Management of adverse effects of the chemotherapy used for treating lymphoma/CLL

JEAN-PHILIPPE ADAM, B.PHARM., M.SC, BCPS, BCOP ONCOLOGY PHARMACIST CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

"Potential" conflicts of interest (over the last 36 months)

Lectures

- Pharmaceutical companies involved in oncology
 - Lundbeck, Celgene, Novartis, Seattle Genetic (CANCER evenings)
 - Janssen, Pfizer (ONCible), Alexion, Amgen, Abbvie, Apobiologix
- Professional organizations
 - APES, Familiprix, APPSQ
- Advisory Committee: Gilead, Roche, Takeda, Abbvie, Janssen

No conflict of interest associated with today's presentation

Objectives

- #1 Discuss various adverse effects in the classes of agents used in treating lymphoma/CLL
 - "traditional" chemotherapy, targeted therapies, Immunotherapy, corticotherapy
- #2 Discuss the management of the main adverse effects encountered in chemotherapy
 - Nausea/vomiting, neutropenia/infections
 - Ulcers, hair loss, fatigue
- #3 Know reliable documentary sources



Plan

- Introduction and basic principles
- Conventional chemotherapy
 - Mechanism of action/Classes
 - Main side effects
 - Management
- Targeted therapies
- Immunotherapy and corticotherapy
- Toolbox
 - Handling oral therapies
 - Sources of information
- Conclusion

Introduction and Basic Principles BEFORE GETTING INTO THE REAL ISSUES!

Introduction Treatment modalities



Introduction How it all started

- 1919: US MD serving in France during World War I evaluated the effects of mustard gas
 - Effects on the lymphatic system
 - \blacktriangleright \downarrow GB in surviving soldiers
 - Death from immunosuppression



Liberty Ship SS John Harvey Bari Raid, Italy 1943



E.B. and H.D. Krumbhaar, ca. 1918.

- 1942: Goodman and Gilman administered nitrogen mustard to patients with lymphoma
 - > After the autopsy of dead soldiers exposed to sulphurous mustard

Introduction Rapid growth of research

1945-55	1955-65	1965-75	1975-85	1985-95	1995-2005	2005-15	2015-
Nitrogen mustards MTX 6-MP Busulfan	CBL VCR Cyclophos phamide 5-FU Melphalan	Mito-C Bleomycin Doxorubicin Cytarabine	Étoposide Cisplatin CCNU (lomustine) BCNU (carmustine)	Mitoxantrone Carboplatin Docetaxel Paclitaxel Ifosfamide Irinotecan Topotecan Idarubicin Vinorelbine	Gemcitabine Oxaliplatin Capécitabine Bortezomib Imatinib <u>Monoclonal antibodies</u> •Bevacizumab •Trastuzumab •Rituximab	5-azacitidine Eribulin Everolimus Cabazitaxel Trabectedin Brentuximab Cetuximab Ipilimumab Obinutuzumab Panitumumab Ponatinib Ruxolitinib	Ixazomib Blinatumomab Daratumumab Elotuzumab Nivolumab Pembrolizumab Palbociclib

Thousands of molecules investigated but very few with clinical applications

Discovery of new therapeutic targets = New mechanisms of action

It is **impossible** to put all the anti-cancer drugs in the same basket (efficacy/adverse effects)

Adverse effects are <u>generally</u> related to the drug's mechanism of action

Differences between the agents of the same class



Everyone reacts differently to chemotherapy

- Every drug can cause one or more side effects, but that does not mean that they will continue
 - When teaching, a pharmacist talks about adverse effects
 - > The most frequent are $\geq 10\%$ (1 patient out of 10) and/or
 - The most severe that are generally very rare < 1% (1 patient in 100)</p>
- Certain factors can \uparrow or \downarrow the risk of undesirable effects
 - Patient: age, sex, etc.
 - Protocol: Number of agents, doses, frequency, cycle number

https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

Intensity of adverse effects varies from patient to patient

Health professionals track their intensity

- Grade I to IV with the CTCAE scale (v4.03)
 - Grade I = no intervention (low intensity)

Gradation may be subjective and depend on the patient

Grade IV = hospitalization necessary (high intensity)

Grade	l (low)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
Reduction of neutrophil count (in the blood) sang)	LLN – 1.5 x 10 ⁹ /L	1.49-1.0 x 10 ⁹ /L	0.99-0.5 x 10 ⁹ /L	< 0.5 x 10 ⁹ /L
Mucositis (mouth ulcers)	Asymptomatic, Mild symptoms	Moderate pain while eating, Modification of diet	Severe pain, difficulty eating	Very severe, Unable to eat

https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

Adverse effect management varies from situation to situation

#1 Modify the current treatment

- Reduce the chemotherapy dose (e.g. neuropathies 2nd vincristine)
- Stop or change treatment (if adverse effects very severe)
- Delay the next cycle (allow the body time to recover)
- #2 Add support drugs or treatments
 - ↓ Duration of symptoms and/or severity (e.g.: loperamide vs diarrhea)
 - Prevent recurrence of an undesirable effect (e.g. G-CSF if fever)
- #3 Closer follow-up (medical appointment or blood test)

Presentation of adverse effects varies over time

Cytotoxic chemotherapy



Introduction Basic Principle #5 (cont'd)

Immunotherapy (anti-CTLA-4)



Weber JS et al., J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2691-7





What do patients consider the most feared adverse effects ?

