MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUŢIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL ONCOLOGIC

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616-006.04-08-039.57+615.277.3(043.2)

MONUL VICTORIA

PARTICULARITĂŢI ALE CHIMIOTERAPIEI UNOR TUMORI MALIGNE ÎN CONDIŢII DE AMBULATOR

321.20 - ONCOLOGIE ŞI RADIOTERAPIE

Autoreferatul tezei de doctor în ştiinţe medicale

CHIŞINĂU, 2017

Teza a fost elaborată în Laboratorul ştiinţific „Diagnostic şi Management”, Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic din R. Moldova.

Conducător ştiinţific: CERNAT Victor, dr.hab.șt.med., profesor cercetător

Consultant ştiinţific: BULAT Iurie, dr.hab.șt.med., profesor cercetător

Referenţi oficiali: MIRON Lucian, dr.șt.med., profesor universitar, Institutul Regional de Oncologie Iaşi, România

EFTODII Victor , dr.hab.șt.med., conferenţiar cercetător, IMSP IOM

Componenţa Consiliului Ştiinţific Specializat D52.321.20-06 - Oncologie şi Radioterapie:

ȚÎBÎRNĂ Gheorghe, **președinte**, dr.hab.șt.med., profesor universitar, academician
MUNTEANU Angela, **secretar științific**, dr.șt.med., conferenţiar cercetător, IMSP IOM
MEREUȚĂ Ion, dr.hab.șt.med., profesor universitar, USMF ”N. Testemițanu”
JOVMIR Vasile, dr.hab.șt.med., profesor cercetător, IMSP IOM
ZABUNOV Alexandr, dr.șt.med., conferenţiar cercetător, IMSP IOM
RUSU Porfirii, dr.hab.șt.med., conferenţiar cercetător, IMSP IOM
BIVOL Angela, dr.șt.med., IMSP Asociaţia Medicală Teritorială Botanica

Susţinerea va avea loc la data de 10 mai 2017, ora 14.00, în şedinţa Consiliului Ştiinţific Specializat D52.321.20-06 din cadrul IMSP Institutului Oncologic din R. Moldova, (MD2025, Chişinău, str. N. Testemițanu 30).

Teza de doctor şi autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Institutului Oncologic din Republica Moldova şi la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).
Autoreferatul a fost expediat la 08 aprilie 2017

Secretar ştiinţific al Consiliului ştiinţific,
doctor în științe medicale **MUNTEANU Angela**

Conducător ştiinţific,
doctor habilitat în medicină,
profesor cercetător **CERNAT Victor**

Consultant ştiinţific,
doctor habilitat în medicină,
profesor cercetător **BULAT Iurie**

Autor **MONUL Victoria**

© Monul Victoria, 2017

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Cancerul constituie o provocare majoră pentru sistemul de sănătate, reprezentând o sursă generătoare de mortalitate şi morbiditate, cu implicaţii majore în domenul medical şi în cel socio-economic. Este tragic faptul că, circa 50% din pacienţii depistaţi cu tumori maligne sunt în stadii avansate, iar în cazul cancerului pulmonar (stadiul IIIb şi IV) această cifră depăşeşte 70% [1, 2]. O metodă de elecţie existentă de tratament pentru această categorie de bolnavi este chimioterapia, care poate fi efectuată atât în condiţii de staţionar, cât şi în condiţii de ambulatoriu.

În acelasi timp, sistemul de sănătate se află sub asediul continuu şi presiunea crescândă a resurselor financiare, traduse prin modestia bugetelor alocate sănătăţii în general şi oncologiei în special. Problema care solicită soluţionarea stringentă, se rezumă la ecuaţia simplă cu trei necunoscute: cum să trătăm calitativ în condiţiile bugetelor de austeritate? În opinia noastră, una dintre soluţiile aflate la indemână, soluţie care răspunde la toate cele trei provocări, adica, asigură accesul la tratament a numarului în continuă creştere a pacienţilor oncologici, respectă standardele de tratament şi calitatea actului medical şi, nu în ultimul rând, conduce la diminuarea costurilor tratamentului, este chimioterapia aplicată în ambulator. În acest sens, subscriem opiniei d-nei profesor Martha Polovich, Directorul Duke Cancer Institute, opiniei conform căreia oncologia nu va reveni la epoca în care apropate toate curele de chimioterapie se efectuau în condiţii de staţionar, deoarece "avantajele administrării chimioterapiei în ambulatoriu, fie la domiciliu sau în Staţionarul de zi, sunt prea evidente prin eficacitatea şi eficienţa lor. În acelaşi timp, administrarea chimioterapiei în cazurile care necesită supravegherea şi monitorizarea pacienţilor continuă pe parcursul a 24 de ore, cazurile în care ingrijirea medicală şi observarea prelungită sunt inerente din partea personalului medical şi starea pacientului solicită - chimioterapia apelează la formula consacrată de tratament în condiţii de stationar" [3]. Îmbinarea acestor două forme de aplicarea a tratamentului chimioterapic în cadrul instituţiei sanitare, forme care se completează reciproc şi nu se află intr-o situaţie concurenţială, de această imbinarea, cum spuneam, sau mai exact în reuşita identificării formulelor de aplicabiliate şi standardizarea lor stă performanţa managementului chimioterapic şi aceasta poate fi şi răspunsul oncologiei la provocările modernităţii. Chimioterapia efectuatăîn condiţii de ambulatoriu este acceptată în tratamentul tuturor localizărilor cancerului. Numărul pacienţiloe care apelează la tratamentul citostatic de ambulatoriu este în creştere (Fig.1) [4].

