

진행된 암환자에서 피로의 최신지견

김 정 현·최 윤 선*

청주하나병원 가정의학과, *고려대학교 구로병원 가정의학과

Current Knowledge on Fatigue in Advanced Cancer Patients

Jung Hyun Kim, M.D. and Youn Seon Choi, M.D., Ph.D.*

Department of Family Medicine, Cheongju Hana General Hospital, Chungju,
*Guro Hospital, Korea University, Seoul, Korea

서 론

피로는 완화치료를 받고 있는 환자들에게 있어 가장 흔하게 발생하는 증상 중 하나로 70% 이상의 암환자가 피로를 호소한다.¹⁾ 피로는 장기간, 심각하게 삶의 질을 저하할 수 있는 증상으로 신체기능을 포함한 일상생활 수행능력과 삶의 질 척도에 상당한 영향을 미친다.²⁾ 피로에 대한 정의는 다양하지만 일반적으로 기력의 감소와 쇠약감과 같은 주관적인 증상으로 정의 될 수 있다.³⁾ Glaus 등⁴⁾은 일반 인구에서의 피로는 정상적으로 나타날 수 있으며 휴식이나 수면으로 호전되는 주관적 감정을 말하며, 암환자에서의 피로는 수주간 지속되며 휴식이나 수면으로 전혀 호전되지 않거나 완벽히 호전되지 않으면서 신체적, 감정적, 정신적으로 영향을 미치는 뜻하지 않은 주관적 쇠약감으로 정의하였다. '암 피로 증후군'은 암 연관 피로가 야기할 수 있는 여러 증상들을 광범위하게 이르는 말로 신체적, 정신사회적, 경제적, 직업적인 면 등 환자의 삶의 질에 심각한 영향을 미치는 호흡곤란, 운동 제한, 근력약화의 조합을 일컫는다.⁵⁾

문헌마다 피로의 정의에 조금씩 차이는 있으나 피로가 신체적 영역, 인지기능 영역, 감성적 영역의 다차원적 구조를 가진 개념이라는 것에는 대체로 이견이 없

다.⁶⁾ 신체적 영역은 주로 근력 약화 및 기력의 결핍에 대한 지각이며 인지기능 및 감성 영역은 집중하거나 긴장을 유지하기 어려운 상황이나 여러 활동에 동기유발과 적극성이 떨어지는 상태를 일컫는다.⁷⁾

저자들은 진행된 암환자들의 피로의 원인 및 평가, 그리고 최신치료에 대해 정리해보고자 한다.

본 론

1. 피로의 병태생리 및 기여인자

진행된 암환자에서 피로는 매우 중요한 증상이지만 그 병태 생리에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 하지만 최근의 몇몇 연구에 따르면, 식욕부진-악액질 증후군과 암 관련 발열, 감염 등의 병태생리와 동일한 점이 많음을 알 수 있다. 종양에 대한 면역 반응으로 대식세포가 활성화되고 싸이토카인(TNF, IL-1, IL-6, IFN- γ) 이 분비되어 피로를 유발한다는 연구 결과가 대체로 받아들여지고 있다.⁸⁾ 방사선 치료를 받은 전립샘암 환자와 항암 화학치료를 받은 폐암 환자를 대상으로 한 연구에서도 각각 IL-1과 IL-6의 농도가 유의하게 상승되어 있는 것을 보고하였다.^{9,10)} 이렇게 종양 자체와 연관되어 나타나는 일차성 피로는 에너지 고갈로 나타나는 말초성기전과 시상하부-뇌하수체-부신 축의 조절능력의 상실과 세로토닌 대사 이상으로 나타나는 중추성기전이 싸이토카인의 높은 농도와 모두 연관이 있다는 학설이 제기되고 있다.¹¹⁾

하지만 빈혈, 악액질, 발열, 감염 또는 대사 이상과 같이 암과 연관된 증후군으로 인해 이차성 피로가 유발

접수일: 2008년 11월 1일, 수정일: 2008년 11월 12일
승인일: 2008년 11월 17일
교신저자: 최윤선
Tel: 02-2676-3275, Fax: 02-837-0613
E-mail: younseon@korea.ac.kr

Table 1. Laboratory parameters for differential diagnosis of fatigue.

