



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA



# ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ХЕМИОТЕРАПИЈСКОГ ОНКОЛОШКОГ ЛЕЧЕЊА

Доц. Др Александар Даговић

# Лекови у онкологији

СВЕТСКА ЗДРАВСТВЕНА ОРГАНИЗАЦИЈА

ЛЕК ЈЕ СУПСТАНЦА ИЛИ ПРОИЗВОД КОЈИ СЕ ПРИМЕЊУЈЕ ДА БИ МОДИФИКОВАО ИЛИ ИСПИТАО ФИЗИОЛОШКЕ СИСТЕМЕ ИЛИ ПАТОЛОШКА СТАЊА А У ЦИЉУ ДОБРОБИТИ ЧОВЕКА-ПРИМАОЦА

ЗАКОН О ЛЕКОВИМА И МЕДИЦИНСКИМ СРЕДСТВИМА СРБИЈЕ

ЛЕК ЈЕ ПРОИЗВОД КОЈИ САДРЖИ СУПСТАНЦУ ИЛИ КОМБИНАЦИЈУ СУПСТАНЦИ ПРОИЗВЕДЕНИХ И НАМЕЊЕНИХ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ИЛИ СПРЕЧАВАЊЕ БОЛЕСТИ КОД ЉУДИ ИЛИ ЖИВОТИЊА, ПОСТАВЉАЊЕ ДИЈАГНОЗЕ, ПОБОЉШАВАЊЕ ИЛИ ПРОМЕНУ ФИЗИОЛОШКИХ ФУНКЦИЈА, КАО И ПОСТИЗАЊЕ ДРУГИХ, МЕДИЦИНСКИ ОПРАВДАНИХ ЦИЉЕВА

ЛЕКОВИ СУ СУПСТАНЦЕ, ЊИХОВЕ КОМБИНАЦИЈЕ И ПРЕПАРАТИ КОЈИ СЕ КОРИСТЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСТИ

# Лекови у онкологији

## Антинеопластични лекови

ЦИЉ ЛЕЧЕЊА ТУМОРА ЈЕ ДА СЕ ИЗАЗОВЕ СМРТ  
ТУМОРСКИХ ЋЕЛИЈА( ДИРЕКТНИМ ТОКСИЧНИМ  
ДЕЛОВАЊЕМ ИЛИ ПОКРЕТАЊЕМ ПРОЦЕСА  
АПОПТОЗЕ) А ДА СЕ ПРИ ТОМЕ НЕ ИЗАЗОВЕ СМРТ  
ИЛИ ОЗБИЉНЕ ПОСЛЕДИЦЕ ПО ЗДРАВЉЕ  
ПАЦИЈЕНТА

ИДЕАЛНИ ЦИЉ ЈЕ ДА СЕ ПОСТИГНЕ ИЗЛЕЧЕЊЕ, А  
АКО ТО НИЈЕ МОГУЋЕ, ОНДА СЕ ЦИЉ  
РЕДЕФИНИШЕ - ДА СЕ ПОСТИГНЕ КОНТРОЛА  
БОЛЕСТИ

КОНТРОЛОМ БОЛЕСТИ ДОБИЈАМО ПРОДУЖЕЊЕ  
ЖИВОТА И БОЉИ КВАЛИТЕТ ЖИВОТА

# Антинеопластични лекови

ЦИТОСТАТИЦИ

ХОРМОНИ

БИОЛОШКИ ЛЕКОВИ

“ТАРГЕТ” ТЕРАПИЈА

ОСТАЛИ ЛЕКОВИ

# Антинеопластични лекови

АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКОВИ СУ  
СИСТЕМСКИ ВИД ТЕРАПИЈЕ

АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКОВИ СЕ КОРИСТЕ  
КАО САМОСТАЛНИ ВИД ЛЕЧЕЊА И У  
КОМБИНАЦИЈИ СА ДРУГИМ ВИДОВИМА  
ЛЕЧЕЊА

КОМБИНУЈУ СЕ СА ЛЕЧЕЊЕМ КОЈЕ ИМА  
ЛОКАЛНЕ ИЛИ ЛОКОРЕГИОНАЛНЕ  
(ХИРУРШКА И РАДИОТЕРАПИЈА) ДОМЕНЕ

# Антинеопластични лекови

ФРАКЦИЈА ТУМОРСКИХ ЋЕЛИЈА КОЈА СЕ ДЕЛИ ЈЕ  
ПРОЦЕНТУАЛНА ЗАСТУПЉЕНОСТ ЋЕЛИЈА КОЈЕ СУ  
У ПРОЦЕСУ ДЕОБЕ У ОДНОСУ НА УКУПАН БРОЈ  
ТУМОРСКИХ ЋЕЛИЈА

ФРАКЦИЈА ТУМОРСКИХ ЋЕЛИЈА КОЈА СЕ ДЕЛИ  
ДИРЕКТНО УТИЧЕ НА ЕФИКАСНОСТ ЛЕЧЕЊА  
ЛЕКОВИМА

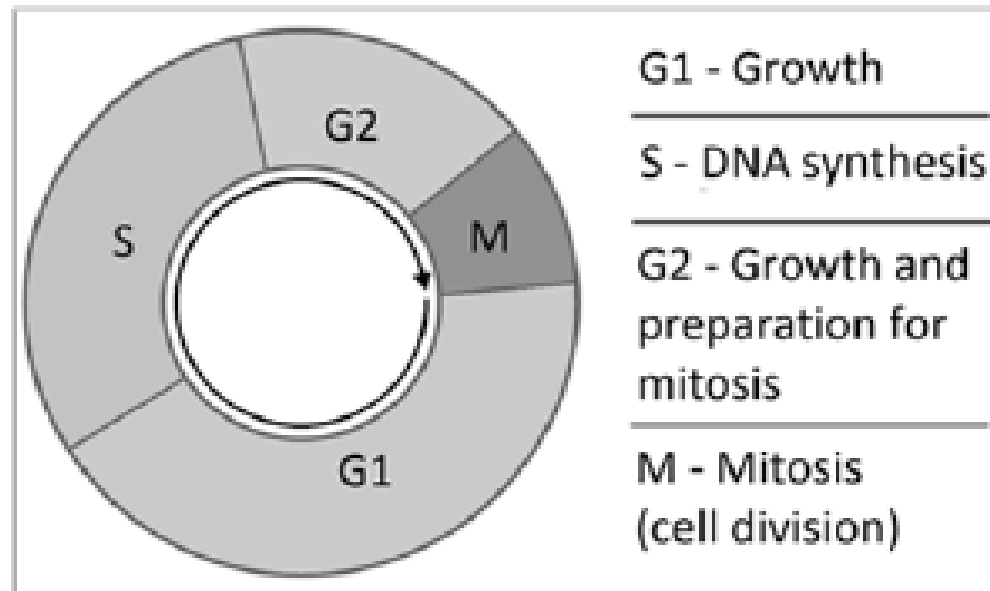
ТУМОРИ ЧИЈЕ СЕ ЋЕЛИЈЕ У ВЕЋЕМ ПРОЦЕНТУ БРЗО  
ДЕЛЕ СУ ГЕНЕРАЛНО ОСЕТЉИВИЈИ НА ЛЕКОВЕ

ЋЕЛИЈЕ КОЈЕ СУ У МИРОВАЊУ НАЈЧЕШЋЕ ПРЕЖИВЕ  
ПРИМЕНУ ВЕЋИНЕ АНТИНЕОПЛАСТИЧНИХ  
ЛЕКОВА

# Chemotherapy: Mechanism of action

- Chemotherapy = cytotoxic medications

- Alkylating Agents
- Platinum agents
- Anti-metabolites
- Nucleoside analogs
- Topoisomerase inhibitors
- Anti-Microtubule agents

