < 0.05$ (fig. 4).d) No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de estudio en el reporte de eventos adversos de consideración (grado mayor o igual a 3). En el brazo A se reportaron dos casos (2.66%) y en el brazo B tres casos (4%).

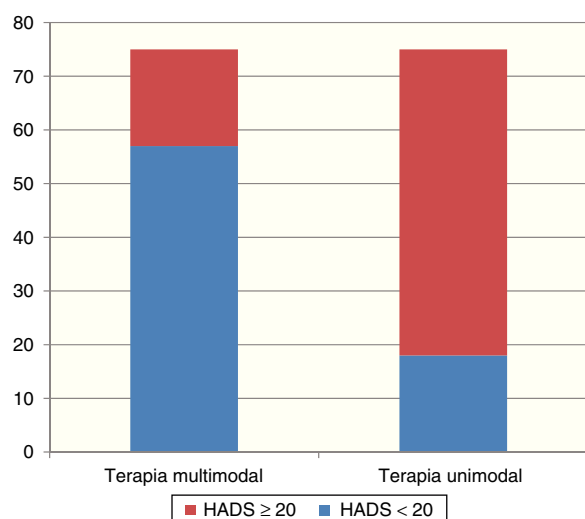


Figura 2 Evaluación de los síntomas de ansiedad y depresión mediante la escala HADS al cabo de un mes de tratamiento. Beneficio estadísticamente significativo a favor de terapia multimodal con un valor $p < 0.01$.

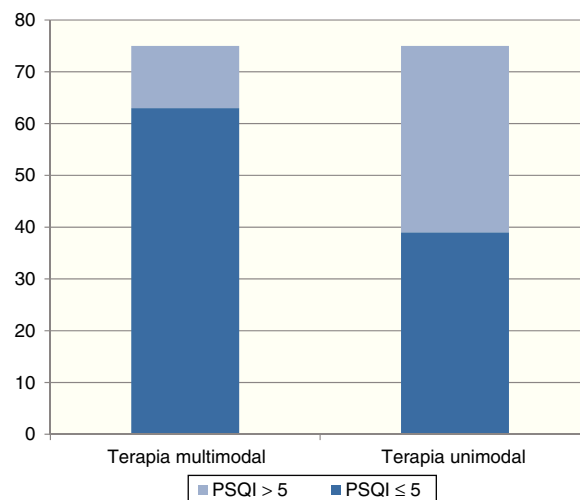


Figura 3 Evaluación del síntoma calidad del sueño a un mes de tratamiento mediante el cuestionario del PSQI. La terapia multimodal muestra un beneficio estadísticamente significativo en la calidad del sueño versus la terapia unimodal con un valor $p < 0.01$.

Discusión

Los resultados del presente estudio son muy interesantes a la luz del conocimiento actual sobre la fatiga oncológica. Si bien no existe un tratamiento farmacológico de referencia para este padecimiento, la mejor evidencia apunta a un beneficio de dexametasona sobre placebo en pacientes con cánceres avanzados, puesto que contrarresta el estado proinflamatorio de la neoplasia de base. Se ha criticado

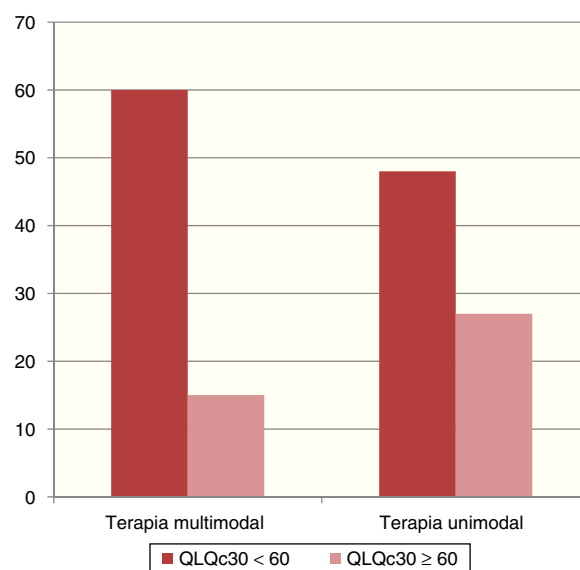


Figura 4 Evaluación de la calidad de vida a un mes de tratamiento mediante el cuestionario QLQc30 (versión 3.0). El tratamiento multimodal mejora la calidad de vida en relación con el tratamiento unimodal en forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

al estudio que demostró lo anterior por el tamaño poco considerable de su muestra, lo cual disminuye la validez estadística de su conclusión, y porque se comparó con placebo.