Descrierea situaţiei în domeniul de cercetare. Pe parcursul ultimilor ani, în Republica Moldova, au fost implementate un şir de reforme în domeniul asistenţei medicale, prioritar fiind orientate spre optimizarea serviciilor medicale şi calitatea lor. Aceasta directivă a fost reflectată

în Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017, aprobată prin Hotărârea Guvernului RM nr. 1471 din 24.12.2007 [5]. Principalele comandamnente ale Strategiei se rezumă la mai multă asistenţă de ambulatoriu şi reducerea continuă a duratei de spitalizare.

În 1995, din iniţiativa lui Fiodor Monul, la acea perioadă Director Medical al Institutului Oncologic R. Moldova, au fost date în exploatare 20 de paturi pentru tratament chimioterapic în cadrul Staţionarului de zi al policlinicii Institutului Oncologic, locuri care funcţionează şi în prezent şi sunt extinse până la 24. Numărul pacienţilor care beneficiază anual de chimioterapia de ambulatoriu în IMSP IO creşte. Pe parcursul anului 2007, când a fost iniţiat studiul dat, în Staţionarul de zi al CCD au beneficiat de tratament chimioterapeutic 587 de pacienţi, indice care în anul 2014 - a fost 4.249 de pacienţi și are un trend de creștere (Fig.1).

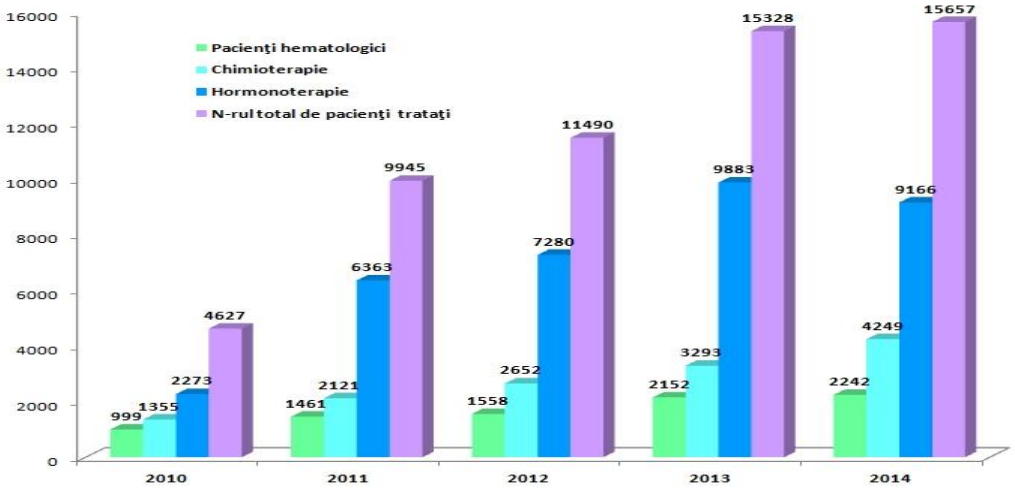

Fig. 1. Dinamica numărului de pacienţi trataţi în condiţii de Staţionar de zi CCD IMSP IO anii 2010-2014 (abs.).

Astăzi, la nivel mondial, circa 80% dintre pacienţii oncologici sunt trataţi ambulatoriu [6], în Republica Moldova acest indice reprezintă o treime din curele de tratament administrate în cadrul Institutului Oncologic.

Analiza bibliografică a literaturii de specialitate, a relevat numărul redus al lucrărilor ştiinţifice care abordează tratamentul specific al cancerului efectuat în condiţii de ambulatoriu, iar cele existente se bazează pe observaţii nesemnificative din punct de vedere cantitativ, fiind resimţită lipsa de analiză amplă. Studiul de faţa este primul de acest gen şi, în acest context, am considerat oportună evaluarea aspectelor legate de tratamentul chimioterapic ambulatoriu pornind de la experienţa Institutului Oncologic din R. Moldova, centrul de referinţă fiind Staţionarul de zi CCD şi secţiile de chimioterapie.

Scopul lucrării: ameliorarea rezultatelor tratamentului citostatic a pacienţilor oncologici efectuat în condiţii de ambulatoriu.

Obiectivele lucrării:

1. Evaluarea a eficienţei schemelor de chimioterapie: Cisplatin + Etopozid şi Cisplatin + Gemcitabin administrate pacienţilor cu forme avansate de cancer bronho-pulmonar non-microcelular în condiţii de ambulatoriu şi staţionar.
2. Analiza comparativă a eficienţei utilizării combinate de citostatice bazate pe antracicline şi taxane la pacientele cu cancer mamar avansat tratate în condiţii de ambulatoriu şi staţionar.
3. Estimarea eficienţei schemelor de tratament medicamentos specific Mayo şi XELOX la pacienţi cu cancer colorectal avansat efectuat în condiţii de ambulatoriu comparativ cu staţionar.
4. Studierea reacţiilor toxice ale chimioterapiei efectuate în condiţii de ambulatoriu şi staţionar.
5. Evaluarea calităţii vieţii pacienţilor supuşi tratamentului chimioterapic în condiţii de ambulatoriu versus staţionar.
6. Cercetarea aspectelor socio-economice ale chimioterapiei efectuate în condiţiile Staţionarului de zi.