Larruso D et al., Eur J Cancer Care (Engl). 2017 Mar;26(2)

Introduction Patient's perception

 Questionnaire completed by 761 Italian cancer patients receiving a treatment

<u>Before starting chemotherapy</u> , what were the adverse effects you were most afraid of?	<u>During chemotherapy</u> , what were the adverse effects that were the most unbearable?
Nausea/vomiting (≈ 60%)	Nausea/vomiting (≈ 45%)
Hair loss (≈ 52%)	Fatigue (≈ 40%)
Fatigue (≈ 25%)	Hair loss (≈ 33%)
Taste/Infections (≈ 10%)	Taste (21%)
Diarrhea/other (< 10%)	Constipation (12%)/Other (< 10%)

Conventional Chemotherapy

MECHANISM OF ACTION/CLASSES MAIN ADVERSE EFFECTS MANAGEMENT



Conventional chemotherapy Mechanism of action

Goal: Disrupt cell division

- Affects all cells that divide (non-specific)
- Action differs by therapeutic class
- Tumor cells are most affected because they divide more quickly than the body's "good" cells
 - Normal cells: toxicity/Tumor cells: efficacy



Conventional chemotherapy Agents by class

Principal cytotoxic agents used in treating lymphomas/CLL

- Arranged by class (for information purposes)
- Allows a better understanding of the adverse effects

Alkylating agents	Topoisomerase 2 inhibitors	Anti-metabolites	Anti- microtubules
Bendamustine/Melphalan	Etoposide	Cytarabine	Vincristine
Dacarbazine/Chlorambucil	Doxorubicin	Fludarabine	Vinblastine
Cyclophosphamide/Ifosfamide		Gemcitabine	
Carboplatin/Cisplatin		Methotrexate	

Conventional chemotherapy Adverse effects by class

See Appendix I for more details

Adverse effects (> 10%)	Alkylating Topoisomerase agents Inhibitors		Anti- metabolites	Anti- microtubules
Nausea/vomiting	Moderate/ High	Moderate	Low	
↓ Immune system		Low to Moderate*		Very low
hair loss	Partial	Partial/Total	Little	
Mucositis/ulcers		Low to Moderate*		
Diarrhea	Low	Low	Low	
Constipation				Moderate
Neuropathies	Cisplatin/ carboplatin			Moderate

Non-exhaustive list

- Cardiac toxicity (doxorubicin)
- Secondary cancer > 10 years (very rare)
- Infertility (variable depending on agents/ doses)

*Variable depending on agents and doses ↓ Magnesium (carboplatin/cisplatin)

- ↓ Hearing (cisplatin)
- Red urine (doxorubicin)

NVIC management Why is there N/V?

Administration of chemotherapy

Release of neurotransmitters (M₁, 5-HT, DA, NK)

Stimulates the trigger zone in the brain

Sends a signal to the vomiting centre



Vestibular system Central nervous system Cortex Thalamus H, receptor? Hypothalamus M, receptor Meninges Chemoreceptor trigger zone Fourth ventricle (area postrema) Chemoreceptors D_a receptor NK, receptor? Gastrointestinal tract and heart (5-HT, receptor) Chemoreceptor trigger zone Vomiting center(nucleus of tractus solitarius) Canial nerve IX or X H, receptor Vomiting M, receptor center NK, receptor? (5-HT, receptor) Medulla oblongata Mechanoreceptors Chemoreceptors 5-HT, receptor Parasympathetic and motor efferent activity

Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: Basic & Clinical Pharmacology, 11th Edition: http://www.accessmedicine.com

Copyright @ The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Hesketh P, N Engl J Med 2008;358:2482-94 Navari RM et M Aapro, N Engl J Med 2016;374:1356-67

Several targets to for stopping the N/V signals

NVIC management Types of nausea /vomiting

- Important to know the type of Nausea/Vomiting Induced by the Chemotherapy(NVIC) because the treatment varies
 - Importance of the questionnaire administered by the nurse/ pharmacist/MD

Туре	Definition	Target to block
Acute	< 24h after chemotherapy	NK, 5-HT
Delayed	24 to120 h after chemotherapy	D ₂ , NK, M ₁
Anticipatory	<u>BEFORE</u> chemotherapy (conditioned by the stress or anxiety after a bad experience)	Stress/ anxiety
Resistant	Occurs in spite of the therapy given	Other targets

NVIC management Key message

MIEUX VAUT PREVENIR QUE GUERIR *

*MA GRAND MERE DEPUIS 1925

- ► AN OUNCE OF PREVENTION IS WORTH A POUND OF CURE
- Nowadays, it is <u>UNACCEPTABLE</u> to target anything other than the <u>COMPLETE</u> absence of nausea and vomiting
 - Drug adjustment to reach this target

NVIC management Agents used



NVIC Management NVIC – IV chemotherapy

See Appendix 1 for oral chemotherapy

Sévère > 90 % Cyclophosphamide > 1,5 g/m ² Dacarbazine (DTIC) Dactinomycine	Melphalan Méthotrexate (≥ 1 g/m²) Streptozocine	Algorithme # 1 Chimiothérapie à potentiel hautement émétisant (> 90 %)					
lfosfamide ≥ 10 g/m² Méchloréthamine		Protocoles	A : Cisplatine > 40 mg/m ² *	B : Cisplatine ≤ 40 mg/m² et AC et FEC-100 en cancer du sein	C : SANS cisplatine		
Modéré 30-90 % Cyclophosphamide ≤ 1,5g/m ² Cytarabine >1 g/m ² Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine	Interleukine-2 > 12.5 MU/m ² Irinotécan Méthotrexate 250 mg à 1 g/m ² Mitomycine Oxaliolatine	Pré-chimio	 Aprépitant 125 mg po Ondansétron 24 mg po ^D Dexaméthasone 12 mg po ^E ± Olanzapine 10 mg ^F Lorazépam 1 mg po prn 	 Aprépitant 125 mg po Ondansétron 24 mg po^D Dexaméthasone 8 mg po^E 12 mg pour AC et FEC-100 ± Olanzapine 10 mg^F Lorazépam 1 mg po prn 	 Ondansétron 24 mg po^D Dexaméthasone 16 mg po^E Lorazépam 1 mg po prn 		
Idarubicine Ifosfamide < 10g/m ² Léger 10-29 %	Temozolomide Trabectedine	Post-chimio	 Aprépitant 80 mg po x 48h Dexaméthasone 8 mg po die x 96h ± Olanzapine 10 mg po die x 72h^F Prochlorpérazine 10 mg po/IR ou métoclopramide 10 mg po q6h prn 	 Aprépitant 80 mg po x 48h Dexaméthasone 8 mg po die x 48h <i>± Olanzapine 10 mg po die x 72h</i>^F Prochlorpérazine 10 mg po/IR ou métoclopramide 10 mg po q6h prn 	 Dexaméthasone 16 mg po die x 48h Prochlorpérazine 10 mg po/IR ou métoclopramide 10 mg po q 6 h prn 		
Étoposide 5-Fluorouracile bolus Gemcitabine	Nab-paclitaxel Paclitaxel Pemetrexed Raltitrexed Romidepsin Teniposide Thiotepa Topotécan	Si échec à la thérapie standard					
Ibritumomab Interferon-alpha > 5 MU/m ² Interleukine-2 \leq 12.5 MU/m ² Méthotrexate 50 à 250 mg/m ² Mitoxantrone		Dans les premières 24 heures	 Considérer l'ajout d'une dose d'ondansétron 8 mg po subséquente 12 heures post-chimiothérapie ou modifier l'ondansétron po pré-chimiothérapie pour le granisétron 1 mg IV Considérer l'ajout de métoclopramide 30 mg (ou 0,5 mg/kg) + diphenhydramine 25 à 50 mg IV post-chimio Algorithme 1C : considérer l'ajout d'aprépitant si indiqué 				
Faible < 10 % Fludarabine 5-Fluorouracile perfusion	Trastuzumab-emtansine (Kadcyla) Faible < 10 % e Pegasparaginase acile perfusion Peginterféron		 S'assurer de la prise adéquate des antiémétiques Prolonger la prise de dexaméthasone s'il y a lieu Prise régulière de prochlorpérazine ou métoclopramide si indiqué Considérer l'ajout d'aprépitant ou de l'olanzapine (2,5 à 5 mg po pré-chimio, 2,5 à 5 mg po le soir de la chimio puis 5 à 10 mg po par jour x 3 jours) ou autre thérapie selon le cas 				
Interféron-alpha \leq 5MU/m ²	Pertuzumab	* Eventions ·					