Comorbidities	Parameters	
Anemia	Hemoglobin, transferrin, ferritin, iron, erythropoietin	
Electrolytes	Calcium, albumin, magnesium, phosphate	
Organ dysfunction	Creatinine, bilirubin	
Hypothyroidism	TSH, free T3, T4	
Infection	WBC, CRP	
Hormones	ACTH, cortisol, free testosterone, melatonin	Cortisol requires a 24 hours profile
Vitamin deficiency	Vitamin B1, B6, B12	
Cytokine load	Interleukin 1, 6, TNF-a	Sometimes, it might be better to check markers rather than cytokines themselves: IL-1 receptor agonist (IL-1ra), soluble TNF receptor type II (sTNF-RII), neopterin (macrophage activation marker)

되는 것 또한 주요 원인 중 하나이다.³⁾ 정신과적 질환이 피로에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있지는 않으나 피로는 단독으로 발생하기보다 통증, 불면증과 우울증이 관련되어 나타난다고 보고되고 있다.¹²⁾

결국 피로는 빈혈, 감염, 탈수, 암에 대한 치료, 증상 치료를 위한 약물, 대사 이상, 자율 신경계 이상, 내분비 이상, 정신적 요인, 동반 질환이나 증상 등의 여러 요인들이 다양하게 작용하여 발생한다고 볼 수 있다.⁷⁾

2. 피로의 진단

암환자에서 피로의 평가는 통증 등 다른 증상을 평가할 때의 방법과 유사하다. 중등도의 평가, 시간적 특성(발생, 진행, 지속시간, 일변화), 악화 및 완화인자의 파악, 일상생활에 미치는 영향, 위험인자의 평가 등이 포함된다.¹³⁾ 완화의학적 접근으로는 통증, 수면, 우울, 불안이 피로와 강하게 연관되어 있으므로 이들에 대한 평가가 동시에 이루어져야 한다.⁷⁾

피로에 대한 선별검사는 신체적인 쇠약감이나 지친 감정을 묻는 한 가지 질문이면 충분하다. "유난히 지치거나 힘이 없으신가요?" 또는 "피곤하십니까?"의 질문으로 환자의 대답을 유도한다. 만일 그렇다고 답을 한다면 피로의 각 영역에 대해 평가하기 위한 각종 평가 도구를 사용할 수 있다. 평가도구는 국내에서 신뢰도 타당도 조사를 마친 도구가 극히 드물기 때문에 주로 외국 설문지를 한국어로 번역하여 사용하기도 한다. 피로의 강도를 평가하기 위한 Visual Analog Scale, the Brief Fatigue Inventory, the FACT-F (Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue) 그리고 Piper Fatigue Scale 등이 주로 쓰인다.¹⁴⁾ FACT-F, BFI는 각각 13개, 9개의 질문으로 이루어져 편리하게 사용될 수 있으나 피로의 각 영역에 대한 평가는 하지 못한다.^{15,16)} Piper fatigue scale은 27개

의 질문으로 구성되어 있고 인지 감성 영역의 평가가 가능하도록 고안되어 있다.¹⁷⁾ Multidimensional fatigue inventory는 20개의 질문으로 구성되어 있고 신체, 정신적 영역의 피로를 고루 평가할 수 있어 유럽 여러 국가의 언어로 번역되어 활용되고 있다.¹⁸⁾ 인지기능이 저하된 환자에서는 되도록이면 보호자나 의료진이 직접 피로를 평가해야 하는데 이 때 보호자는 환자의 피로를 과대평가하려는 경향을 보이고 의료진은 과소평가하려는 경향을 보일 수 있으므로 주의한다.