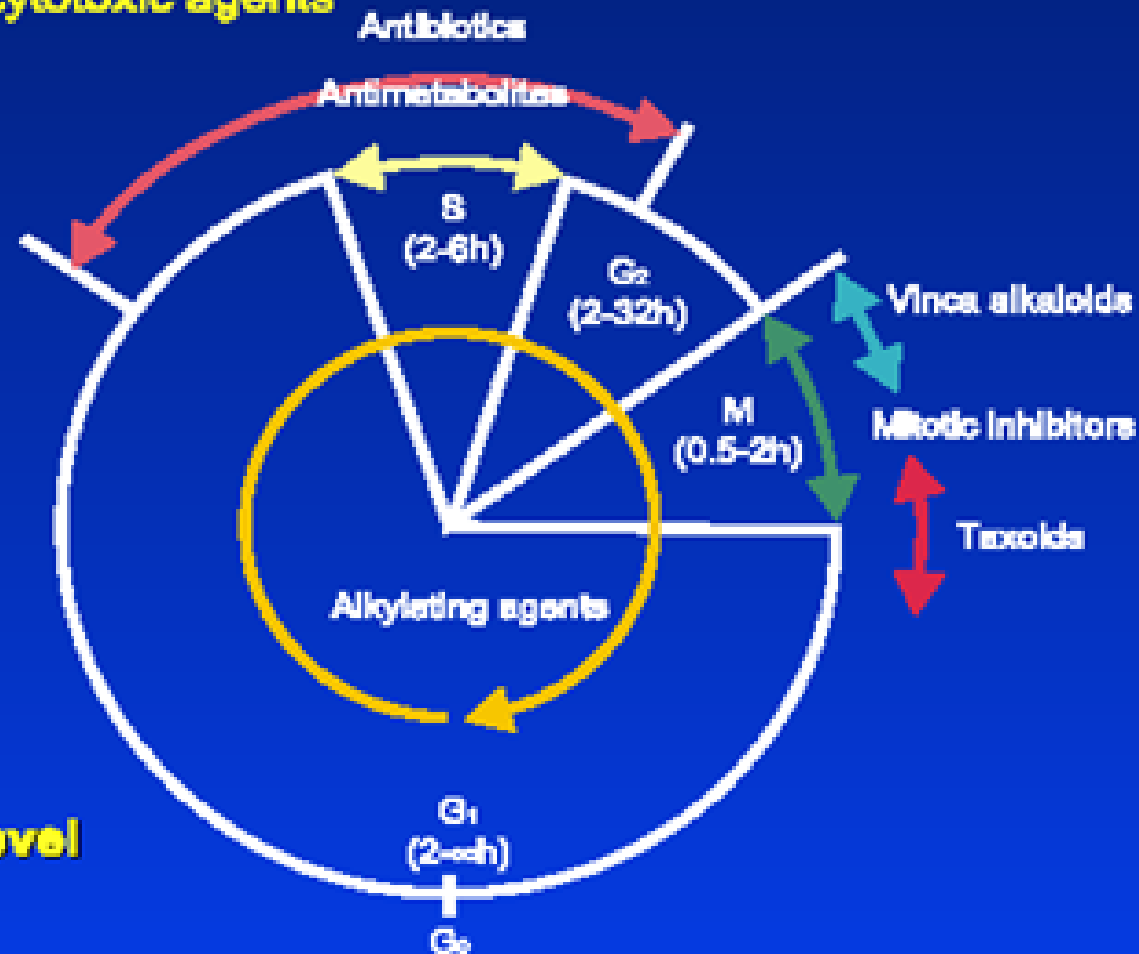


Simon Caulton [CC BY-SA 3.0  
(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)

# ONCOLOGY

## *Principles of chemotherapy*

Action sites of cytotoxic agents



**Cell cycle level**

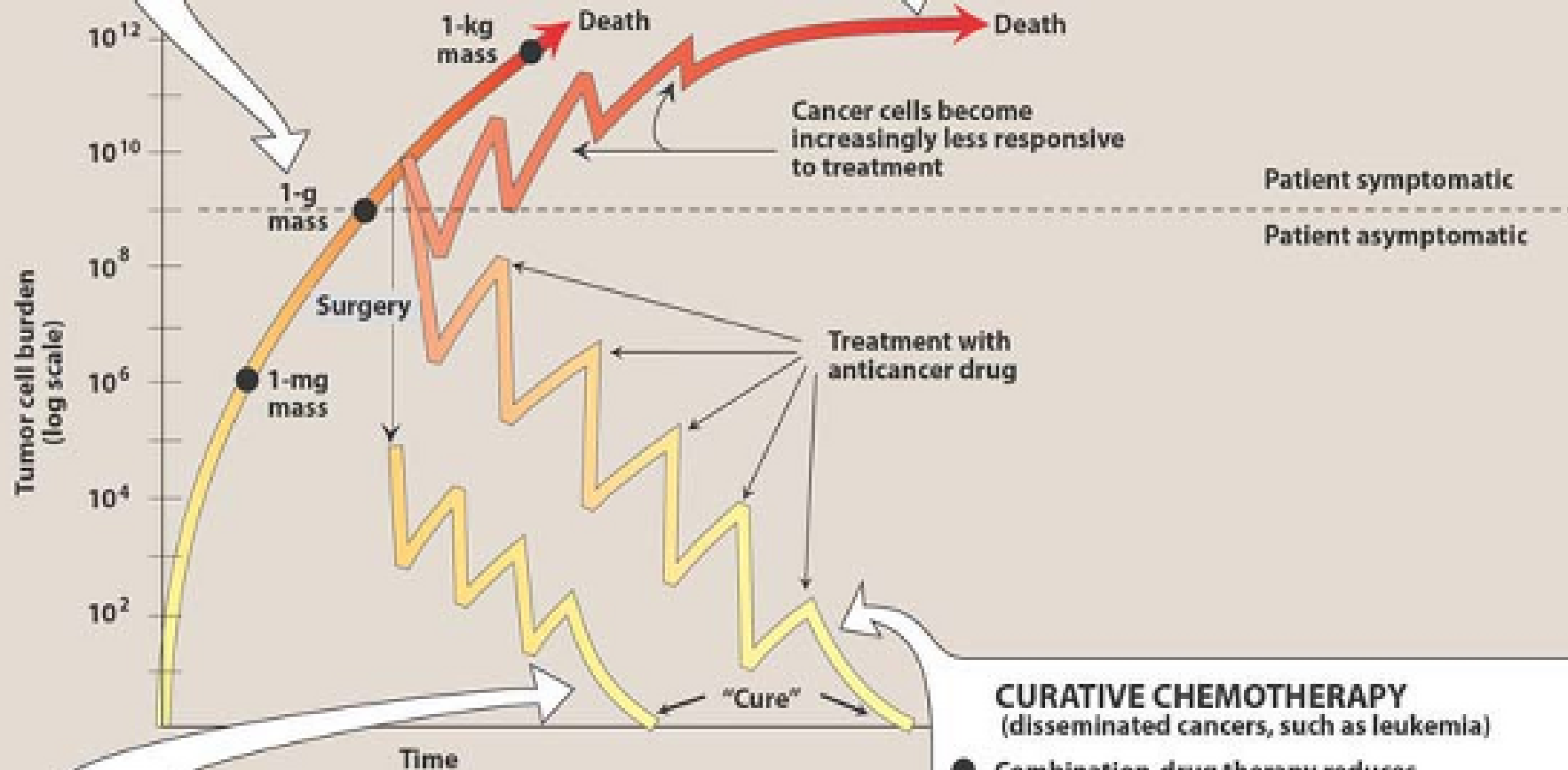


### SIGNIFICANCE OF A 1-g TUMOR MASS

- A total of  $10^9$  cells is the smallest tumor burden that is physically detectable.
- These 1 billion cells represent a tumor weighing about 1 g or about the size of a small grape.
- Clinical symptoms usually first appear at this stage.

### PALLIATIVE CHEMOTHERAPY

- Initial remissions are transient, with symptoms recurring between treatments.
- Survival is extended, but the patient eventually dies of the disease.



### CURATIVE CHEMOTHERAPY (solid tumors, such as testicular carcinoma)

- Tumor burden is initially reduced by surgery and/or radiation.
- Treatment of occult micrometastases is continued after clinical signs of cancer have disappeared.

### CURATIVE CHEMOTHERAPY (disseminated cancers, such as leukemia)

- Combination-drug therapy reduces the chance of drug resistance.
- Each drug is chosen to have a different cellular site of action or different cell-cycle specificity.
- Each drug is chosen to have a different organ toxicity.

# Антинеопластични лекови

ТОКОМ ЛЕЧЕЊА СЕ МОГУ КОРИСТИТИ  
ПОЈЕДИНАЧНИ ЛЕКОВИ  
( МОНОТЕРАПИЈА) ИЛИ  
КОМБИНАЦИЈЕ ВИШЕ ЛЕКОВА  
(КОМБИНОВАНА ХЕМИОТЕРАПИЈА,  
ПОЛИХЕМИОТЕРАПИЈА)

# Антинеопластични лекови

## ПОЈЕДИНАЧНИ ЛЕКОВИ (МОНОТЕРАПИЈА)

### ПРЕДНОСТИ:

- ЈЕДНОСТАВНА ПРИМЕНА
- НИЖА ТОКСИЧНОСТ
- МОГУЋНОСТ ПРИМЕНЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА  
СА НИЖИМ ПЕРФОРМАНС СТАТУСОМ

### НЕДОСТАЦИ:

- НИЖА ЕФИКАСНОСТ
- БРЖИ РАЗВОЈ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

# Антинеопластични лекови

## ПРЕДНОСТИ КОМБИНОВАНЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ:

- ОБЕЗБЕЂУЈЕ МАКСИМАЛНУ ЕФИКАСНОСТ
- ЕФИКАСНА ЈЕ У ЛЕЧЕЊУ ВЕЋЕГ БРОЈА РАЗЛИЧИТИХ ЋЕЛИЈСКИХ ЛИНИЈА КОЈЕ ПОСТОЈЕ У ВЕЋИНИ ТУМОРА
- СПРЕЧАВА ИЛИ ОДЛАЖЕ РАЗВОЈ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ НА ЛЕКОВЕ