 GDP : Utiliser l'algorithme 1C et OMETTRE la dexaméthasone PRÉ et POST chimiothérapie (déjà incluse dans le protocole). Considérer l'ajout d'emblée de l'olanzapine (ex.: si nausées par le passé).

Algorithm 2, 3 and 4 available on the GEOQ site (support care section)

Vinorelbine

Cyclophosphamide (AC, FEC) ** Amsacrine Carmustine ($\geq 250 \text{ mg/m}^2$) Cisplatine ± Radiothérapie *

Anthracycline +

Amifostine $> 300 \text{ mg/m}^2$ 5-Azacytidine Bendamustine Busulfan Carboplatine Carmustine < 250 mg/m² Clofarabine

Amifostine $\leq 300 \text{ mg/m}^2$ Brentuximab-vedotin Cabazitaxel Carfilzomib Cytarabine 100 à 1000 mg/m² Docétaxel Doxorubicine liposomale Éribuline

Alemtuzumab Arsenic (trioxyde d') Bevacizumab Bléomycine Blinatumomab Bortezomib Cetuximab Cladribine Cytarabine < 100 mg/m² Daratumumab Décitabine Dexrazoxane

Ipilimumab

Nelarabine

Nivolumab

Obinituzumab

Ofatumumab

Panitumumab

L-Asparaginase

Faible < 10 %

5-Fluorouracile perfusion Gemtuzumab ozogamycin Interféron-alpha \leq 5MU/m² Méthotrexate \leq 50 mg/m²

Léger 10-29 %

Ramucirumab Rituximab Temsirolimus Trastuzumab (Herceptin) Vinblastine Vincristine

OC PHARM 003 CHUM: Prévention et traitement des nausea et vomiting induits par la chemotherapy, 2016

NVIC ... continuous!

- Since each agent (or protocol) has a different NVIC potential, the preventive therapy will be adapted accordingly
 - Take the prescribed drugs <u>as needed</u> if nausea/vomiting
 - Otherwise, the longer you wait, the harder it is to treat!
- Anti-NVIC drug management is usually the job of the pharmacist (varies from hospital to hospital)
- 1st chemotherapy cycle is a good indicator
 - If no N/V: Keep the same therapy (it's working!)
 - If N/V: Change the preventive therapy (it's not working!)

Infection risk Definition of neutropenia

- Neutropenia = low point 7-10 days post-chemo (dosedependent effect)
 - CSF tracking is variable, depending on the protocol
- ↑ Risk of clinically <u>significant</u> infection when neutrophils < 0.5 x 10^{9} /L for a period ≥ 7 days
 - According to groups of experts, the neutropenia threshold may vary



Risk of infection Febrile neutropenia

Possible complication of chemotherapy

- > Presence of fever in a patient with neutropenia (n < 0.5)
 - Fever = \geq 38.3 °C x 1 OR between 38 and 38.2 x 2 (1 hour interval)
- Most due to bacteria from the human body
- ▶ Variable risk depending on the chemotherapy (e.g. R-CHOP \ge 65 years)

It is a medical emergency (15-20 min. wait)!

- Rapid management by initiating a broad-spectrum antibiotic to avoid complications (sepsis, death, etc.)
- ▶ ≈ 50-60% in blood bacteria/no suspected sources

NCCN Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections v2.2017

Mortality of 2 to 21% (depending on the studies)

Risk of infection Use of G-CSF



liver, kidney disease (CICr < 50 mL/min), uncontrolled diabetes

Eur J Cancer 2006;42:2433-53 J Clin Oncol 2006;24:3187-205, Curr Oncol 2008;15:9-23

Risk of infection Use of G-CSF

Secondary prophylaxis

Patients with neutropenia in a prior cycle (with or without FN)

Variable clinical conduct depending on the clinical context

- Curable disease: Add G-CSF immediately (avoid later delay or complications)
- Palliative disease: Consider ↓ doses or delay x 1 week
- G-CSF should not be used x 1-2 doses pour

 neutrophils prechemotherapy
 - No evidence to recommend this conduct
 - Chemotherapy should be given with G-CSF post-chemo <u>OR</u> be delayed x 7 days and then re-evaluated

Hair loss What to know ?