Metodologia cercetării ştiinţifice: a fost efectuat un studiu clinic controlat, neexperimental - descriptiv şi analitic al tratamentului chimioterapic administrat pacienţilor cu cu forme avansate de cancer mamar, bronho-pulmonar şi colorectal, trataţi în condiţii de ambulatoriu versus staţionar. Eşantionul reprezentativ a inclus 386 pacienţi cărora le-au fost aplicate 1512 cure de tratament chimioterapic în scop curativ bazate pe standardele de terapie actuale. Toţi pacienţi au fost împărţiţi în două loturi: lotul de studiu - pacienţii trataţi în condiţii de ambulatoriu (Staţionar de zi CCD IMSP IO) şi lotul comparativ - pacienţii trataţi în condiţii de staţionar (Secţiile de chimioterapie Nr.1, Nr.2 şi Nr. 3 ale IMSP IO).

În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile:

- ✓ Eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii, durata remisiunii şi timpul de supravieţuire). Răspunsul la tratament a fost determinat după tipurile de răspuns conform prevederilor OMS [7].
- ✓ Evaluarea toxicităţii regimurilor de tratament studiate a fost efectuată conform clasificării OMS, NIH şi NCI SUA [8].
- ✓ Pentru evaluarea calităţii vieţii pacienţilor a fost aplicată metoda chestionarului şi interviul. Chestionarul CV Rotterdam Symptom Checklist pentru evaluarea calităţii vieţii pacienţilor oncologici este o metoda de cercetare standardizată şi acreditată [9].
- ✓ Analiza costurilor de tratament, s-a efectuat din perspectiva evaluării economice de tipul minimizării costurilor [10,11]. Pentru a evalua şi unele aspecte economice ce ţin

de tratamentul medicamentos a pacienţilor cu patologie oncologică am operat cu indicătorii statistici standard. Am prognozat costul unui caz tratat în secţia Chimioterapie şi Staţionarul de zi pentru anii 2015-2019 prin metoda regresiei liniare.

Noutatea şi originalitatea ştiinţifică: o abordare de pionerat în R.Moldova, în cadrul căreia a fost efectuat un studiu clinic amplu, controlat, neexperimental, descriptiv şi analitic al tratamentului chimioterapic administrat pacienţilor cu cancer avansat, trataţi în condiţii de ambulatoriu versus staţionar. A fost demonstrată eficienţa tratamentului chimioterapeutic administrat în condiţii de ambulatoriu pacienţilor cu cancer pulmonar, mamar şi colorectal avansat cu profil de toxicitate acceptabil. A fost confirmată ipoteza conform căreia, calitatea vieţii pacienţilor şi costurile tratamentului în condiţii de ambulatoriu ating valori mai performante decât în staţionar.

Problema ştiinţifică importantă soluţionată: s-a demonstrat aplicabilitatea eficientă în condiţii de ambulatoriu a schemelor de chimioterapie administrate în condiţii de staţionar cu indicători identici la capitolele profil de toxicitate şi eficacitate clinică şi valori superioare a indicatorilor calitatea vieţii şi eficienţa economică.

Semnificaţia teoretică şi valoarea aplicativă a lucrării: studiul a condus la implementarea schemelor moderne de tratament chimioterapic în cadrul asistenţei medicale de ambulatoriu al IMSP IO. Au fost elaborate Grila de Selecţie a pacienţilor pentru tratamentul chimioterapic ambulatoriu şi Ghidul Pacientului Oncologic - ambele în scopul creşterii calităţii actului medical printr-un control riguros al simptomelor şi ameliorarea calităţii vieţii pacienţilor.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: analiza rezultatelor obţinute în studiul dat au stat la baza implementării schemelor moderne de tratament chimioterapic în Staţionarul de zi și creștera rolului tratamentului chimioterapic ambulator în IMSP IO.

Rezultatele obţinute au fost aprobate la 5 Congrese Naţionale şi Internaţionale, la Conferinţa Ştiinţifico-practică a Oncologilor în 2011, 2012, la Societatea Ştiinţifico-practică a Oncologilor din R. Moldova în anul 2012, 2014. Rezultatele cercetării sunt reflectate în „GHID-ul pacientului oncologic supus tratamentului chimioterapic”.

Publicaţii la tema tezei: Rezultatele obținute sunt publicate în 13 lucrări ştiintifice, dintre care 12 articole - 7 articole în reviste nationale, un articol în culegeri nationale, 4 lucrări în reviste internaționale şi o lucrăre metodico-didactică.

Structura tezei: Teza este expusă în limba română, cu titlul de manuscris, pe 111 pagini, tehnoredactată la calculator şi include rezumate în limbile română, rusă şi engleză, introducere, 4 capitole, concluzii generale şi recomandări practice. Materialul ilustrativ include 43 de tabele, 31 de figuri, 8 anexe, iar bibliografia citează 210 surse bibliografice.

Cuvintele-cheie: tratamentul chimioterapic ambulatoriu, cancer metastatic mamar, pulmonar şi colorectal, răspunsul la tratament, toxicitate, calitatea vieţii, analiza economică.

CONŢINUTUL TEZEI

A fost efectuat un studiu clinic controlat, neexperimental - descriptiv şi analitic al tratamentului chimioterapic administrat pacienţilor cu cancer avansat, trataţi în condiţii de ambulatoriu versus staţionar.

Studiul a fost realizat pe un eşantion de 386 de pacienţi cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, cancer al glandei mamare metastatic şi cancer metastatic al colonului, având drept baza incidenţa şi structura morbidităţii în Republica Moldova, trataţi în condiţii de ambulatoriu (196) şi staţionar (190), cărora le-au fost aplicate 1512 cure de tratament chimioterapic cu scop curativ în perioada 2007 - 2014.