## НЕДОСТАЦИ КОМБИНОВАНЕ ТЕРАПИЈЕ:

- ИЗРАЖЕНИЈА ТОКСИЧНОСТ
- ОГРАНИЧЕНОСТ ПРИМЕНЕ (ПАЦИЈЕНТОВ ПЕРФОРМАНС СТАТУС, КОМОРБИДИТЕТ, ТРАЈАЊЕ ТЕРАПИЈЕ, ИСТОВРЕМЕНА ТЕРАПИЈА ДРУГИХ МОДАЛИТЕТА)

# Антинеопластични лекови

## РЕЗИСТЕНЦИЈА

РЕЗИСТЕНЦИЈА НА АНТИНЕОПЛАСТИЧНЕ ЛЕКОВЕ СЕ ЧЕСТО  
ЈАВЉА ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ТУМОРА

ПРИМАРНА РЕЗИСТЕНЦИЈА-НЕКЕ ВРСТЕ ТУМОРА (МЕЛАНОМ)  
СУ ПО СВОЈОЈ ПРИРОДИ РЕЗИСТЕНТНЕ НА НАЈВЕЋИ БРОЈ  
ЦИТОСТАТИКА

СТЕЧЕНА РЕЗИСТЕНЦИЈА ЈЕ РЕЗИСТЕНЦИЈА НА ЛЕК КОЈА СЕ  
РАЗВИЈА ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ( или појава прогресије болести у  
периоду мањем од шест месеци по завршеном лечењу)

МЕХАНИЗМИ МОГУ БИТИ РАЗЛИЧИТИ:

- ИНДУКЦИЈА ПРОИЗВОДЊЕ КАТАБОЛИЧКИХ ЕНЗИМА  
(ГЛУТАТИОН>АЛКИЛИРАЈУЋИ АГЕНСИ, ДИХИДРОФОЛНА  
РЕДУКТАЗА>МЕТОТРЕКСАТ)
- ОНЕМОГУЋАВАЊЕ ДЕЈСТВА ЛЕКА НА ИНТРАЋЕЛИЈСКЕ ЕНЗИМЕ  
ИЗМЕНОМ ЊИХОВЕ СТРУКТУРЕ ИЛИ НИВОА АКТИВНОСТИ
- ИНДУКЦИЈА ПРОИЗВОДЊЕ ТРАНСПОРТНИХ ЕНЗИМА

# Антинеопластични лекови

## РЕЗИСТЕНЦИЈА

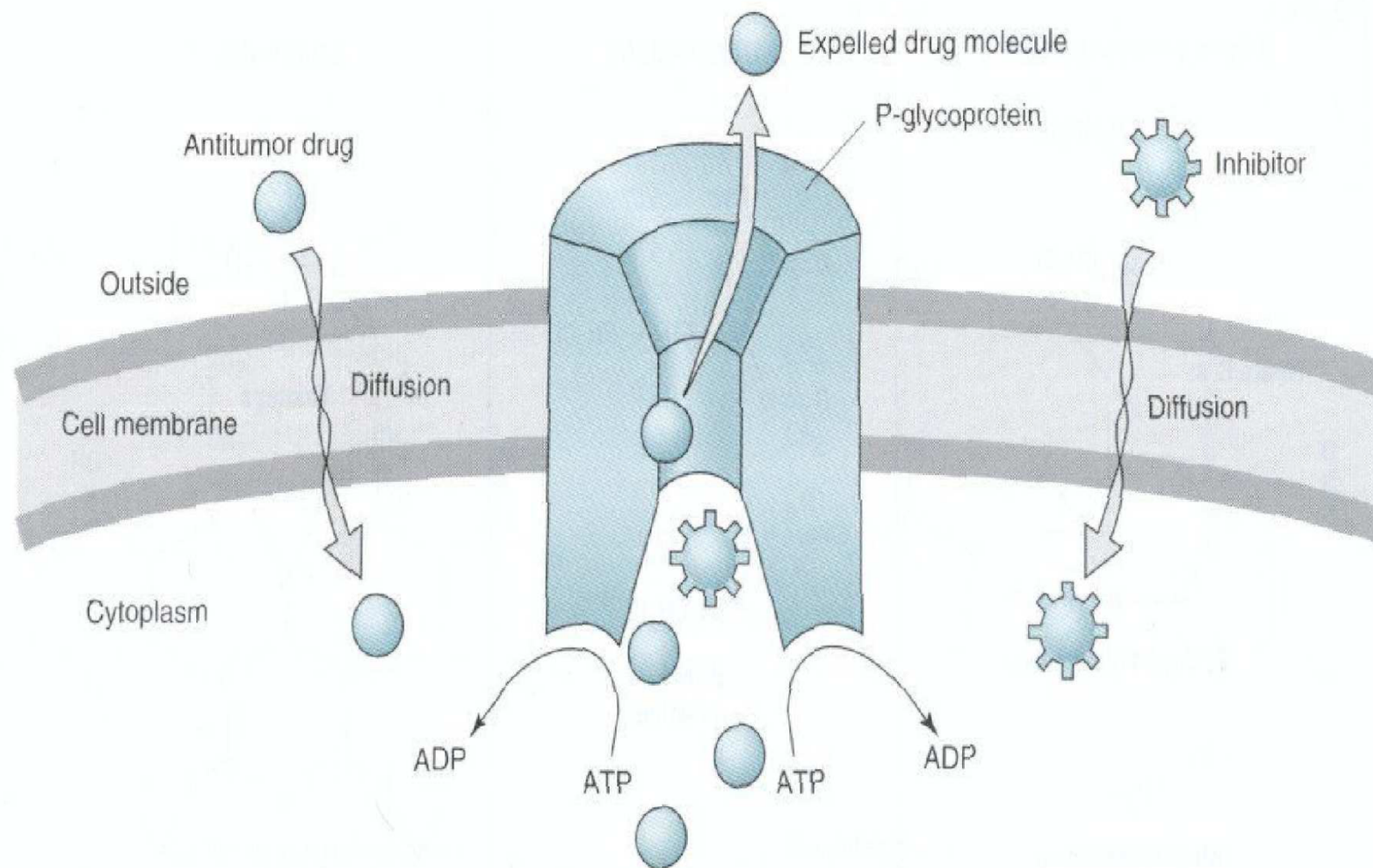
РЕЗИСТЕНЦИЈА НА ВИШЕ ЛЕКОВА ЈЕ ПОСЛЕДИЦА ПОЈАЧАНЕ ЕКСПРЕСИЈЕ МДР-1 ГЕНА КОЈИ ЈЕ ОДГОВОРАН ЗА П-170 ГЛИКОПРОТЕИН НА ЋЕЛИЈСКОЈ МЕМБРАНИ

П-170 ФУНКЦИОНИШЕ КАО ПУМПА КОЈА ИЗБАЦУЈЕ ХИДРОФОВНЕ ХЕМИКАЛИЈЕ ИЗ ЋЕЛИЈЕ(РЕЗИСТЕНЦИЈА НА АНТРАЦИКЛИНЕ, ВИНКА АЛКАЛОИДЕ, ЕПИПОДОФИЛОТОКСИНЕ)

БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМСКИХ КАНАЛА ( ВЕРАПАМИЛ) МОГУ ДА БЛОКИРАЈУ ОВУ АКТИВНОСТ П-170

# Антинеопластични лекови РЕЗИСТЕНЦИЈА

ИЗБЕГАВАЊЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ СЕ МОЖЕ  
ПОСТИЋИ, ИЛИ МАКАР ОДЛОЖИТИ, ТАКО  
ШТО СЕ ЛЕЧЕЊЕ СПРОВОДИ  
КРАТКОТРАЈНИМ, ИНТЕНЗИВНИМ,  
ИНТЕРМИТЕНТНИМ ЛЕЧЕЊЕМ УЗ  
УПОТРЕБУ КОМБИНАЦИЈА ЛЕКОВА



**Figure 55-3.** Schematic concept of the P-glycoprotein drug transport molecule responsible for multidrug resistance in cancer cells. ATP is used to drive the efflux process. The protein consists of 12 transmembrane domains with two ATP binding sites, only one of which must be occupied for drug transport to occur. Verapamil, quinidine, cyclosporine, and certain other drugs are able to inhibit transport at concentrations as low as 3  $\mu\text{mol/L}$ , probably by acting as competitive substrates.



# Антинеопластични лекови

КАДА ПРИМЕЊУЈЕМО ХЕМИОТЕРАПИЈУ?

- КАДА ЖЕЛИМО ДА ИЗЛЕЧИМО МАЛИГНИ ТУМОР (КУРАТИВНА ХЕМИОТЕРАПИЈА)
- КАДА ЖЕЛИМО ДА ПОСТИГНЕМО ПРОДУЖЕЊЕ И ПОБОЉШАМО КВАЛИТЕТ ЖИВОТА
- КАДА ЖЕЛИМО ДА ПОСТИГНЕМО ПАЛИЈАЦИЈУ СИМПТОМА (ПАЛИЈАТИВНА ХЕМИОТЕРАПИЈА)
- КАДА ЖЕЛИМО ДА ОМОГУЋИМО ЕФИКАСНИЈЕ ИЛИ МАЊЕ МУТИЛАНТНО ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ (НЕОАДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА)
- КАДА ЖЕЛИМО ДА ЕЛИМИНИШЕМО ИЛИ СМАЊИМО МОГУЋНОСТ ПОНОВНЕ ПОЈАВЕ БОЛЕСТИ ПОСЛЕ ХИРУРШКЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ (АДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА)

# Антинеопластични лекови

КАДА НЕ ПРИМЕЊУЈЕМО ХЕМИОТЕРАПИЈУ?