Variable loss 2 to 3 weeks after 1st chemo cycle

- Doxorubicin (R-CHOP)/autograft = Total hair loss
- Other agents = No loss to partial loss
- Hair grows back 4 weeks after treatments end
- Avoid all elements that could precipitate hair loss
 - Use a mild shampoo
 - Avoid vigorous brushing
 - Avoid hair dyes (especially those with an alcohol base)
- Many patients use wigs/head scarves

Hair loss Scalp Cooler



- Role of the scalp cooler or "scalp hypothermia"
 - ▶ \downarrow Blood circulation = \downarrow circulation of chemotherapy to the scalp
 - Old studies in the 80's
 - ▶ Effective in 20 to 40% pf patients
 - However: Few patients + doses lower v. today
 - For the others = delay in hair loss (according to the studies)
- ► Controversy on ↑ possibility of metastases in the brain
 - Could compromise the efficacy of the treatment
- For these reasons, used little or not at all in Québec

Ulcers/mucositis Prevention and management

- Ulcers may appear 7 to 10 days after the chemotherapy
- Preventive: maintain good oral hygiene
 - Brush teeth gently and regularly
 - Brush manually with a soft brush
 - Gargle 4 times per day with a rinse
 - Gargle 4 times per day with a water and salt plus bicarbonate of soda mouthwash
- If you have an ulcer, notify your medical team
 - Goal: effectively relieve pain in order to avoid ↓ nutrition



Fatigue Cause and management

No drugs reduce fatigue

- Fatigue can have a major impact on your quality of life and depends on several factors
 - Blood-borne cancer, anemia
 - Chemotherapy treatment, stress, lack of sleep
 - Travel (medical, radiotherapy appointments)
- Maintain a good level of activity but rest when you feel the need.
 - Just don't stay home all the time doing nothing!
- Studies suggest that yoga (2 x 75 min/week) can be beneficial in reducing the fatigue associated with cancer in women with breast cancer

Lin PJ, Kleckner I, Cole C, et al. The influence of yoga on mediational relationships between sleep and cancerrelated fatigue : A URCC NCORP RCT in 321 cancer patients. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl; abstr 10007).

Targeted therapies

MECHANISM OF ACTION/CLASSES PRINCIPAL ADVERSE EFFECTS MANAGEMENT



Targeted therapies What's that?

Monoclonal antibodies

Large molecules targeting a receptor on the <u>surface</u> of the cancer cells



Tyrosine kinase inhibitors

Small molecules that block function inside the cancer cell

Targeted therapies New therapeutic arsenal

- Over the last 20 years, the cancer therapy landscape has changed
 - 11 number of drugs that specifically target the mutated receptors involved in the growth of certain cancers
- Different toxicity profile depending on the targeted receptor
 - Impossible to speak of in detail in a 45-minute presentation





Targeted therapies Number of targeted therapies

2001

Imatinib (Gleevec)



Targeted therapies Number of targeted therapies

Imatinib (Gleevec)

THE BUILTE

2001

Alectinib Afatinib Axitinib Bosutinib Ceritinib, Crizotinib Dabrafenib Dasatinib Erlotinib Everolimus Gefitinib Ibrutinib

Oral

Idélalisib Imatinib Lapatinib Nilotinib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Sorafenib Sunitinib Trametinib Vandetanib Vemurafenib Vismodegib

2017

IV

Aflibercept Alemtuzumab Bevacizumab Cetuximab Ipilimumab Nivolumab Obinutuzumab Ofatumumab Panitumumab Pertuzumab Rituximab TDM-1 Trastuzumab

Monoclonal antibodies Frequent adverse effects

Drug	Target	Frequent adverse effects > 10%	
Rituximab (Rituxan ^{MD})	CD20	Reactions related to the perfusion (fever, chills, rashes, itching, difficulty in breathing, dizziness, hot flashes, etc.)	
Obinutuzumab (Gazyva ^{MD})			
Brentuximab (Adceteris ^{MD})	CD30	 - \ Neutrophils/\ Platelets - Numbness or prickling sensations in fingers and toes - Diarrhea 	



See Appendix II for a more exhaustive list of the antibodies used in cancer treatment

Monoclonal antibodies Reactions associated with the perfusion



Monoclonal antibodies Reactions associated with the perfusion

- Reaction to the perfusion very variable, depends on the agent used
 - 2nd Molecular structure (e.g. murine v. humanized)
 - 2nd Mechanism of action (e.g. : Obinutuzumab = rapid and large lysis and major cause of the release of inflammatory cytokines)
- Monitoring of vital signs important (according to the protocol)
 - IV or PO pre-medication (e.g. benadryl, tylenol, prednisone)
 - Generally, slower administration of the 1st dose
 - Mandatory observation period for certain drugs

Rituxan^{MD}: hypotension and reactions associated with the perfusion (ad bronchospasm)

- > premedication (acetaminophen+diphendydramine+prednisone)
- \blacktriangleright very slow perfusion (#1) \rightarrow if no reaction \rightarrow accelerated (#2+)
- vital signs: closely monitored

Tyrosine kinase inhibitors Frequent adverse effects

- 40 molecules targeting > 20 different sites (see Appendix III)
 - Identification of mutations sometimes necessary (CLL del17p)

Drug	<u>Target</u>	<u>Frequent adverse effects > 5%</u>
Idelalisib (Zydelig ^{MD})	PI3Kdelta	 Nausea/vomiting, diarrhea ↓ Neutrophils, ↓ Platelets ↑ Liver enzymes, ↑ TG
Venetoclax (Venclexta ^{MD})	BCL-2	 Nausea/vomiting, diarrhea J Neutrophils, J Platelets Tumor lysis syndrome, headaches
Ibrutinib (Imbruvica ^{MD})	Bruton	 Atrial fibrillation, blurred vision ↓ Neutrophils, lymphocytosis, infections ↓ Platelets, minor bleeding Rashes, diarrhea

See Appendix III for a more exhaustive list of the tyrosine kinases used in cancer treatment

Targeted therapies Other adverse effects

- Examples of other adverse effects specific to targeted therapies (not in hematology)
 - Cardiotoxicity (Trastuzumab, lapatinib)
 - Hypomagnesemia (Cetuximab, panitumumab)
 - Hypothyroidism (Sunitinib)
 - Acne (Cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib)
 - Swollen eyelids + legs (Imatinib)
 - Hypertension, proteins in urine (Sunitinib)
 - Change of hair colour





Guide ONCible 2015

Immunotherapy and corticotherapy

MECHANISM OF ACTION PRINCIPAL ADVERSE EFFECTS MANAGEMENT

Immunotherapy An overview!