Criteriile generale de includere a pacienţilor în studiu au fost:

1. Diagnosticul de cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, histologic sau citologic confirmat la pacienţi chimioterapic naivi.
2. Diagnosticul de cancer metastatic al glandei mamare, confirmat morfologic.
3. Diagnosticul de cancer metastatic al colonului, confirmat morfologic.
4. Prezenţa metastazelor cu dimensiuni măsurabile pe scanări tomografice, imagistica prin rezonanţă magnetică, ecografie, radiologie, scintigrafie sau examene fizice.
5. Indice de performanţă ECOG 0-2.
6. Durata probabilă de viaţă nu mai puţin de 3 luni.
7. Funcţia adecvată a măduvei osoase - numărul leucocitelor în sângele periferic nu mai mic de 3,5 x $l0^9$/l, al trombocitelor nu mai mic de 150 x $l0^9$/l, Hb > 90 g/1.
8. Funcţia renală adecvată (creatininemie < 115 mcmol/1, urea < 8,3 mmol/1).
9. Funcţiea hepatică compensată (bilirubinemia totală < 1,5 x limita superioară a normei, ALT, AST < 2,5 x limita superioară a normei, în caz de metastaze hepatice se permitea că ALT, AST să prezinte valori < 5 x limita superioară a normei).
10. Lipsa maladiilor concomitente decompensate.
11. Acord informat al pacientului pentru tratament specific.

Criteriile generale de excludere din studiu:

1. Insuficienţă cardio - vasculară gradul III - IV.
2. Insuficienţă renală.
3. Insuficienţă hepatică gradul III - IV.
4. Insuficienţă pulmonară decompensată.

5. Metastaze simptomatice ale SNC.
6. Preexistentă devierilor motorii sau senzoriale în anamneză.
7. Hipercalciemie simptomatică.

Pacienţii au fost structuraţi în funcţie de centrul de tratament (Staţionar de zi CCD sau secţiile de Chimioterapie în staţionarul IMSP IO) şi au fost divizaţi în trei subgrupuri:

A. Primul subgrup a inclus 132 pacienţi cu diagnosticul de cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (stadiul IIIb şi IV), care au fost divizaţi în două loturi comparative: I lot - pacienţii trataţi ambulatoriu (69 pacienţi) şi lot II - pacienţii trataţi în condiţii de staţionar (63 de pacienţi), cărora li s-a aplicat tratamentul PChT cu scop curativ, conform schemei EP (Etopozid şi Cisplatin) şi GP (Gemcitabin şi Cisplatin) - a câte 66 de persoane.

Pacienţii au administrat citostaticele în următoarele regimuri:

EP: Cisplatin 75 mg/m^2 - 1 zi
Etopozid 120 mg/m^2 - 1, 3, 5 zi

GP: Cisplatin 75 mg/m^2 - 1 zi
Gemcitabin 1000 mg/m^2 - 1, 8 zi

Ciclurile s-au repetat la ziua 22-29.

B. Al II-lea subgrup a inclus 127 de paciente cu diagnosticul de cancer metastatic al glandei mamare, depistat în stadiul IV sau la dezvoltarea metastazelor după tratament radical, care au fost divizate în două loturi comparative: I lot - pacientele tratate în condiţii de ambulatoriu (63 de paciente) şi al II lot - pacientele tratate în condiţii de staţionar (64 de paciente), cărora li s-a aplicat tratamentul PChT cu scop curativ, după program cu includerea antraciclinelor (CAF_2, AC, FAC, FEC, EC) - 62 de paciente şi cu Paclitaxel în monoterapie - 65 de paciente.

AC: Doxorubicin 60 mg/m^2 - 1 zi
Ciclofosfamid 600 mg/m^2 - 1 zi

EC: Epirubicin 75-90 mg/m^2 - 1 zi
Ciclofosfamid 600 mg/m^2 -1 zi

CAF_2: Ciclofosfamid 600 mg/m^2 - 1, 8 zi
Doxorubicin 30 mg/m^2 - 1, 8 zi
Fluorouracil 500 mg/m^2 - 1, 8 zi

FAC: Fluorouracil 600 mg/m^2 - 1 zi
Doxorubicin 60 mg/m^2 - 1 zi
Ciclofosfamid 600 mg/m^2 - 1 zi

FEC: Fluorouracil 600 mg/m^2 - 1 zi
Epirubicin 75-90 mg/m^2 - 1 zi
Ciclofosfamid 600 mg/m^2 - 1 zi

Paclitaxel 175 mg/m^2 - 1 zi

Ciclurile s-au repetat la ziua 22-29.

C. Al III-lea subgrup a inclus 127 de pacienţi cu diagnosticul de cancer colorectal metastatic, care au fost divizaţi în două loturi comparative: I lot - pacienţii trataţi în condiţii de ambulatoriu (64 de pacienţi) şi al II lot - pacienţii trataţi în condiţii de staţionar (63 de pacienţi), care au administrat chimioterapia combinată cu scop curativ după protocolul Mayo - 64 de pacienţi şi XELOX - 63 de pacienţi.

Mayo: Leucovorin 20 mg/m^2 - 1-5 zi
5-Fluorouracil 425 mg/m^2 - 1-5 zi
Următorul ciclu: ziua 22-29.

XELOX: Oxaliplatin 130 mg/m^2 - 1 zi
Capecitabin 2000 mg/m^2 - 14 zile
Următorul ciclu: ziua 22.

Pacienţii au fost structuraţi în funcţie de sex, vârsta, status de performanţă, structura histologică, gradul de extindere a procesului, intensitatea tratamentului efectuat şi a schemelor de tratament chimioterapic aplicate. Toţi factorii au fost uniform distribuiţi între cele două grupuri comparate.