- КАДА НЕ ПОСТОЈЕ УСЛОВИ ЗА АДЕКВАТНУ ПРИМЕНУ ЛЕКОВА И МОГУЋНОСТИ ЗА ПРАЋЕЊЕ ПАЦИЈЕНТА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА
- КАДА ЈЕ ПРОЦЕНА ДУЖИНЕ ЖИВОТА ТАКВА ДА ПАЦИЈЕНТ НЕЋЕ БИТИ У СТАЊУ ДА ДОЧЕКА ЕФЕКТЕ ЛЕЧЕЊА
- КАДА НЕМА УСЛОВА ДА ЖИВИ ДУЖЕ ЧАК И УЗ МОГУЋНОСТ ДА СЕ ПОСТИГНЕ СМАЊЕЊЕ ТУМОРА
- КАДА СУ ПАЦИЈЕНТИ АСИМПТОМАТСКИ И КАДА ЈЕ У ПИТАЊУ СПОРО НАПРЕДУЈУЋИ ТУМОР, ДО ТРЕНУТКА ПОЈАВЕ СИМПТОМА
- КАДА ПОСТОЈЕ КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ ЗА ПРИМЕНУ ПОЈЕДИНИХ ЛЕКОВА ЗБОГ ПОСТОЈЕЋЕГ КОМОРБИДИТЕТА

# Антинеопластични лекови

КОЛИКО ДУГО ПРИМЕЊУЈЕМО ХЕМИОТЕРАПИЈУ?

ДУЖИНА ЛЕЧЕЊА ЗАВИСИ ОД ВРСТЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ И ЦИЉА  
КОЛИ ЖЕЛИМО ПОСТИЋИ

КУРАТИВНА-ДО ИЗЛЕЧЕЊА

ПАЛИЈАТИВНА-ДО ПОСТИЗАЊА ПАЛИЈАЦИЈЕ СИМПТОМА

НЕОАДЈУВАНТНА-ДО ОМОГУЋАВАЊА ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА, А  
АКО ТО НЕ ПОСТИГНЕМО, ЛЕЧЕЊЕ ДОБИЈА ПАЛИЈАТИВНИ  
КАРАКТЕР, ИЛИ СЕ ОДЛУЧУЈЕМО ЗА ДРУГЕ МОДАЛИТЕТЕ  
ЛЕЧЕЊА

АДЈУВАНТНА-РАЗЛИЧИТО, НАЈЧЕШЋЕ ДО ГОДИНЕ ДАНА

У СЛУЧАЈУ ПОЈАВЕ ИЗРАЖЕНИХ ТОКСИЧНОСТИ И/ИЛИ  
НЕЖЕЉЕНИХ ЕФЕКТА, ЛЕЧЕЊЕ СЕ ОБУСТАВЉА  
(ПРИВРЕМЕНО ИЛИ ТРАЈНО)

# Антинеопластични лекови

КАКО ПРОЦЕЊУЈЕМО ЕФИКАСНОСТ  
ХЕМИОТЕРАПИЈЕ?

- ЦР(КОМПЛЕТАН ОДГОВОР)-БЕЗ СИМПТОМА, БЕЗ ДЕТЕКТАБИЛНЕ БОЛЕСТИ
- ПР(ПАРЦИЈАЛНИ ОДГОВОР)-СМАЊЕЊЕ ДИЈАМЕТРА ТУМОРА ЗА 50%
- ПД(ПРОГРЕСИЈА БОЛЕСТИ)-ПОРАСТ ДИЈАМЕТРА ТУМОРА ЗА 20%
- СД(СТАБИЛНА БОЛЕСТ)-СИТУАЦИЈА КАДА НИСУ ИСПУЊЕНИ КРИТЕРИЈУМИ НИТИ ЗА ПРОГРЕСИЈУ БОЛЕСТИ, НИТИ ЗА ПРИСУТАН ОДГОВОР НА ЛЕЧЕЊЕ

# АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКОВИ

*RECIST* (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

- **RECIST - Definitions**

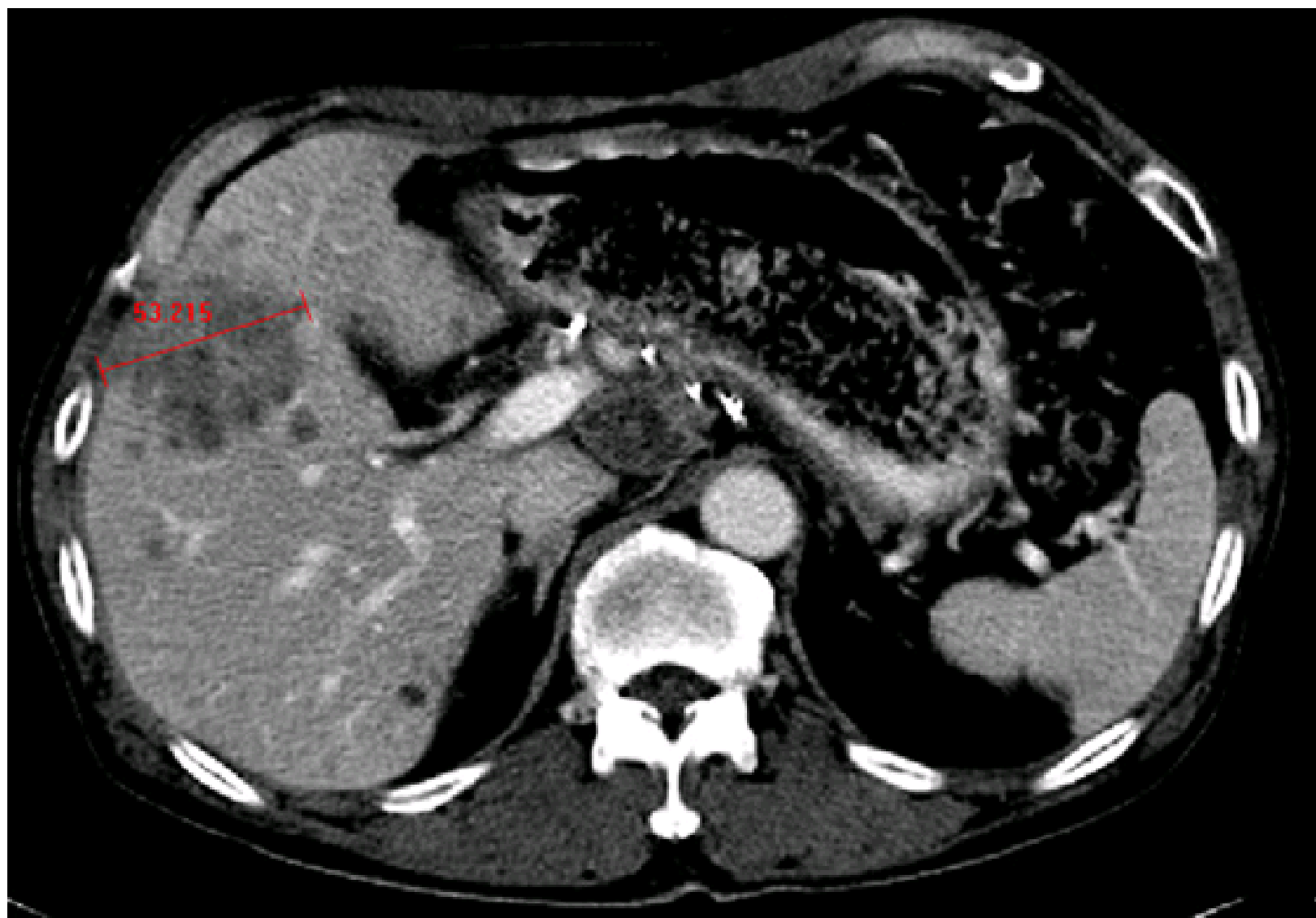
Measurable Lesions

Non-Measurable Lesions

Target Lesions

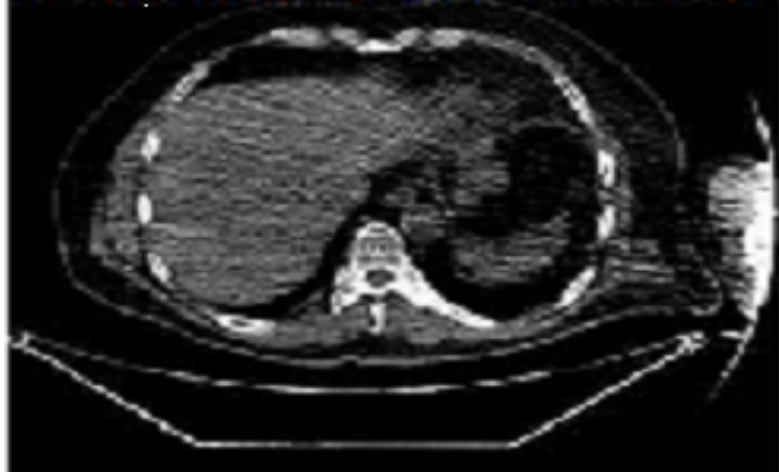
Non-Target Lesions

RECIST is simple. Using RECIST is not.