- Mechanism of action: activation of the immune system "numbed" by the cancer cells
 - 2 molecules used (nivolumab/pembrolizumab)
 - Effect in a number of solid tumors
- Research underway in the treatment of NHL/leukemia
 - Used in some cases of refractory Hodgkin in several lines
- Adverse immune effects
 - > 2nd immune system activation against our cells
 - Diarrhea, hepatitis, rashes, etc.
 - Treatment with cortisone necessary
 - Except if thyroid gland involved



Corticotherapy An overview!

Several uses in lymphoma/LLC

- Stops lymphocytosis (chemo regimen)
- Prevents/treats nausea and vomiting
- Prevent reactions to the perfusion (e.g.: rituximab)
- ▶ ↓ Pain, ↓ swelling 2nd cancer if brain affected
- Several adverse effects

 - Long term: Cataracts, osteoporosis
- Helped by morning dose with food



Tool box

HANDLING ORAL THERAPIES INFORMATION SOURCES

Information Sources Reliable references

- GEOQ (www.geoq.com) FR
 - Patient access = clinical tests underway in Québec
 - Patient advice not accessible to patients
- Cancer Care Ontario (www.cancercare.on.ca) EN/FR
- BC Cancer Agency (www.bccancer.bc.ca) EN
 - Very complete drug information records
 - Very fast update of new therapies
- Canadian Cancer Society (www.cancer.ca)
- Lymphoma Canada (www.lymphoma.ca)
- Cancer.net (www.cancer.net)

Information sources Patient advice

Feuillet d'information destiné au patient Protocole : Cisplatine + Radiothérapie concomitante

Rédaction : novembre 2009 Révision : août 2014



- Advice in French and English
- Adverse and frequent effects (> 10%)

CCO

- Advice in French and English
- Adverse effects + exhaustive (sometimes too much)

BCCA

- Advice in English
- Some leaflets in Mandarin/Punjabi
- Chemocare
 - Basic information on chemotherapy
 - Translation into several languages using Google Translate





Handling oral therapies Precautions

- Oral therapies = Dangerous drugs (NIOSH 2016)
- Accidental contact if no precautions taken
 - Skin directly or indirectly (contact with biological liquids)
 - Ingestion or inhalation (crushing or cutting tablets)
- See Appendix IV: Precautions to apply
- See Appendix V: To avoid

Oral therapy handling Precautions (cont'd)

- A number of tools available on line to help you
 - If advice not given by the hospital pharmacist

See Appendix VI

Paper information sheet/PDF

La chimiothérapie par voie orale à la maison



http://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files/documents/ Votre_sante/PDF/chimiotherapie-par-voie-orale-a-lamaison.pdf

CHUM

Video available on line (4 sections)

#1 Manipulation sécuritaire/gestion déchets (7:15) https://www.youtube.com/watch?v=5PwrvDPqQdM

#2 Assiduité au traitement (5:15) www.youtube.com/watch?v=JQBQLo25iRY

#3 Gestion des effets secondaires (13:22) https://www.youtube.com/watch?v=nBgQFxl3Hzl

#4 Professionnels pour vous appuyer (5:52) https://www.youtube.com/watch?v=gsaGQawzoog

Conclusion What you should remember!

- There are a number of anti-cancer agent families
 - Cytotoxic agents, targeted therapies, immunotherapy, corticotherapy
- These can cause adverse effects in some patients
 - Variable intensity, presentation varies over time
- Management of adverse effects varies from one situation to another
- For more information, your oncology pharmacist and your team is there for you!



Appendix I NVIC – IV Chemotherapy

Anthracycline + Cyclophosphamide (AC, FEC) ** Amsacrine Carmustine ($\geq 250 \text{ mg/m}^2$) Cisplatine $\pm \text{Radiothérapie} *$

Amifostine > 300 mg/m² 5-Azacytidine Bendamustine Busulfan Carboplatine Carmustine < 250 mg/m² Clofarabine

Amifostine ≤ 300 mg/m² Brentuximab-vedotin Cabazitaxel Carfilzomib Cytarabine 100 à 1000 mg/m² Docétaxel Doxorubicine liposomale Éribuline

Alemtuzumab Arsenic (trioxyde d') Bevacizumab Bliomycine Blinatumomab Bortezomib Cetuximab Cladribine Cytarabine < 100 mg/m² Daratumumab Décitabine Dexrazoxane

Modéré 30-90 % Cyclophosphamide ≤ 1,5g/m² Cytarabine >1 g/m² Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine Idarubicine Ifosfamide < 10g/m²

Sévère > 90 %

Cyclophosphamide > 1.5 g/m^2

Dacarbazine (DTIC)

Ifosfamide $\geq 10 \text{ g/m}^2$

Méchloréthamine

Dactinomycine

Léger 10-29 %

Étoposide 5-Fluorouracile bolus Gemcitabine Ibritumomab Interferon-alpha > 5 MU/m² Interleukine-2 \leq 12.5 MU/m² Méthotrexate 50 à 250 mg/m² Mitoxantrone

Faible < 10 %

Panitumumab

 Fludarabine
 P

 5-Fluorouracile perfusion
 P

 Gentuzumab ozogamycin
 P

 Interféron-alpha ≤ 5MU/m²
 P

 Ipilimumab
 R

 L-Asparaginase
 R

 Méthotrexate ≤ 50 mg/m²
 T

 Nivolumab
 V

 Obinituzumab
 V

 Ofatummab
 V

Interleukine-2 > 12.5 MU/m² Irinotécan Méthotrexate 250 mg à 1 g/m² Mitomycine Oxaliplatine Temozolomide Trabectedine

Méthotrexate ($\geq 1 \text{ g/m}^2$)

Melphalan

Streptozocine

Nab-paclitaxel Paclitaxel Pemetrexed Raltitrexed

Romidepsin Teniposide Thiotepa Topotécan Trastuzumab-emtansine (Kadcyla)

Pegasparaginase

Peginterféron Pembrolizumab Pertuzumab Ramucirumab Rituximab Temsirolimus Trastuzumab (Herceptin) Vinblastine Vincristine Vinorelbine