Con respecto al tratamiento no farmacológico también existen avances, incluido el uso de suplementos alimenticios (ginseng americano), terapia basada en programas de ejercicio, manejo conductual basado en la conservación de la energía y diversas técnicas de manejo del estrés. De toda la evidencia disponible sobre medidas no farmacológicas, la de mayor peso estadístico (por el número de trabajos realizados, varios de ellos con metodología bien planificada y ejecutada) apoya las terapias enfocadas en programas de ejercicio y manejo del estrés.

Sin embargo, no se han desarrollado estudios que combinen terapias farmacológicas y no farmacológicas en busca de mitigar este síntoma de difícil manejo en el entorno paliativo y es por ello que se emprendió este trabajo, pensando en un manejo racional, integral y holístico del cansancio oncológico que incluya un tratamiento multimodal basado en medidas no farmacológicas (un programa de ejercicio aeróbico y técnicas de relajación) y un tratamiento farmacológico (dexametasona).

Conclusión

El tratamiento de la fatiga oncológica debe empezar a considerar un enfoque multimodal. La presente investigación demuestra que la combinación de terapias es más beneficiosa que dexametasona sola en los síntomas de fatiga y que influye positivamente en síntomas psicológicos, a diferencia del uso del fármaco en forma aislada. Finalmente, la multimodalidad también redundará en beneficios estadísticamente significativos en la calidad de vida global.

Creemos que vamos por buen camino en nuestro concepto de la multimodalidad terapéutica y que nos encontramos en posición de estimular a diferentes grupos de investigación en la materia a nivel mundial a fin de continuar con el desarrollo de este tema.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que este estudio es de índole exclusivamente académico y que no existió ningún tipo de conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Clínica Ciudad del Mar, Centro Médico Integral y Clínica del Ánimo, donde se reclutaron los casos para esta investigación.

Referencias

- Mock V, Atkinson A, Barsevick A. Cancer-related fatigue clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Comp Cancer Network*. 2003;1:308-31.
- Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Eur J Cancer Care*. 1996;5:8-23.
- Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2001;19:3385-91.
- Curt G, Breitbart W, Cella D. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: New finding from the fatigue coalition. *Oncologist*. 2000;5:353-60.
- Bower J, Ganz P, Desmond K. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000;18:743-53.
- Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. *Support Care Cancer*. 2000;8:175-9.
- Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer*. 2001;92:1678-83.
- Blesch K, Paice J, Wickham R. Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1991;8:81-7.
- Breitbart W, Alici Y. Psychostimulants for cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:933-42.
- Bruera E, Osta B, Valero V, Driver L, Pei B, Shen L, et al. Donepezil for cancer fatigue: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3475-81.
- Yennurajalingam S, Frisbie-Hume S, Palmer J, Delgado-Guay M, Bull J, Phan A, 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.
- Cruciani R, Zhang J, Manola J. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: An eastern cooperative oncology group phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3864-9.
- Barton D, Liu H, Dakhil S. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;115:1230-8.
- Berger A, Abernethy A, Atkinson A. Cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:904-31.
- Alfano C, Smith A, Irwin M. Physical activity, long-term symptoms, and physical health-related quality of life among breast cancer survivors: A prospective analysis. *J Cancer Surviv*. 2007;1:116-28.
- Barsevick A, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer*. 2004;100:1302-10.
- Fawzy F, Cousins N, Fawzy N, Kemeny M, Elashoff R, Morton D. A structured psychiatric intervention for cancer patients: Changes over time in methods of coping and effective disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:720-5.
- Given B, Given C, McCorkle R. Pain and fatigue management: Result of a nursing randomized clinical trial. *Oncol Nurs Forum*. 2002;29:949-56.
- Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD, Chirikos TN, Small BJ, Ruckdeschel JC. Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:2851-62.
- Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85:1186-96.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1982;5:649-55.
- Molloy W, Standish T. Mental status and neuropsychological assessment: A guide to the standardized Mini-Mental State examination. *Int Psychogeriatr*. 1997;9:87-94.
- Le Fevre P, Devereux J, Smith S. Screening for psychiatric illness in the palliative care in patient setting: A comparison

- between the Hospital Anxiety and Depression Scale and the General Health Questionnaire. *Palliat Med.* 1999;13:399–407.
24. Beck SL, Schwartz AL, Towsley G, Dudley WN, Barsevick A. Psychometric evaluation of the Pittsburgh sleep quality index cancer patients. *J Pain SymptomManage.* 2004;27:140–8.
25. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365–76.