환자의 피로 유무와 정도를 평가한 후 동반증상에 대한 평가, 병력 청취 및 상담을 통한 피로의 영역 파악, 생화학적 검사 등을 필요에 따라 시행한다. 일반적으로 피로의 중등도를 숫자 등급 척도로 나타낼 수 있는데 5점 이상의 중등도의 피로는 가역적 원인이 존재하는지 알아보고 교정하려는 노력을 기울여야 한다. 간혹 빈혈이나, 전해질 이상, 내분비적 문제와 같은 가역적 원인에 의한 피로의 감별진단을 위해서는 적절한 생화학 및 혈청학적 검사가 필요할 수도 있다(Table 1). Figure 1은 유럽완화의료학회(EAPC) 가이드라인에 따른 피로의 진단 과정이다.³⁾

3. 피로의 치료

치료는 가역적이거나 피로에 상당히 영향을 미치는 인자가 있는 경우 그 원인에 대한 치료를 먼저 시행하는 것이 원칙이며 그 외에 일차성 피로에 대한 약물, 비약물 요법이 있다(Figure 2).³⁾

1) 원인 질환의 치료: 피로의 원인이 되는 특정 인자가 있다면 이를 교정하는 것이 우선되어야 한다.

빈혈은 암환자에서 매우 흔하며, 이것은 중양의 출혈에 의한 철 결핍성 빈혈, 항암치료로 인한 골수부전, 만성 질환, 영양 결핍 등의 다양한 원인에 의해 일어난다.

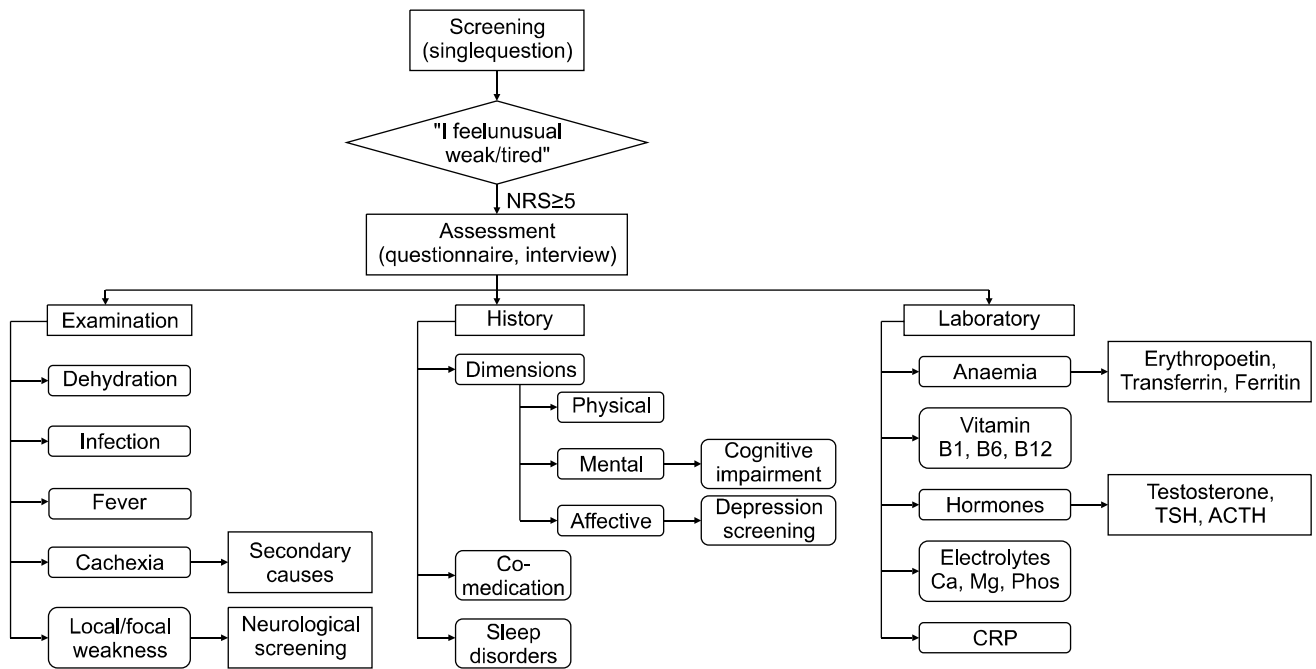


Figure 1. Algorithm for diagnosis of fatigue in palliative care patients (Fatigue in palliative care patients-an EAPC approach. Palliative Medicine 2008;22:17. Figure 1).