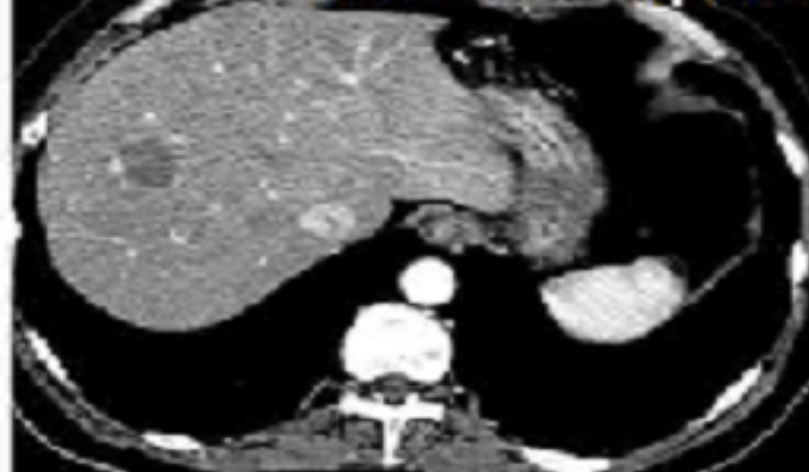


## Importance of Imaging Consistency

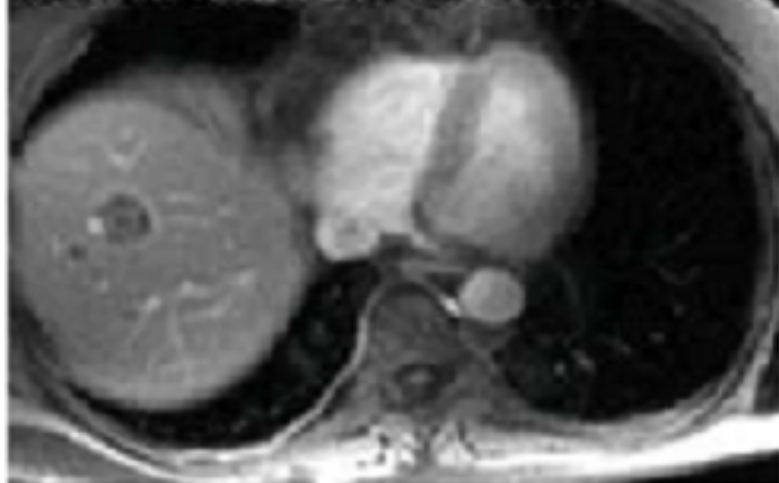
Baseline: PET-CT without i.v. contrast



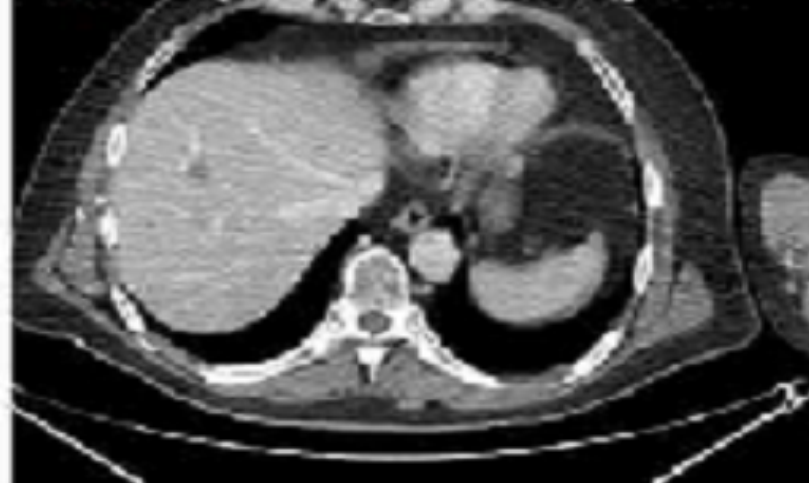
TP1: CT arterial phase



TP2: MRI with i.v. contrast



TP3: PET/CT portal-venous phase



Due to inconsistent imaging quality, modalities and parameters, this patient is likely to be NE = non evaluable.

## Overview: RECIST vs. RECIST 1.1

	RECIST	RECIST 1.1
Measurable Disease at BL	Required, MTLs	When required then MTLs, Pats. with non-measurable disease only are allowed
Minimum Target Lesion Size	$\geq 10$ mm (Spiral CT) $\geq 20$ mm (Conventional CT, MRI)	$\geq 10$ mm (CT + MRI) $\geq 15$ mm Lymph nodes $\geq 20$ mm Chest X-Ray
No. of measurable Lesions, per organ	1-10 5	1-5 2
Measurement	Uni-Dimensional	Uni-Dimensional Lymph nodes = short axis
PD	20 % increase in SLD from Nadir	20 % increase in SOD + min. 5mm increase from Nadir
Confirmation of CR and PR	After at least 28 days	Only required, if response is primary endpoint and not randomized
Non Measurable Assessment	Unequivocal progression	... substantial worsening, ... tumor burden has increased sufficiently
Lymph node Measurements	None	Specific instructions: $\geq 15$ mm, 10-14mm, <10mm
PET	Not available	May be considered to support CT; for PD and confirmation of CR



# Антинеопластични лекови

ХЕМИОПРОТЕКТИВНИ ЛЕКОВИ

УЛОГА ИМ ЈЕ ДА ЗАШТИТЕ ПАЦИЈЕНТА ИЛИ  
МИНИМИЗИРАЈУ ШТЕТНА ДЕЈСТВА  
ХЕМИОТЕРАПИЈЕ

АМИФОСТИН-ИМА УЛОГУ У ЗАШТИТИ БУБРЕГА  
ДЕКСРАЗОКСАН-СМАЊУЈЕ КАРДИОТОКСИЧНО  
ДЕЈСТВО ХЕМИОТЕРАПИЈЕ

МЕСНА-УМАЊУЈЕ ИЛИ ОНЕМОГУЋАВА ИРИТАЦИЈУ  
МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ

# Антинеопластични лекови

## -Дозирање-

ЦИЉ ЛЕЧЕЊА ТУМОРА ЈЕ ДА СЕ  
ИЗАЗОВЕ СМРТ ТУМОРСКИХ  
ЋЕЛИЈА ( ДИРЕКТНИМ ТОКСИЧНИМ  
ДЕЛОВАЊЕМ ИЛИ ПОКРЕТАЊЕМ  
ПРОЦЕСА АПОПТОЗЕ) А ДА СЕ ПРИ  
ТОМЕ НЕ ИЗАЗОВЕ СМРТ ИЛИ  
ОЗБИЉНЕ ПОСЛЕДИЦЕ ПО ЗДРАВЉЕ  
ПАЦИЈЕНТА