Algorithme # 1								
	Chimiothérapie à potentiel hautement émétisant (> 90 %)							
Protocoles	A : Cisplatine > 40 mg/m ² *	B : Cisplatine ≤ 40 mg/m² et AC et FEC-100 en cancer du sein	C : SANS cisplatine					
Pré-chimio	 Aprépitant 125 mg po Ondansétron 24 mg po^D Dexaméthasone 12 mg po^E ± Olanzapine 10 mg^F Lorazépam 1 mg po prn 	 Aprépitant 125 mg po Ondansétron 24 mg po^D Dexaméthasone 8 mg po^E 12 mg pour AC et FEC-100 ± Olanzapine 10 mg^F Lorazépam 1 mg po prn 	 Ondansétron 24 mg po^D Dexaméthasone 16 mg po^E Lorazépam 1 mg po prn 					
Post-chimio	 Aprépitant 80 mg po x 48h Dexaméthasone 8 mg po die x 96h <i>± Olanzapine 10 mg po die x 72h</i>^F Prochlorpérazine 10 mg po/IR ou métoclopramide 10 mg po q6h prn 	 Aprépitant 80 mg po x 48h Dexaméthasone 8 mg po die x 48h <i>± Olanzapine 10 mg po die x 72h</i>^F Prochlorpérazine 10 mg po/IR ou métoclopramide 10 mg po q6h prn 	 Dexaméthasone 16 mg po die x 48h Prochlorpérazine 10 mg po/IR ou métoclopramide 10 mg po q 6 h prn 					
	Si éc	hec à la thérapie standard						
Dans les premières 24 heures	 Considérer l'ajout d'une dose d'ondansétron 8 mg po subséquente 12 heures post-chimiothérapie ou modifier l'ondansétron po pré-chimiothérapie pour le granisétron 1 mg IV Considérer l'ajout de métoclopramide 30 mg (ou 0,5 mg/kg) + diphenhydramine 25 à 50 mg IV post-chimio Algorithme 1C : considérer l'ajout d'aprépitant si indiqué 							
Après 24 heures	 S'assurer de la prise adéquate des antiémétiques Prolonger la prise de dexaméthasone s'il y a lieu Prise régulière de prochlorpérazine ou métoclopramide si indiqué Considérer l'ajout d'aprépitant ou de l'olanzapine (2,5 à 5 mg po pré-chimio, 2,5 à 5 mg po le soir de la chimio puis 5 à 10 mg po par jour x 3 jours) ou autre thérapie selon le cas 							

* Exceptions :

 GDP: Utiliser l'algorithme 1C et OMETTRE la dexaméthasone PRÉ et POST chimiothérapie (déjà incluse dans le protocole). Considérer l'ajout d'emblée de l'olanzapine (ex.: si nausées par le passé).

Algorithm 2, 3 and 4 available on the GEOQ site (support care section)

OC PHARM 003 CHUM: Prévention et traitement des nausea et vomiting induits par la chemotherapy, 2016

Appendix I (cont'd) NVIC – Oral chemotherapy

	Sévère > 90 %			Algorithme # 1
Hexaméthylmélamine (Altrétamine)	Procarbazine			Chimiothérapie à potentiel modéré à hautement émétisant * * Utiliser cet algorithme d'emblée seulement pour : Témozolomide et Lomustine
	Modéré 30-90 %		Pré-chimio	Ondansétron 8 mg po bid ou tid x 24 h ou granisétron 1 à 2 mg po
Busulfan ≥ 4 mg/jour Crizotinib Cyclonbosphamido ≥ 100mg/m²	Imatinib Olaparib Lenvatinib Témozolomide	Olaparib Témozolomide Vismodogib	Post-chimio	Prochlorpérazine 10 mg po/IR q 6 h prn ou métoclopramide 10 mg po q 6 h prn
Estramustine	Mitotane	VISITIOUCEBID		Si échec à la thérapie standard
A - 101 - 11	Léger 10-29 %		Dans les premières 24 heures	 S'assurer de la prise adéquate d'antiémétiques au besoin. Ajouter un agent d'une classe pharmacologique différente.
Axitinib Bosutinib Busulfan < 4 mg/jour	Étoposide Évérolimus Fludarabine	Nilotinib Sunitinib Trétinoïne		
Cabozantinib Capécitabine	Lapatinib Lénalidomide	Vandétanib Vémurafénib		Algorithme # 2
Cyclophosphamide <100 mg/m² Dabrafenib	Palbociclib Pomalidomide	Vémurafénib et cobimétinib		Chimiothérapie à potentiel léger ou faiblement émétisant
	Faible < 10 %		Pré-chimio	Aucune
Afatinib Chloramhucil	Melphalan Mercantonurine	Ruxolitinib	Post-chimio	Prochlorpérazine 10 mg po/IR q 6 h prn ou métoclopramide 10 mg po q 6 h prn
Dasatinib Friotinib	Méthotrexate Osimertinih	Thalidomide Thioguanine		Si échec à la thérapie standard
Géfitinib Hydroxyurée Imatinib	Pazopanib Tramétinib urée Ponatinib Vorinostat Régorafenib	Dans les premières 24 heures	 S'assurer de la prise adéquate d'antiémétiques au besoin Utiliser algorithme 1 ou donner une dose de prochlorpérazine ou métoclopramide avant la chimiothérapie. 	

Appendix II Monoclonal antibodies

Common name	Trade name	Target	Usual indications (examples)
Trastuzumab	Herceptin ^{MD}	HER2	Breast, stomach cancer (HER2+)
Pertuzumab	Perjeta ^{MD}	HER2	Breast cancer
Bévacizumab	Avastin MD	VEGF	Colorectal cancer
Ramucirumab	Cyramza ^{MD}	VEGF	Esophageal cancer
Rituximab	Rituxan MD	CD20	NHL, LLC
Obinutuzumab	Gazyva ^{MD}	CD20	LLC
Ofatumumab	Arzerra MD	CD20	LLC
Cetuximab	Erbitux MD	EGFR	Colorectal, head and neck cancer
Panitumumab	Vectibix MD	EGFR	Colorectal cancer
Elotuzumab	Empliciti ^{MD}	SLAMF7	Multiple myeloma
Daratumumab	Darzalex MD	CD38	Multiple myeloma
Blinatumomab	Blincyto MD	CD19/3	Refractory ALL
TDM1	Kadcyla ^{MD}	HER2	Breast cancer
Brentuximab vedotin	Adcetris MD	CD-30	Hodgkin lymphoma