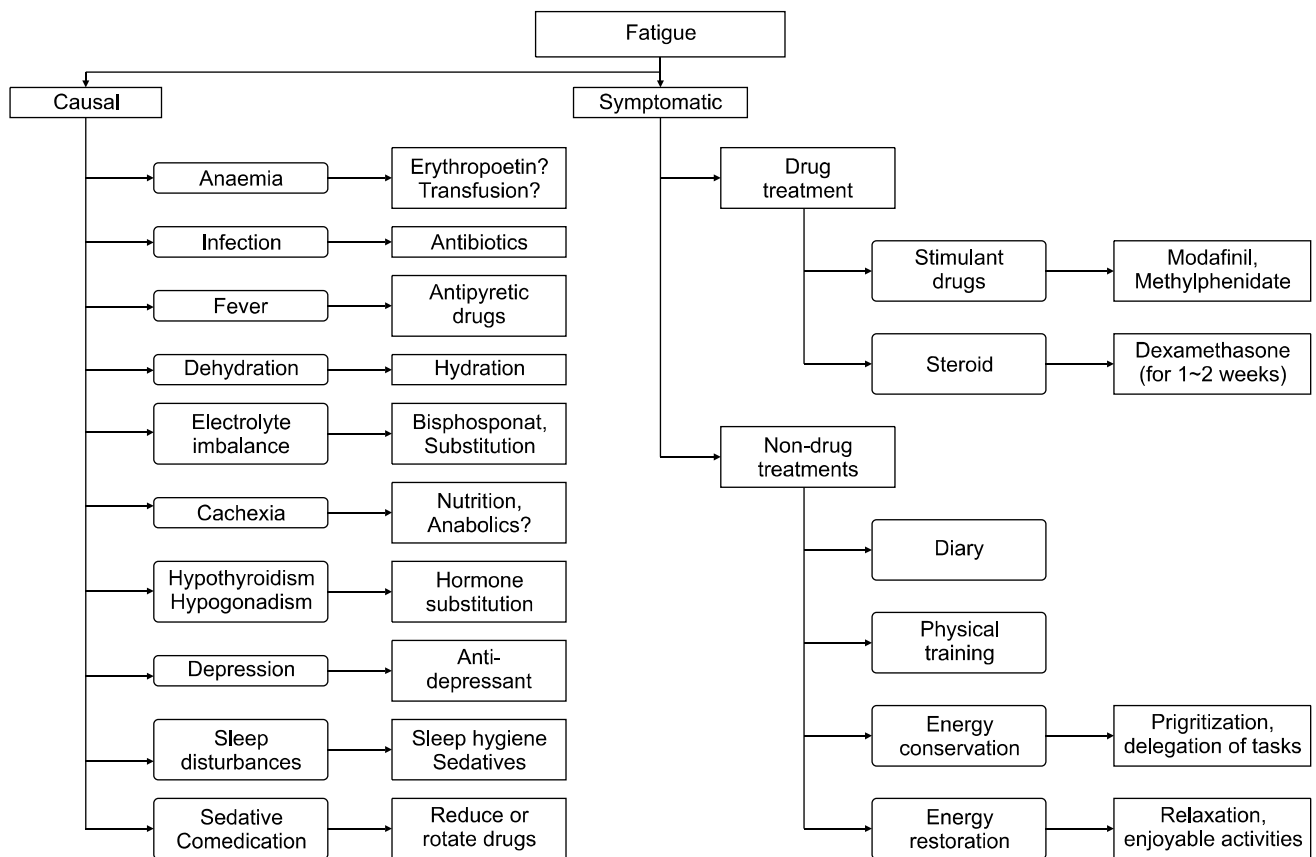


Figure 2. Algorithm for treatment of fatigue in palliative care patients (Fatigue in palliative care patients-an EAPC approach. Palliative Medicine 2008;22:22. Figure 2).

혈색소 수치가 8 mg/dl 이하인 심한 빈혈은 피로의 중요한 원인이지만 매우 높은 혈색소 또한 피로의 원인이 된다. 심한 빈혈 환자에게 적혈구를 수혈하거나 에리스로포이에틴을 투여하는 것은 삶의 질과 기력을 향상시킨다는 보고가 있다.¹⁹⁾ 하지만 에리스로포이에틴의 투여가 심부정맥, 혈전증의 위험률을 높여 사망률이 증가될 수 있다는 보고 때문에 사용에 제한적이며 동반질환이 많아질수록 빈혈이 피로에 미치는 기여도가 낮아진다는 보고도 있다.^{20,21)} 즉 피로를 호전시키기 위해서 빈혈을 적극적으로 교정하여야 하는가는 아직 논란이 있는 부분이다.