În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii, durata remisiunii şi timpul de supravieţuire), toxicitatea, costurile tratamentului şi calitatea vieţii pacienţilor trataţi în condiţii de ambulatoriu şi staţionar.

Metodologia evaluării eficacităţii şi toxicităţii

Evaluarea, până la iniţierea tratamentului chimioterapeutic, a inclus: anamnesticul maladiei, examenul fizic (vizual, palpare, percuţie, auscultaţie), analizele complete de sânge şi urină, profilul biochimic al serului sanguin, ECG, examenul radiologic al cutiei toracice sau CT/RMN, examenul ecografic al cavităţii abdominale şi bazinului mic sau CT/RMN, scintigrafia sistemului osos, marcherii tumorali, după caz investigaţii endoscopice (colonoscopia sau rectoromanoscopia), EcoCG şi CT sau RMN encefalului.

Evaluarea statusului de performanţă a fost efectuată prin scorul ECOG [12].

Răspunsul la tratament a fost determinat după tipurile de răspuns conform prevederilor OMS, care s-au bazat pe parametrii bidimensionali ale tumorii măsurabile:

- Remisiune completă
- Remisiune parţială
- Boală staţionară
- Boală progresivă
- Rata de răspuns
- Durata remisiunii
- Timpul până la progresie
- Timpul de supravieţuire [13].

Estimarea toxicităţii regimurilor de tratament studiate a fost efectuată conform clasificării OMS, Criteriilor de toxicitate ale National Institutes of Health şi National Canser Institute SUA (*versiunea 2*) gradele 0-IV [8].

Aspecte tactice ale tratamentului medical

Pacienţilor, incluşi în studiul iniţial, le-au fost administrate cel puţin 2 cicluri de tratament chimioterapic curativ cu evaluarea răspunsului tumoral. În caz de control al procesului, confirmat subiectiv şi obiectiv (remisiune completă, remisiune parţială sau stabilizare), tratamentul a fost continuat cu aplicarea aceluiaşi regim până la 4-8 cicluri.

Tratamentul a fost revizuit în caz de apariţie a simptomelor evidente de avansare a maladiei sau dacă toxicitatea, în urma aplicării regimului de tratament, a fost considerată a fi inacceptabilă. În cazul înregistrării simptomelor de toxicitate insuportabilă s-a recurs la

optimizarea tratamentului de suport şi/sau corecţia dozelor preparatelor aplicate conform principiilor contemporane acceptate. Pacienţii care au necesitat o amânare a tratamentului pentru o perioada mai mare de cinci săptămâni au fost retraşi din studiu.

Principiile evaluării calităţii vieţii

Modelul de chestionar aplicat a fost Rotterdam Symptom Checklist pentru evaluarea calităţii vieţii pacienţilor oncologici (autor principal Johanna de Haess, 1990) și este o metoda de cercetare standardizată şi acreditată [9].

Rotterdam Symptom Checklist cuprinde 39 de itemi şi 3 subscale principale:

- ✓ Scala suferinţei fizice produse de cancer - 22 de itemi.
- ✓ Scala suferinţei psihice generată de cancer - 8 itemi.
- ✓ Scala activităţilor zilnice/cotidiene - 8 itemi.
- ✓ Evaluarea generală a stării de sănătate se face pe o scală de la 1 (foarte proastă) la 7 (excelentă).

Chestionarul a fost aplicat prin completare individuală de fiecare respondent, cu asistenţă tehnică minimă din partea personalului medical şi a durat, în medie, 8 - 15 minute. Pentru obiectivitatea datelor am respectat un set de condiţii care ţin de alegerea perioadei de timp şi a locaţiei pentru completarea anchetei, asigurând, totodată, un grad sporit de confort al respondenţilor. Pentru creşterea gradului de obiectivitate a răspunsurilor chestionarul a respectat anonimatul respondentului, instrucţiunile de completare au fost concepute de aşa manieră, încât respondentul să înţeleagă sensul lucrării, am subliniat în mod special, că la întrebările chestionarului nu există răspunsuri corecte sau incorecte şi în discuţia preliminară, am subliniat importanţa şi valoarea părerilor personale pentru acurateţea cercetării ştiinţifice.

În contextul temei noastre ne-am propus abordarea **aspectelor economice** din perspectiva evaluării economice de tipul minimizării costurilor [14, 15, 16]. Pentru a evalua şi unele aspecte economice ce ţin de tratamentul medicamentos a pacienţilor cu patologie oncologică, atât în condiţii de staţionar, cât şi în condiţii ambulatorii şi a compara rezultatele obţinute, am operat cu indicatorii statistici standard: zile-pat, costul unei zile-pat, durata medie de spitalizare a unui caz tratat, costul unui caz tratat, care permit şi estimarea efortului financiar.

REZULTATELE STUDIULUI

1.1. Rezultatele tratamentului chimioterapic al pacienţilor cu cancere pulmonare non-microcelulare avansate

În lotul pacienţilor cu cancere pulmonare non-microcelulare avansate trataţi în condiţii de ambulator rata răspunsului obiectiv a fost de 36,2±5,79% (25 din 69 pacienţi) şi în lotul de

staţionar - 28,6±5,69% (18 din 63 pacienţi). Nu există diferenţă statistic semnificativă în cazul comparaţiei eficacităţii nemijlocite a tratamentului chimioterapic administrat pacienţilor cu CBPNMC avansate în funcţie de condiţiile de aplicare a tratamentului - ambulatoriu sau staţionar (p>0,05).