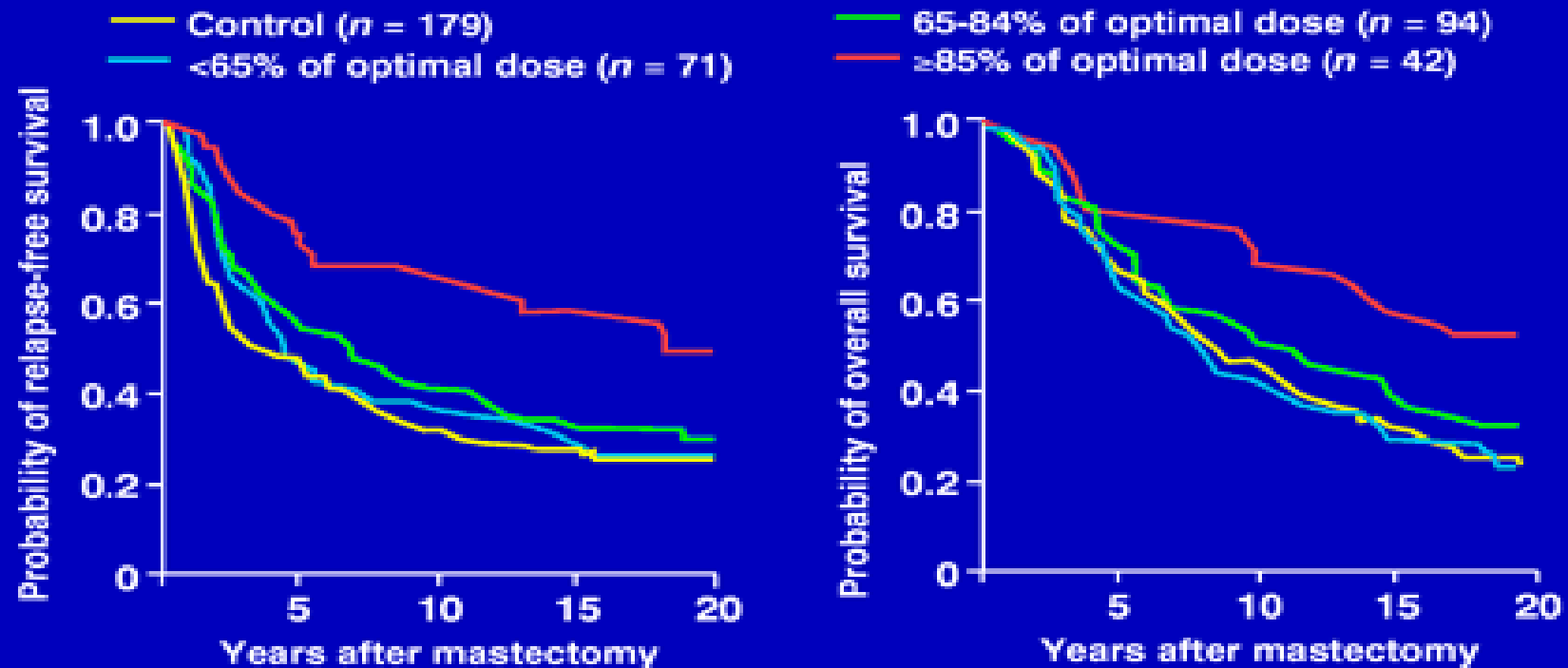
## Антинеопластични лекови

### ОДНОС ДОЗА-ЕФИКАСНОСТ (ОДГОВОР)

- САМО У ЈЕДНОМ ДЕЛУ ОВАЈ ОДНОС ЈЕ ЛИНЕАРАН (ПОВИШАВАЊЕ ДОЗЕ=БОЉИ ЕФЕКАТ ЛЕЧЕЊА)
- СМАЊЕЊЕ ДОЗЕ ЗА 20% У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИМ МОДЕЛИМА СНИЖАВА СТОПУ ИЗЛЕЧЕЊА И ДО 50%, БЕЗ ПРОМЕНЕ СТОПЕ КОМПЛЕТНИХ ОДГОВОРА

# Антинеопластични лекови

## Adjuvant CMF in node-positive breast cancer: suboptimal doses associated with poorer outcome



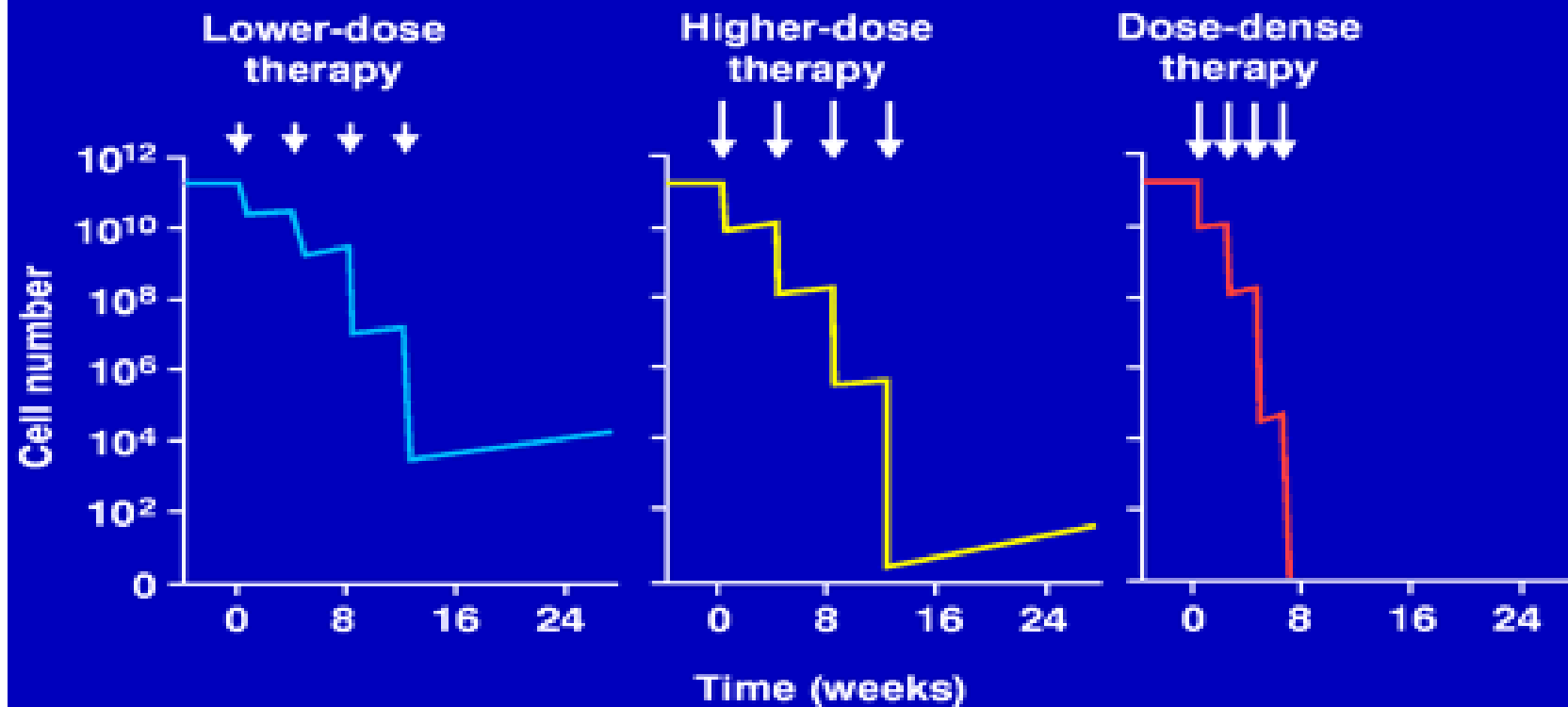
## Антинеопластични лекови

ИНТЕНЗИТЕТ ДОЗЕ ЈЕ КОЛИЧИНА  
ОРДИНИРАНОГ ЛЕКА У ЈЕДИНИЦИ  
ВРЕМЕНА

КАКО ПОВИСИТИ ИНТЕНЗИТЕТ ДОЗЕ  
(ПОСТИЋИ БОЉЕ ЕФЕКТЕ)?

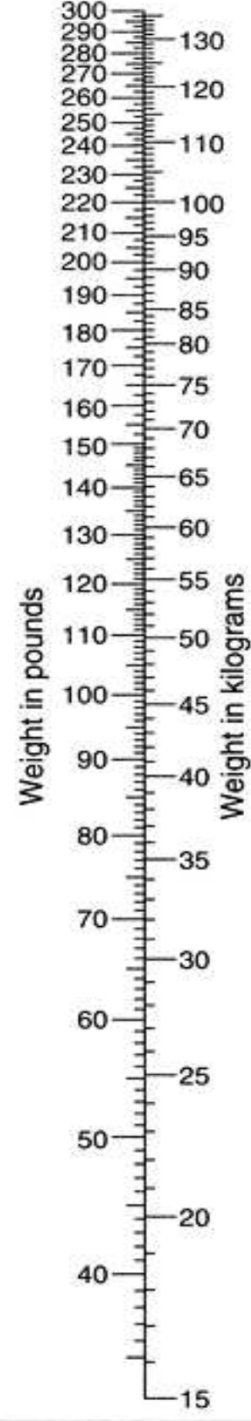
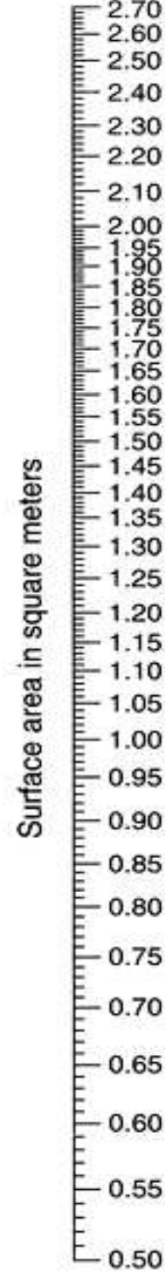
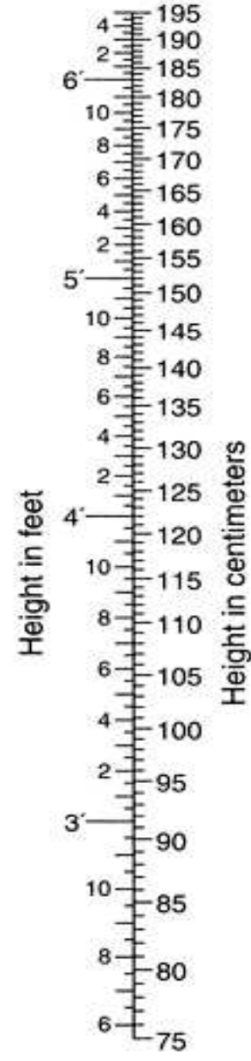
# Антинеопластични лекови