감염은 항생제로 치료한다. 하지만 항생제가 항상 효과적인 것은 아니며 또한 일부에서는 항생제 처방을 부정적으로 보기도 한다. 하지만 감염으로 인한 피로의 증상을 호전시키기 위한 것이라면 항생제 투여는 적절하다고 보는 견해가 많다.³⁾

식욕부진-악액질에 대한 연구가 최근 활발해지고 있지만 아직 이에 대한 효과적인 치료방법은 없는 실정이다. 칼로리 섭취를 늘리는 것만으로는 호전이 없으며 최근의 항염 다중불포화지방산의 투여에 대한 연구도 결실을 보지 못했다.^{22,23)} 메게스트롤 아세테이트의 투여가 식욕과 삶의 질 향상에 도움을 주었다는 무작위 임상 연구들이 있었으나²⁴⁾ 피로와의 연관성을 규명하는 데에는 실패했다.²⁵⁾ 부신피질 호르몬제 역시 진행된 암환자에서 식욕과 일상생활 수행 능력을 향상시켰지만 주관적인 피로도의 호전과는 연관이 없었다.²⁶⁾ 또한 인슐린 저항성과 감염에 취약해지는 부작용 때문에 장기간 사용은 어렵다.

우울증 환자에게 항우울제의 투여는 우울증을 회복시키는 데에는 효과적이지만 주관적 피로도의 향상과는 연관이 없었다. 또한 항우울제의 진정효과로 인해 피로에 악영향을 끼칠 수도 있다. 비교적 진정효과가 약한 Paroxetine은 항암화학요법을 받는 유방암 환자들에 피로를 호전시키지 못하였다.²⁷⁾

성선기능 저하도 피로에 영향을 줄 수 있다. 테스토스테론 결핍이 있는 HIV와 COPD 환자에게 테스토스테론을 포함한 anabolic steroid를 투여하였더니 근육량과 에너지, 성욕이 호전되었다.^{28,29)} 성선기능 저하증은 암환자에서도 흔히 발견되는데 이들에 대한 호르몬 투여가 피로에 미치는 영향에 대한 연구가 진행 중이다.

2) 약물 치료: 최근의 한 메타분석에 의하면 암 연관 피로의 증상에 대한 약물 치료 중 methylphenidate의 효과가 우수한 것으로 나타났고 항암 화학요법을 받는 환자와 빈혈 환자에게 erythropoietin을 투여하는 것 역시

우수한 효과를 나타내는 치료법으로 분석되었다. 하지만 progstational steroid와 paroxetine은 암 연관 피로 환자의 증상을 호전시키지 못했다.³⁰⁾

Methylphenidate는 암페타민 유도체로 시냅스에서 monoaminergic transmitter를 촉진하고 도파민의 재흡수를 억제하거나 카테콜아민의 방출을 촉진함으로써 작용을 나타낸다. 원래 우울증과 주의력 부족·과잉행동장애의 치료제로 승인받았으나 마약성 진통제로 유발되는 진정과 우울, 인지기능 저하의 치료를 위해서도 사용된다. 특히 마약성 진통제 유발 진정과 암 연관 피로에는 여러 연구에서 효과가 입증되었다.³¹⁻³³⁾ 보통 아침에 5~10 mg의 용량으로 시작하여 효과가 있을 때까지 증량을 할 수 있다. 하지만 부작용이 용량의존적이고 여기에는 신경과민, 좌불안석, 불안정 등이 있다. 간혹 부정맥이나 빈맥이 발생하는 경우도 있어 주의를 요한다.