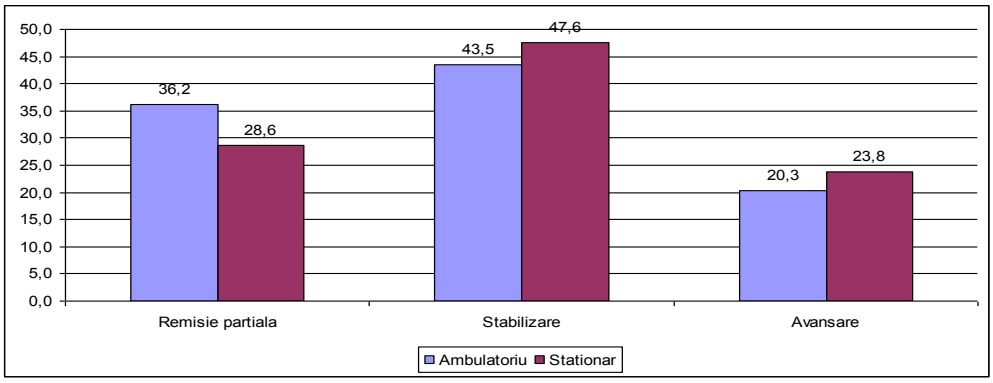

Fig. 1.1. Ratele variantelor de răspuns la tratament la pacienţii cu CBPNMC avansat incluşi în studiu în funcţie de condiţiile aplicării tratamentului (%).

Durata remisiunii la pacienţii trataţi în condiţii de ambulator a fost de 6,4±0,45 luni, comparativ cu 6,0±0,51 luni pentru pacienţii trataţi în condiţii de staţionar. Nu există diferenţe statistic semnificative a acestei variabile (Wilcoxon=0,625; gl=1, p>0,05).

Analizând timpul până la progresia bolii pacienţilor cu CBPNMC avansat la fel s-a demonstrat lipsa diferenţei statistic semnificative între loturile comparate: ambulatoriu - 6,6±0,65 luni şi staţionar - 7,1±1,05 luni (Wilcoxon=0,040; gl=1, p>0,05).

Comparând durata vieţii pacienţilor în funcţie de condiţiile în care li s-a aplicat tratamentul chimioterapic, nu s-au constatat diferenţe statistic semnificative - durata supravieţuirii la pacienţii trataţi în condiţii de ambulator a fost de 9,8±1,68 luni, comparativ cu 10,0±1,61 luni pentru pacienţii trataţi în condiţii de staţionar (Log Rank = 0,460; gl=1, p>0,05).

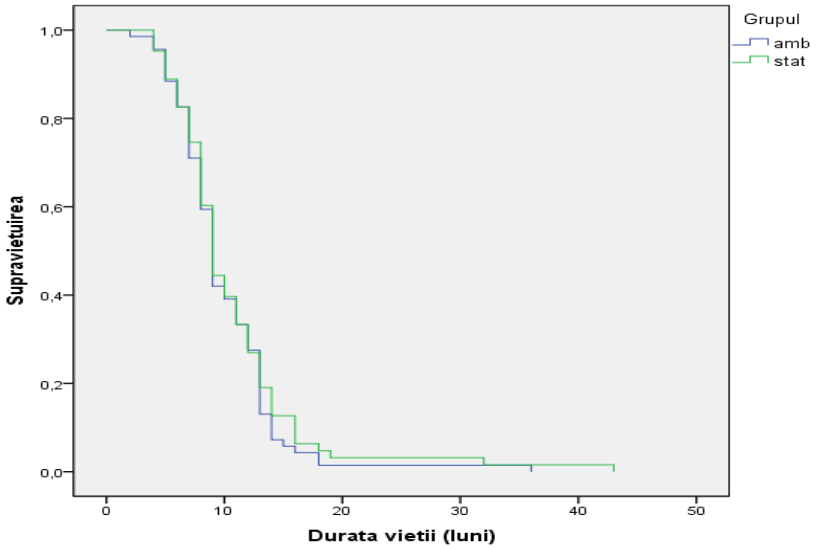

Fig. 1. 2. Curbele de supravieţuire Kaplan-Meier ale pacienţilor cu CBPNMC avansat în funcţie de condiţiile de tratament în lotul general.

1.2. Rezultatele tratamentului chimioterapic al pacientelor cu cancer metastatic al glandei mamare

Rata de răspuns obiectiv în lotul pacientelor cu cancer metastatic al glandei mamare tratate ambulatoriu a fost de 52,3±6,97% (33 din 63 de paciente) şi în lotul din staţionar - 57,2±7,46% (37 din 64 paciente). Diferenţă statistic semnificativă între loturi nu se atestă (p>0,05).