Appendix III Tyrosine kinase inhibitors

Common name	Trade name	Target	Usual indications (examples)
Imatinib	Gleevec MD	BCR-ABL, c-kit	MCL, GIST
Dasatinib	Sprycel MD	BCR-ABL, c-kit	LMC
Nilotinib	Tasigna ^{MD}	BCR-ABL, c-kit	LMC
Bosutinib	Bosulif MD	BCR-ABL, SCR	LMC
Ponatinib	Iclusig MD	BCR-ABL	LMC
Gefitinib	Iressa MD	EGFR	Lung cancer (EGFR+)
Erlotinib	Tarceva MD	EGFR	Lung cancer
Afatinib	Giotrif MD	EGFR	Lung cancer
Crizotinib	Xalkori ^{MD}	ALK	Lung cancer (ALK+)
Ceritinib	Zykadia ^{MD}	ALK	Lung cancer (ALK+)
Alectinib	Alecensa MD	ALK	Lung cancer (ALK+)
Lapatinib	Tykerb MD	Her2, EGFR	Breast cancer (HER2+)

Non-exhaustive list, certain targeted therapies have more than one therapeutic target and more than one indication

Appendix III Tyrosine kinase inhibitors

Common name	Trade name	Target	Usual indications (examples)
Axitinib	Inlyta ^{MD}	VEGF	Kidney cancer
Sunitinib	Sutent MD	VEGF, PDGF, c-kit	Kidney cancer, GIST
Pazopanib	Votrient MD	VEGF, PDGF, c-kit	Kidney cancer
Regorafenib	Stivarga ^{MD}	VEGF, PDGF, c-kit	Meta-colorectal cancer
Vémurafénib	Zelboraf MD	BRAF	Melanoma (BRAF+)
Dabrafenib	Tafinlar ^{MD}	BRAF	Melanoma (BRAF+)
Trametinib	Mekinist ^{MD}	MEK-1/MEK-2	Melanoma (BRAF+)
Cobimetinib	Cotellic MD	MEK-1/MEK-2	Melanoma (BRAF+)
Idelalisib	Zydelig MD	PI3Kdelta	LLC
Venetoclax	Venclexta MD	BCL-2	LLC
Ibrutinib	Imbruvica ^{MD}	Bruton	Lymphoma, CLL
Palbociclib	Ibrance MD	CDK4 et CDK6	Cancer sein

Non-exhaustive list, certain targeted therapies have more than one therapeutic target and more than one indication

Appendix III Tyrosine kinase inhibitors

Common name	Trade name	Target	Usual indications (examples)
Everolimus	Afinitor MD	mTOR	Kidney cancer, GIST
Vandetanib	Caprelsa MD	VEGF, EGFR, RET	Thyroid cancer
Sorafénib	Nexavar MD	VEGFR, PDGF, c-kit	Liver, kidney cancer
Vismodegib	Erivedge MD	Hedgehog pathway	Basal cell carcinoma
Cabozantinib	Cabometyx MD	C-MET, RET, VEGR-2	Kidney cancer

Non-exhaustive list, certain targeted therapies have more than one therapeutic target and more than one indication

Appendix IV Oral therapy precautions

TO DO

Check the label (dose, name, dosage, etc.)

Understand when and how to take the drug (with or without food, etc.)

Store the drug according to instructions

Wash hands after handling

Reduce the number of people coming into contact with cytotoxic drugs

Caregivers must wear disposable gloves if handling or using a disposable beaker if it doesn't touch the product

Ask for a separate pill organizer for the cytotoxic agents

Keep the information about the measures to take in case of accidental exposure

Return to the pharmacy any damaged, outdated or unused tablet for destruction

Inform the other health care professionals that you are taking oral chemotherapy (e.g. surgeons, dentists, etc.)

Flush twice when taking the drug and for 4 to 7 days afterwards.

Ask the pharmacist questions in case of uncertainty

Appendix V Forms of handling to avoid

DO NOT

Crush, cut, pound or chew the tablets

Throw anti-neoplastic agents in toilets or garbage cans

Store where children might access them

Share drugs

Double or omit a dose

Store in a damp place or in direct sunlight or near food and beverages

Assume that there are no handling risks associated with oral chemotherapy



Goodin S et al., J Oncol Practice 2011 Jan;7(1):7-12.

Appendix VI PO CHUM chemo document

3-page advice leaflet To attach to any document aiven to the patient

Quels sont les effets secondaires

Ces effets sont souvent temporaires et peuvent

être traités. Des documents d'information sur

chacun de ces effets secondaires sont dispo-

nibles. Demandez-les à votre équipe de soins !

de la chimiothérapie?

La chimiothérapie peut vous causer :

- des nausées et des vomissements

des petits ulcères dans la houche.

Mon traitement est terminé.

Que faire des médicaments

Ne jetez jamais les médicaments de

chimiothérapie orale dans les toilettes

À qui m'adresser pour obtenir

de l'aide ou poser des questions?

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à

détruits de façon sécuritaire.

S'il vous reste des comprimés de chimio-

thérapie et que vous n'avez plus à les prendre,

gardez-les dans leur contenant d'origine et

retournez-les à la pharmacie. Ils seront alors

qu'il me reste?

ou les noubelles

> cancer.ca

la diarrhée ou la constipation

La chimiothérapie par voie orale à la maison



CHUM

Votre médecin vous a prescrit des médicaments de chimiothérapie à prendre sous forme de comprimés ou de capsules à avaler, pour traiter un cancer. Vous devrez prendre ces médicaments à la maison. Cette fiche rappelle les précautions à prendre et comment suivre ce traitement.

Pourquoi prendre des précautions avec les médicaments de chimiothérapie?

La chimiothérapie orale détruit les cellules cancéreuses, grâce à son effet cytotoxique (cyto yeut dire cellule). Cependant, elle peut aussi avoir des effets toxiques sur les cellules normales. Il est donc très important de suivre les mesures de sécurité décrites dans ce document. Vos proches et vos animaux de compagnie ne doivent pas entrer en contact avec ces médicaments.

Où garder mes médicaments de chimiothérapie orale?