Modafinil은 GABA 억제제로 1998년 기면 치료제로 FDA의 승인을 받았다. HIV나 다발성 경화증, 파킨슨 병 등의 질환에서 피로를 향상시키는 것으로 알려져 있다.³⁴⁻³⁶⁾ 하지만 암 연관 피로에 대한 효과는 아직 명확히 알려져 있지 않다. Pemoline 역시 methylphenidate와 유사한 기전으로 작용한다. 이 약제는 AIDS 환자에서 훌륭한 효과를 보였으나 간독성의 부작용 때문에 사용이 제한되고 있다.³⁷⁾

Donepezil은 중추적으로 작용하는 아세틸콜린 분해효소 억제제이며 알츠하이머병의 치료제로 승인 받았다. 마약 유발 진정에 효과가 있는 것으로 비대조군 연구에서 입증되었으나 아직 암 연관 피로에 대한 효과는 명확히 알려지지 않았다.³⁸⁾

부신피질 호르몬제는 기전은 알 수 없으나 피로를 회복시킨다.³⁹⁾ 스테로이드에 의한 효과는 2~4주간 지속되는 것으로 알려져 있고 장기간 사용 시 근염, 감염의 문제가 있기 때문에 여명이 얼마 남지 않은 환자에게 사용해 볼 수 있다. 프레드니솔론 20~40 mg을 시작 용량으로 한다.⁷⁾

3) 비약물 치료: 비약물 치료 중 가장 효과가 있는 방법으로 증명된 것은 운동이다. 잘 계획된 유산소 운동 프로그램은 피로를 줄이고 감정을 완화시키며 삶의 질을 향상시키는 것으로 여러 연구에서 입증되었다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 진행 암 환자의 경우에는 물리치료나 재활치료 전문가에게 의뢰하는 것이 좋은 방법이 될 것이다.

환자 교육도 중요한데 피로의 증상이 나타나면 상담을 받도록 하고 피로의 양상과 유발인자, 가능한 치료 방법과 예후를 교육해 준다. 이러한 교육은 환자나 보

호자들이 현실적인 목표를 갖도록 하는데 도움이 된다.

또한 환자가 스트레스에 어떻게 대처하고 우울, 불안과 같은 심리 상태를 극복할 수 있는 방법은 어떤 것이 있는지 알게 해주면 좋을 것이다. 이러한 과정은 여러 전문가에 의한 정신사회적 접근 방법이 효과적일 것이다.

영양 섭취가 불량한 환자의 경우에는 임상영양학자에게 의뢰하여 적절한 영양이 섭취될 수 있도록 도와주는 것이 좋다.³⁾

결 론

진행된 암환자에서 피로는 매우 흔한 증상이지만 의료진에 의해 간과되기 쉽고 평가하기 어려운 증상이기도 하다. 하지만 간단히 환자의 피로 유무를 알아낼 수 있으며 적절한 평가도구를 이용하여 피로의 정도와 양상을 파악하고 가역적 원인에 대한 조사에 관심을 기울인다면 피로를 가진 환자에게 접근하는데 도움이 될 것이다. 피로를 일으키는 원인질환이나 증상에 대한 치료가 우선되어야 하며 빈혈을 가진 환자에게 수혈이나 조혈인자를 투여할지에 대해서는 아직 논란이 있어 개별적 적용이 필요하다. 일차성 피로나 마약성 진통제에 의한 피로감을 호전시키기 위해서 신경자극제나 부신 피질 호르몬제 등의 적절한 약물치료가 도움이 될 수 있으며 methylphenidate는 그 효과가 입증되었다. 부신 피질 호르몬의 투여는 효과가 2~3주에 그치고 장기 투약의 부작용 우려가 있으므로 여명을 고려하여 처방하여야 한다. 그 외 운동과 같은 비약물 치료의 병행이 더욱 효과적일 수 있다.

요 약

진행된 암환자에서 피로는 70% 이상이 경험하게 되는 흔한 증상이며 삶의 질을 저하시키는 주된 요인이다. 피로에 대한 선별검사는 "피곤하거나 지친감이 있나요?"라는 단순한 질문으로 가능하며 이미 개발된 평가도구를 사용하여 평가할 수 있다. 동반 질환이나 피로의 원인을 알기 위한 병력청취와 검사실 검사가 필요할 수 있으며 결과에 따라 가역적 인자를 치료하는 과정이 우선되어야 한다. 적절한 약물치료를 시행하여 증상을 호전시킬 수 있으며 이중 methylphenidate는 암 연관 피로를 호전시키고 마약성 진통제에 의한 진정에 효과가 입증되었다. 환자의 여명에 따라 부신 피질 호르몬제도 사용할 수 있고, 운동 및 환자의 교육과 영양관리 또한 중요하다.