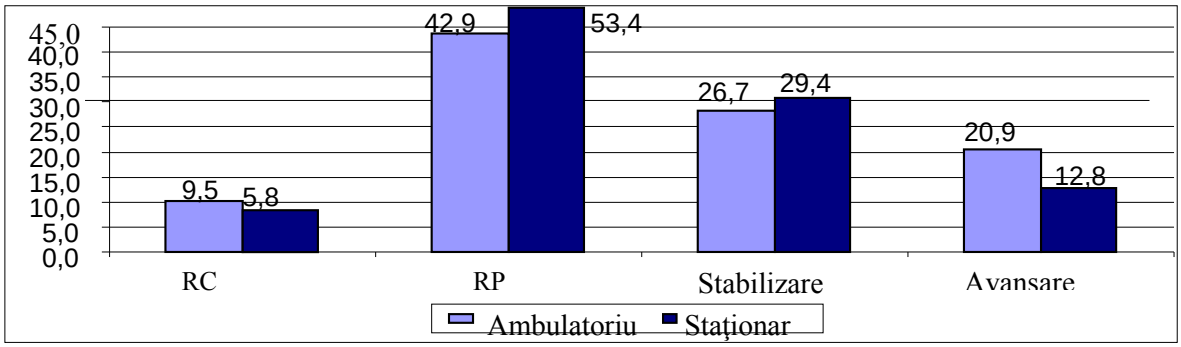

Fig. 2.1. Ratele variantelor de răspuns la tratament la pacietelor cu CMM incluşi în studiu în funcţie de condiţiile aplicării tratamentului (%).

Condiţiile în care a fost aplicat tratamentul: ambulatoriu (13,3±1,70 luni) sau staţionar (14,3±1,61 luni), nu au influenţat durata remisiunii pacientelor cu cancer mamar avansat (p>0,05). Nu sunt diferenţe statistic semnificative a timpului până la progresia bolii între loturile comparate: ambulatoriu - 18,2±3,51 luni şi staţionar - 14,8±2,01 luni (p>0,05). Durata vieţii pacientelor cu cancer mamar metastatic, incluse în studiul de fată, în lotul ambulatoriu a fost de 21,0±2,11 luni şi în lotul de staţionar - 25,4±1,97 luni, fără diferenţe statistic semnificative (Log-Rank=0,613, gl=1, p>0,05).

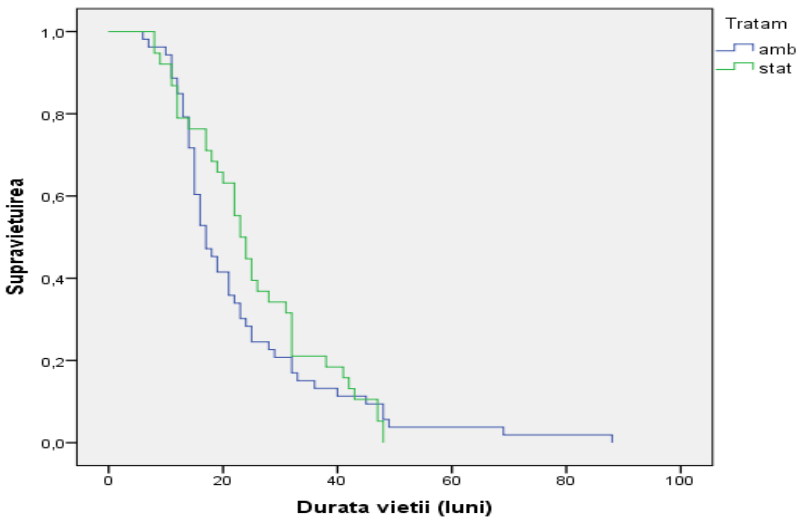

Fig. 2.2. Curbele de supravieţuire Kaplan-Meier ale pacientelor cu cancer mamar metastatic în funcţie de condiţiile de tratament în lotul general.

1.3. Rezultatele tratamentului chimioterapic al pacienţilor cu cancer colorectal metastatic

Rata de răspuns obiectiv în lotul pacienţilor cu cancer colorectal metastatic de ambulatoriu a fost de 29,6±5,39% (19 din 64 de pacienţi) şi în lotul din staţionar - 27,5±5,18% (17 din 63 pacienţi). Nu se atestă diferenţă statistic semnificativă între loturile comparate ($p<0,05$).

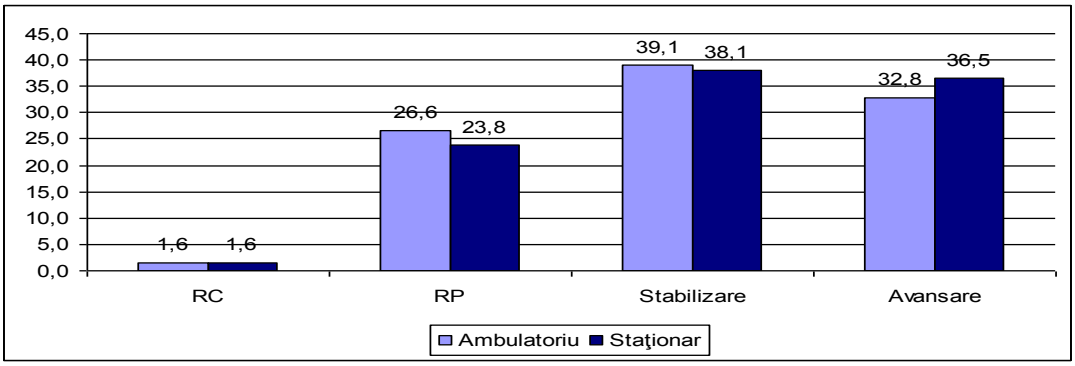

Fig. 3.1. Ratele variantelor de răspuns la tratament la pacieţilor cu CCRM incluşi în studiu în funcţie de condiţiile aplicării tratamentului (%).