## Effect of chemotherapy dose intensity and density on tumor cell kill and regrowth between cycles



## Антинеопластични лекови

- ПОВИСИТИ ДОЗУ ЛЕКА  
?
- СКРАТИТИ ИНТЕРВАЛ ИЗМЕЂУ ЦИКЛУСА  
ПАКЛИТАКСЕЛ- 175мг/квм/21д  
80мг/квм/7д
- СЕКВЕНЦИЈАЛНА/АЛТЕРИРАЈУЋА  
ПРИМЕНА ВИШЕ ЛЕКОВА  
ФАЦ X 4 > ЦМФ X 8  
ФАЦ>ЦМФ>ФАЦ>ЦМФ  
АЦ-ТАКСАН





# АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКОВИ

- XELODA Dose Calculation According to Body Surface Area
- Dose Level 1250 mg/m<sup>2</sup> Twice a Day

• Surface Area(m <sup>2</sup> )	Total DailyDose* (mg)	Number of Tablets to be Taken at Each Dose (Morning and Evening)	
		150 mg	500 mg
• ≤ 1.25	3000	0	3
• 1.26-1.37	3300	1	3
• 1.38-1.51	3600	2	3
• 1.52-1.65	4000	0	4
• 1.66-1.77	4300	1	4
• 1.78-1.91	4600	2	4
• 1.92-2.05	5000	0	5
• 2.06-2.17	5300	1	5
• ≥ 2.18	5600	2	5

- \*Total Daily Dose divided by 2 to allow equal morning and evening doses

## Антинеопластични лекови

AUC ( Area Under the Curve)-површина испод криве- концентрација лека у крви у јединици времена

Доза карбоплатине= циљни AUC X (ГФР+25)

AUC=4-7

## Антинеопластични лекови

ГФР=КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА(КК)

КК= $уК/сК$  х запремина урина/време

КК=тежина(кг) х (140-године старости)/72 х  $сК$   
 $сК > \text{мг/дл}$

КРЕАТИНИН =  $\text{mg/dL} \times 88.4 = \mu\text{mol/L}$

ЗА ЖЕНСКИ ПОЛ  $\times 0,85$

# Антинеопластични лекови

УСПЕШНА АДМИНИСТРАЦИЈА ХЕМИОТЕРАПИЈЕ  
ЗАВИСИ ОД ВИШЕ ФАКТОРА

- ГОДИНЕ СТАРОСТИ
- ПЕРФОРМАНС СТАТУС
- КОМОРБИДИТЕТ
- БУБРЕЖНА И ФУНКЦИЈА ЈЕТРЕ
- ХЕМАТОЛОШКИ СТАТУС
- ПРОФИЛ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКА
- ИНТЕРАКЦИЈЕ МЕЂУ ЛЕКОВИМА
- РАНИЈЕ ИЛИ ИСТОВРЕМЕНО ЛЕЧЕЊЕ

# Антинеопластични лекови

## ГОДИНЕ СТАРОСТИ

*Dosage in the elderly:* No dose adjustment for the starting dose is required, but patients should be closely monitored and dose modification should be performed as described above. Older patients are more susceptible to the effects of fluoropyrimidine-based therapies with increased grade 3 / 4 adverse effects, especially when used in combination.

# Антинеопластични лекови

## ПЕРФОРМАНС СТАТУС

- НУМЕРИЧКИ ИЗРАЖЕН ОПИС ФИЗИЧКОГ СТАЊА ПАЦИЈЕНТА ( ПС-ПЕРФОРМАНС СТАТУС, КПС-КАРНОФСКИ ПЕРФОРМАНС СТАТУС)
- ПС СЕ ОЗНАЧАВА НУМЕРИЧКИМ ВРЕДОСТИМА ОД 0 ДО 4 (5):

0- БОЛЕСТ ЈЕ АСИМПТОМАТСКА, ПАЦИЈЕНТ ЈЕ НОРМАЛНО АКТИВАН

1- СИМПТОМИ СУ ПРИСУТНИ, ПАЦИЈЕНТ ЈЕ ПОКРЕТАН И СПОСОБАН ЗА СВАКОДНЕВНЕ АКТИВНОСТИ

2- СИМПТОМИ ПРИСУТНИ, ПОТРЕБНА МУ ЈЕ ПОВРЕМЕНА ПОМОЋ, У ПОСТЕЉИ ПРОВОДИ МАЊЕ ОД 50% ВРЕМЕНА

3- СИМПТОМИ ПРИСУТНИ, У ПОСТЕЉИ ПРОВОДИ ВИШЕ ОД 50% ВРЕМЕНА, ПОТРЕБНА МУ ЈЕ СТАЛНА ПОМОЋ

4- ВЕЗАН ЗА ПОСТЕЉУ, ЧЕСТО ЈЕ ПОТРЕБНА ХОСПИТАЛИЗАЦИЈА

5-СМРТ

# Антинеопластични лекови

## ПЕРФОРМАНС СТАТУС

- КПС СЕ ОЗНАЧАВА НУМЕРИЧКИМ ВРЕДОСТИМА ОД 100 ДО 0:

100-БЕЗ СИМПТОМА И ЗНАКОВА БОЛЕСТИ

90-ПРИСУТНИ МАЊИ СИМПТОМИ И ЗНАЦИ БОЛЕСТИ, АЛИ ЈЕ ПАЦИЈЕНТ СПОСОБАН ЗА НОРМАЛАН ЖИВОТ

80- ПРИСУТНИ СИМПТОМИ И ЗНАЦИ БОЛЕСТИ, СПОСОБАН ЗА НОРМАЛАН ЖИВОТ УЗ ДОДАТНИ НАПОР, МОЖЕ ДА ОБАВЉА СЕДЕЋИ ПОСАО

70-НЕСПОСОБАН ДА ВОДИ НОРМАЛАН ЖИВОТ, НИТИ ДА РАДИ, СПОСОБАН ДА СЕ БРИНЕ О СЕБИ

60-БРИНЕ СЕ О СЕБИ, ЗАХТЕВА ПОВРЕМЕНУ ПОМОЋ

50-ЗАХТЕВА ЧЕСТУ ПОМОЋ И МЕДИЦИНСКУ НЕГУ, НЕСПОСОБАН ДА СЕ БРИНЕ О СЕБИ

40-ПОТПУНО НЕСПОСОБАН ДА СЕ БРИНЕ О СЕБИ, ЗАХТЕВА СТАЛНУ ПОМОЋ И МЕДИЦИНСКУ НЕГУ

30-У ТЕШКОМ СТАЊУ, ЗАХТЕВА ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ, НЕ ПРЕТИ НЕПОСРЕДАН СМРТНИ ИСХОД

20-ВРЛО ТЕШКО СТАЊЕ, ЗАХТЕВА ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ И ПОТПОРНИ ТРЕТМАН

10-МОРИБУНДАН, У БРЗОМ ПОГОРШАЊУ КОЈЕ ВОДИ СМРТНОМ ИСХОДУ

0-СМРТ

<b>Description: Karnofsky scale</b>	<b>Karnofsky scale (%)</b>	<b>ECOG scale</b>	<b>Description: ECOG scale</b>
No complaints; No evidence of disease	100	0	Asymptomatic; normal activity
Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease	90	1	{ Symptomatic; ambulatory; able to carry out activities of daily living
Some signs or symptoms of disease with effort	80		
Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work	70	2	{ Symptomatic; in bed less than 50% of the day; occasionally needs nursing care
Requires occasional assis- tance but is able to care for most personal needs	60		
Requires considerable assistance and frequent medical care	50	3	{ Symptomatic; in bed more than 50% of the day; needs nursing care
Disabled; requires special care and assistance	40		
Severely disabled; hospital- ization indicated, although death not imminent	30	4	{ Bedridden; may need hospitalization
Very sick; hospitalization necessary; requires active supportive treatment	20		
Moribund; fatal processes progressing rapidly	10		
Dead	0		Dead

**Note:** ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.



# Антинеопластични лекови

## КОМОРБИДИТЕТ

**Cardiac toxicity** is similar to that reported for other fluorinated pyrimidines and includes ECG changes, angina, infarction, dysrhythmias and cardiac failure. The risk may be increased in patients with prior coronary artery disease.

# Антинеопластични лекови

## БУБРЕЖНА И ФУНКЦИЈА ЈЕТРЕ

*Dosage with renal impairment:* Moderate renal impairment results in an increase in severe toxicity.

<i>Creatinine Clearance (mL/min)</i>	<i>% of starting dose</i>
51 - 80	100 % with close
monitoring	
30 - 50	75 % (use with caution)
<30	CONTRAINDICATED

## АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКОВИ

*Dosage with hepatic impairment:* In patients with mild to moderate hepatic impairment exposure is increased, but no dose adjustment is necessary, although caution should be exercised. Use dose modification table above for increases in bilirubin. The use of capecitabine in patients with severe hepatic impairment has not been studied.