중심 단어: 피로, 진행성 암, 약물치료, 비약물 치료

참 고 문 헌

1. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol* 2000;11(8):971-5.
2. Curt GA. The impact of fatigue on patients with cancer: overview of FATIGUE 1 and 2. *Oncologist* 2000;5(Suppl 2):9-12.
3. Lukas R, Florian S, Frank E, Jose F, Jon L, Stein L, et al. Fatigue in palliative care patients-an EAPC approach. *Palliative Medicine* 2008;22:13-22.
4. 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 (Engl)* 1996;5(Suppl 2):8-23.
5. Mock V, Atkinson A, Barsevick AM, Berger AM, Cimprich B, Eisenberger MA, et al. Cancer-related fatigue. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:1054-78.
6. Servaes P, verhagen CA, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002;38:27-43.
7. Del Fabbro E, Dalal S, Bruera E. Symptom control in palliative care--Part II: cachexia/anorexia and fatigue. *J Palliat Med* 2006;9(2):409-21.
8. Schubert C, Hong S, Natarajan L, Mills PJ, Dimsdale JE. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. *Brain Behav Immun* 2007;21:413-27.
9. Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, Eisenthal S, Carey M. Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J Pain Symptom Manage* 1993;8(4):196-200.
10. Rigas JR, Hoopes PJ, Meyer LA, et al. Fatigue linked to plasma cytokines in patients with lung cancer undergoing combined modality therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:68A.
11. Gutstein H. The biologic basis of fatigue. *Cancer* 2001;92:1678-83.
12. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18(4):743-53.
13. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue. Guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999;4:1-10.
14. Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Goncalves JF, Loge J, Kaasa S, et al. Fatigue in palliative care patients -- an EAPC approach. *Palliat Med* 2008;22(1):13-32.
15. Yellen S, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the

- Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:63-74.
16. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland C. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999;85:1186-96.
 17. Piper BF, Dibble SL, Dodd M, Weiss M, Slaughter R, Paul S. The revised piper fatigue scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998;25:677-84.
 18. Smets E, Garssen B, De Haes J. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39:315-25.
 19. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1218-34.
 20. Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase K, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.
 21. Bruera E. EAPC meeting: Aachen. 2005.
 22. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3401-7.
 23. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52(10):1479-86.
 24. Bruera E, Ernst S, Hagen N, Spachynski K, Belzile M, Hanson J, et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998;2(2):74-8.
 25. Westman G, Bergman B, Albertsson M, Kadar L, Gustavsson G, Thaning L, et al. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomised, multicentre trial. *Eur J Cancer* 1999;35(4):586-95.
 26. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blinded study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:751-4.
 27. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Mustian KM, Griggs JJ, Matteson SE, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89(3):243-9.
 28. Casaburi R, Bhasin S, Cosantino L. Effects of testosterone and resistance training in men with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:870-8.
 29. Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, Schoenfeld D, Wolf L, Burrows B, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129(1):18-26.
 30. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1155-66.
 31. Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, O'Fallon JR, Miser AW, van Haelst C, et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer* 1995;3(2):135-8.
 32. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, Homsy J, LeGrand S, Davis MP. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2001;18(3):187-92.
 33. Sugawara Y, Akechi T, Shima Y, Okuyama T, Akizuki N, Nakano T, et al. Efficacy of methylphenidate for fatigue in advanced cancer patients: a preliminary study. *Palliat Med* 2002;16(3):261-3.
 34. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002;249(8):983-7.
 35. Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, Ferrando SJ. Modafinil treatment for fatigue in HIV+ patients: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004;65(12):1688-95.
 36. Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(12):1636-9.
 37. Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, Funesti-Esch J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med* 2001;161(3):411-20.
 38. Bruera E, Strasser F, Shen L, Palmer JL, Willey J, Driver LC, et al. The effect of donepezil on sedation and other symptoms in patients receiving opioids for cancer pain: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2003;26(5):1049-54.
 39. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69(7-8):751-4.
 40. Mock V, Dow KH, Meares CJ, Grimm PM, Dienemann JA, Haisfield-Wolfe ME, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1997;24(6):991-1000.
 41. Manzullo EF, Escalante CP. Research into fatigue. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16(3):619-28.
 42. Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999;85(10):2273-7.