Les médicaments doivent rester dans le contenant d'origine qui vous est remis par le pharmacien. Ces contenants sont - rigides et hermétiques

- difficiles à ouvrir par les enfants



Une dosette jetable, préparée en pharmacie contenant SEULEMENT VOTRE MÉDICAMENT DE CHIMIOTHÉRAPIE, est également une bonne solution.

- Rangez ces contenants: - très important :
- hors de la portée des enfants
- hors de la portée des animaux - à la température ambiante,
- à l'abri de la chaleur
- à l'abri de la lumière
- (par exemple, dans une armoire) - à l'abri de l'humidité

Lorsque le contenant est vide, jetez-le à la poubelle. Il ne doit jamais être réutilisé pour mettre d'autres objets ou de la nourriture.

prendre lorsque je manipule les médicaments de chimiothérapie orale? > Lavez-vous les mains avant et après avoir touché aux comprimés

Quelles précautions



> Si les comprimés ont été en contact avec une surface en debors de leur contenant lavez la surface avec de l'eau et du savon. > Après avoir pris vos comprimés, fermez

le contenant hermétiquement et rangez-le immédiatement hors de la portée des enfants et des animau

La personne qui vous aide doit utiliser des gants ietables pour toucher aux médicaments. Vous trouverez des gants jetables à votre pharmacie. Cette personne doit tout de même se laver les mains avant de mettre les gants et après les avoir retirés.

Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas toucher aux comprimés de chimiothérapie

Comment prendre mes médicaments de chimiothérapie orale?

Il est important de suivre les indications écrites sur l'étiquette. Par exemple, il ne faut pas écraser, croquer, ouvrir ou dissoudre les capsules avant de les avaler. Assurez-vous de bien savoir quand prendre le médicament (à jeun ou avec de la nourriture) et combien de fois par jour.

Si yous avez des questions, appelez votre pharmacien.

Informez votre dentiste et les autres professionnels de la santé que vous consultez que vous suivez un traitement de chimiothérapie par voie orale, car cela peut influencer les soins qu'ils vous donnent. Ayez en main une liste à jour des médicaments que vous prenez.

Que faire si j'ai oublié une dose?

Si vous oubliez une dose, ne doublez pas votre prochaine dose. Appelez votre pharmacien, il vous donnera les conseils appropriés à votre situation.

Utilisez un réveille-matin ou un calendrier pour vous aider à vous souvenir de prendre vos comprimés

Que faire si j'ai dépassé la dose recommandée du médicament?

Avisez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

quelqu'un d'autre avale des comprimés de chimiothérapie?

des comprimés. Si cela se produit durant les heures d'ouverture de la clinique d'oncologie

contactez votre pharmacien en oncologie ou votre infirmière En dehors des heures d'ouverture de

la clinique, contactez le Centre antipoison 1800 463-5060 Si vous ne pouvez pas faire vomir la personne et

que vous ne pouvez pas joindre votre infirmière ou le Centre antipoison. la personne avant avalé es comprimés doit se présenter à l'urgence de l'hôpital avec le nom du médicament et la quantité prise (nombre de mg).

Il est très important de communiquer avec votre infirmière ou de vous présenter à l'urgence si vous avez un ou plusieurs des symptômes suivants. - Fièvre

Quand me présenter

à l'urgence?

- Température dans la bouche de plus de 38 °C (100.4 °F) depuis plus d'une heure
- Température dans la bouche de plus de 38,3 °C (100,9 °F).

Attention | Ne prenez pas d'Advil. de Tylenol, de Motrin ou d'aspirine, car ces médicaments peuvent masquer la fièvre

- Douleur à la poitrine - Battements du cœur rapides,
- même au renos - Essoufflement ou difficulté
- à respirer - 4 selles liquides (diarrhée)
- ou plus par jour depuis 2 jours
- Pas de selles depuis 3 jours
- Incapacité à boire
- depuis plus de 24 heures
- Vomissements qui durent depuis plus de 24 heures
- Mal de cœur (nausées) qui dure
- depuis plus de 48 heures
- Saignement soudain et très
- abondant (peu importe l'endroit)
- Apparition soudaine d'une très grande fatigue ou d'une envie
- de dormir importante
- Sensation d'angoisse intense ou présence d'idées suicidaires

Le contenu de ce document ne remplace d'aucune facon les recommandations faites, les diagnostics posés ou les traitements suggérés par votre professionnel de la santé.



4 005 092 Aug 2013





Essavez de faire vomir la personne qui a avalé

References

- Larruso D et al., Patients' perception of chemotherapy side effects: Expectations, doctor-patient communication and impact on quality of life - An Italian survey. Eur J Cancer Care (Engl). 2017 Mar;26(2).
- Weber JS et al., Management of immune-related adverse effects and kinetics of response with ipilimumab, J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2691-7.
- Hesketh P, Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, N Engl J Med 2008;358:2482-94
- Navari RM et M Aapro, Antiemetic Prophylaxis for ChemotherapyInduced Nausea and Vomiting, N Engl J Med 2016;374:1356-67
- Kouroukis CT et al., Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer, Curr Oncol 2008;15:9-23
- Smith TJ et Ia., 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline J Clin Oncol 2006;24:3187-205
- Dean J.C. et al., Preffection of doxorubicin-induced hair loss with scalp hypothermia, N Engl J Med 1979; 301:1427-1429

References (cont'd)

- Dean J.C et al., Scalp hypothermia: a comparison of ice packs and the Kold Kap in the prevention of doxorubicin-induced alopecia, J Clin Onco 1983 Jan;1(1):33-7.
- Guide de prévention ASSTSAS 2008
- Bulletin express de l'AQPP 2011, vol.18, No.3.
- ▶ Goodin S et al., J Oncol Practice 2011 Jan;7(1):7-12.
- NIOSH list 2016 <u>https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list_2016-161.pdf</u>
- Lalla RV et al., MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy, Cancer 2014 May 15;120(10):1453-61
- GEOQ (<u>www.geoq.com</u>)
- Hesketh PJ et al., Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, J Clin Oncol 2017 Jul 31:JCO2017744789.
- Lin PJ, Kleckner I, Cole C, et al. The influence of yoga on mediational relationships between sleep and cancer-related fatigue : A URCC NCORP RCT in 321 cancer patients. J Clin Oncol. 2017;35(suppl; abstr 10007).