# Антинеопластични лекови

## БУБРЕЖНА И ФУНКЦИЈА ЈЕТРЕ

- КРЕАТИНИН ПОВИШЕН ДО 1,5 ПУТА
- АСТ И АЛТ ПОВИШЕНИ ДО ТРИ ПУТА  
( ДО ПЕТ ПУТА АКО СУ ПРИСУТНЕ  
МЕТАСТАЗЕ У ЈЕТРИ)
- БИЛИРУБИН ПОВИШЕН ДО 2,5 ПУТА

## АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКОВИ

- Dose reduction in hepatic dysfunction

Drug	Mild	Moderate	Severe
• Adriamycin	50	75	Omit
• Daunorubicin	25	50	Omit
• Taxanes	Omit	Omit	Omit
• Vinca alkaloids	50%	Omit	Omit
• Epipodophyllotoxins	50%	Omit	Omit
• Synthetic alkaloid	50%	Omit	Omit
• Methotrexate	0%	25%	Omit
• Cyclophosphamide	0%	5%	Omit
• 5-Fluorouracil	0%	0%	Omit

# АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКОВИ

- Dose reductions in renal dysfunctions based on CrCl (ml/min.)

• Drug	30-60	10-30	<10
• Cisplatin	50%	Omit	Omit
• Carboplatin	20%	30%	30%
• Cyclophosphamide	0%	0%	50%
• Bleomycin	25%	25%	50%
• Methotrexate	50%	Omit	Omit
• Nitrosureas	Omit	Omit	Omit

# Антинеопластични лекови

ХЕМАТОЛОШКИ СТАТУС НЕОПХОДАН ЗА  
ПРИМЕНУ АНТИНЕОПЛАСТИЧНИХ ЛЕКОВА

ЛЕУКОЦИТИ  $> 3000$

ГРАНУЛОЦИТИ  $> 1500$

ТРОМБОЦИТИ  $> 100\ 000$  (90 000)

ХЕМОГЛОБИН  $> 100$  (90)

# Антинеопластични лекови ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- ПРИМЕНА ПОЈЕДИНАЧНИХ ЛЕКОВА  
ИЛИ ВИШЕ ЛЕКОВА У ОДРЕЂЕНИМ  
ДОЗАМА, ОДРЕЂЕНИМ РЕДОСЛЕДОМ,  
ОДРЕЂЕНИМ ПУТЕМ, ТОКОМ  
ОДРЕЂЕНОГ ВРЕМЕНА, У ОДРЕЂЕНИМ  
ВРЕМЕНСКИМ ИНТЕРВАЛИМА, УЗ  
ПРИМЕНУ ПРЕ И ПОСТМЕДИКАЦИЈЕ,  
У ОДРЕЂЕНИМ ИНДИКАЦИЈАМА



## ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- ПРИМЕНА ПОЈЕДИНАЧНИХ ЛЕКОВА  
НАЈЧЕШЋЕ НИЖА ТОКСИЧНОСТ У ОДНОСУ  
НА КОМБИНАЦИЈЕ ЛЕКОВА  
ЈЕДНОСТАВНИЈА ПРИМЕНА  
ВЕЋИ КОМФОР ПАЦИЈЕНТА  
НАЈЧЕШЋЕ НИЖА ЕФИКАСНОСТ У ОДНОСУ  
НА КОМБИНАЦИЈЕ ЛЕКОВА  
БРЖИ РАЗВОЈ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ
- ПРИМЕНА КОМБИНАЦИЈЕ ЛЕКОВА  
ОБРАТНО

# ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

## КОМБИНАЦИЈЕ ЛЕКОВА-ПРИНЦИПИ

- СВАКИ ПОЈЕДИНАЧНИ ЛЕК У КОМБИНАЦИЈИ ТРЕБА ДА ПОСЕДУЈЕ АНТИТУМОРСКУ АКТИВНОСТ
- ЛЕКОВИ У КОМБИНАЦИЈИ ТРЕБА ДА ПОСЕДУЈУ РАЗЛИЧИТЕ МЕХАНИЗМНЕ ДЕЛОВАЊА
- ТРЕБА ДА ИМАЈУ РАЗЛИЧИТЕ ПРОФИЛЕ ТОКСИЧНОСТИ
- МЕХАНИЗАМ РАЗВОЈА РЕЗИСТЕНЦИЈЕ ТРЕБА ДА БУДЕ РАЗЛИЧИТ
- ПОЖЕЉАН ЈЕ СИНЕРГИЗАМ У АНТИТУМОРСКОЈ АКТИВНОСТИ

## ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- Ц(иклофосфамид)М(етотрексат)Ф(луороурацил)
- Индикација-лечење карцинома дојке
- Режим давања и дозе:  
600/40/600мг/квм на 21 дан  
и.в. током 20-60 минута/и.в. болус/и.в. болус
- Пре давања контрола ККС, АСТ/АЛТ/билирубина, креатинина
- Премедикација за умерено/високоеметогене режиме

## ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- Ф(луороурацил)А(дриамицин)Ц(иклофосфамид)
- Индикација-лечење карцинома дојке
- Режим давања и дозе:  
500/50/500мг/квм на 21 дан  
и.в. болус/и.в. болус /и.в. током 20-60 минута
- Пре давања контрола ККС, АСТ/АЛТ/билирубина, креатинина, одређивање ејекционе фракције леве коморе
- Премедикација за умерено/високоеметогене режиме

## ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- А(дриамицин)Ц(иклофосфамид)>Т(аксол)-Херцептин
- Индикација-лечење карцинома дојке
- Режим давања и дозе: А+Ц  
60/600мг/квм на 21 дан четири циклуса  
(и.в. болус /и.в. током 20-60 минута ), затим  
Таксол 175мг/квм на 21 дан ( у и.в. инфузији у  
500мл 0,9% натријум-хлорида током три часа)  
четири циклуса уз Херцептин 8(6)мг/кг  
(у и.в. инфузији у 250мл 0,9% натријум-хлорида  
током 90 /60/30 минута)

## ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- Пре давања контрола ККС,  
АСТ/АЛТ/билирубина, креатинина,  
одређивање ејекционе фракције леве  
коморе
- Премедикација за  
умерено/високоеметогене режиме
- Премедикација код давања таксола

## ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- ЦИСПЛАТИНА-ФЛУОРОУРАЦИЛ
- Индикација-лечење карцинома главе и врата, једњака, желуца итд
- Режим давања и дозе  
25мг/квм, у и.в. инфузији, током 30-60 минута, дани 1-3(4)  
1000(750)мг/квм, у континуираној инфузији, током четири(пет)дана  
Четири до шест циклуса, на 28 дана

## ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- Пре давања контрола ККС,  
АСТ/АЛТ/билирубина, креатинина,
- Премедикација за високоеметогене  
режиме
- Адекватна хидрација



# ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- ФЛУОРОУРАЦИЛ-ЛЕУКОВОРИН
- ИНДИКАЦИЈА-карцином дебелог црева
- Режим давања и дозе

ЛВ 200мг/квм, у и.в. инфузији током 120 минута, затим ФУ 400мг/квм у и.в. болусу, затим ФУ 2400мг/квм у континуираној инфузији током 46 сати

Циклуси се понављају на четрнаест дана до укупно дванаест

- Пре давања контрола ККС, АСТ/АЛТ/билирубина, креатинина,
- Премедикација за нискоеметогене режиме или није потребна

# ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- ФОЛ(фолна киселина-  
леуковорин)Ф(флуороурацил)ОКС(оксалиплатина)
- ИНДИКАЦИЈА-карцином дебелог црева
- Режим давања и дозе

ЛВ 200мг/квм, у и.в. инфузији током 120 минута, уз истовремено давање оксалиплатине 85мг/квм у 5% глюкози, затим ФУ 400мг/квм у и.в. болусу, затим ФУ 2400мг/квм у континуираној инфузији током 46 сати

Циклуси се понављају на четрнаест дана до укупно дванаест

- Пре давања контрола ККС, АСТ/АЛТ/билирубина, креатинина,
- Премедикација за умерено-високоеметогене режиме

# ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- Карбоплатина-Таксол
- ИНДИКАЦИЈА-карцином оваријума, немикроцелуларни карцином плућа, метастатски карцином непознате примарне локализације, карцином дојке, итд.
- Режим давања и дозе

Таксол 175мг/квм, у и.в. инфузији током 180 минута,  
затим карбоплатина 4-7 АУЦ у и.в. инфузији  
петопостотне глукозе током 30 минута

Циклуси се понављају на три недеље

# ХЕМИОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

- Пре давања контрола ККС, АСТ/АЛТ/билирубина, креатинина (клиренса креатинина),
- Премедикација за умерено еметогене режиме
- Премедикација код давања таксола

**Paclitaxel must not be started unless the following drugs have been given:**

- 45 minutes prior to Paclitaxel:

Dexamethasone 20 mg IV in 50 mL NS over 15 minutes

- 30 minutes prior to Paclitaxel:

Diphenhydramine 50 mg IV and Ranitidine 50 mg IV in 50 mL NS over 20 minutes (compatible up to 3 hours when mixed in bag)