În ambele loturi comparate durata remisiunilor obţinute este egală cu 5,9 luni: în lotul de ambulator - 5,9±0,43 luni şi în lotul de staţionar - 5,9±0,46 luni (Wilcoxon=2,361; gl=1; $p>0,05$). Perioada până la progresia bolii la pacienţii cu CCRM este în lotul ambulatoriu - 6,1±0,81 luni şi în lotul de staţionar - 6,0±0,84 luni, fără a se înregistra diferenţă statistic semnificativă (Wilcoxon=2,361; gl=1; $p>0,05$). Durata de supravieţuire este următoare: în lotul ambulatoriu - 14,1±1,68 luni şi de staţionar - 14,0±1,96 luni, diferenţă statistic semnificativă nu se atestă (Log-Rank = 1,199; gl=1; $p>0,05$).

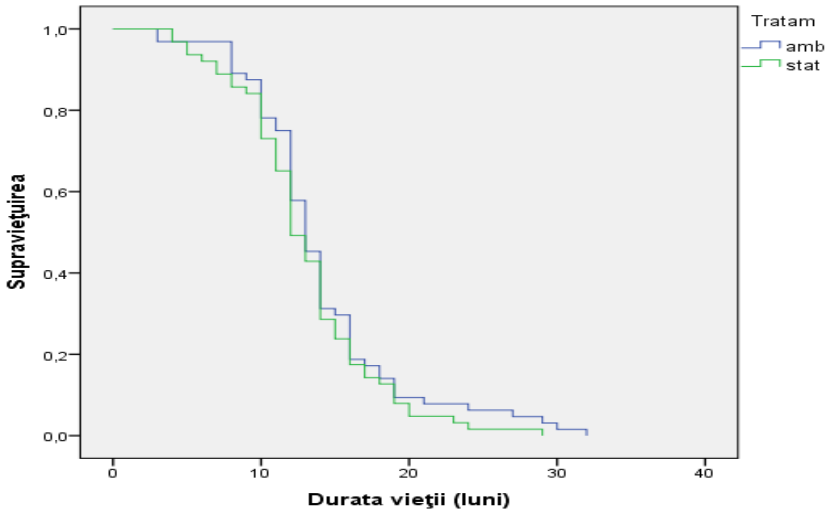

Fig. 3.2. Curbele de supravieţuire Kaplan-Meier ale pacienţilor cu cancer colorectal metastatic în funcţie de condiţiile de tratament în lotul general.

1.4. Evaluarea reacţiilor toxice la pacienţii supuşi tratamentului chimioterapic efectuat în condiţii de ambulatoriu şi staţionar

S-a constatat, că la pacienţii cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, în cadrul curei de tratament citostatic Etopozid cu Cisplatin, principalele efecte toxice (hematologice şi non-hematologice) înregistrate au fost următoarele: starea de greaţă, inapetenţa, leucopenia, anemia, alopecia şi slăbiciunea (Tab.4.1). Este important să menţionăm, că la pacienţii trataţi în condiţii de staţionar, starea de vomă a fost mai frecventă ($p<0,001$) decât în cazul pacienţilor trataţi în ambulator şi numai la pacienţii trataţi în staţionar au fost înregistrate cazurile de insomnie şi hipertensiune arterială ca reacţii adverse la tratament ($p<0,01$), cauzate de schimbarea condiţiilor de mediu şi prezenţa pacienţilor cu stări şi simptome mai grave, factori care acţionează psihologic deprimant.

Tabelul 4. 1. Prezenţa semnelor de toxicitate la pacienţii cu CBPNMC avansat trataţi după programul EP în funcţie de condiţiile de tratament.

	Ambulatoriu n=131		Staţionar n=122		**P**
	Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	
Greţuri	123	93,9±2,82	117	95,9±1,79	p>0,05
Slăbiciune	121	92,4±2,32	100	82,0±3,48	p<0,05
Alopecie	116	88,4±3,63	110	90,0±3,48	p>0,05
Leucopenie	38	29,0±4,21	30	24,6±3,90	p>0,05
Anemie	34	26,0±3,83	25	20,5±3,65	p>0,05
Inapetenţă	17	13,0±2,94	10	8,2±2,48	p>0,05
Vomă	7	5,3±1,96	20	16,4±3,35	**p<0,01**
Hipertensiune	0	0,0±0,00	10	8,2±2,48	**p<0,01**
Insomnie	0	0,0±0,00	10	8,2±2,48	**p<0,01**

La pacienţii cu CBPNMC avansat cărora li s-a aplicat schema de tratament Gemcitabin+Cisplatin au ieşit în evidenţă următoarele efecte secundare: greţurile - 224 (98,2±0,87%) cazuri şi starea de slăbiciune - 214 (93,9±1,59%) cazuri, leucopenia -71 (31,1±3,07%), anemia - 54 (23,7±2,82%), voma - 47 (20,6±2,68%), cefaleea - 37 (16,2±2,44%), durerile - 34 (14,9±2,36%), trombocitopenia - 28 (12,3±2,17%) şi dereglări ale funcţiei renale - 19 (8,3±1,83%) cazuri. Diferenţe statistic semnificative cu privire la manifestările toxice între loturile comparate în funcţie de condiţiile de tratament nu sau atestat ($p>0,05$), profilul de toxicitate în ambele loturi comparate a fost asemănător.

Toxicitatea curelor de tratament chimioterapic cu includerea antraciclinelor, administrate pacientelor cu cancer mamar metastatic, s-a manifestat mai pronunţat prin greţuri, stare de slăbiciune, alopecie, leucopenie şi inapetenţă, anemie, depresie (Tab.4.2). Este important de

menţionat, că voma, la pacientele tratate în condiţiile de staţiona, a fost mai frecventă (p<0,01). În opinia noastră cauzele acestei diferenţe sunt schimbarea condiţiilor de mediu şi prezenţa altor bolnavi cu stări şi simptome mai grave însoţite de voma, variabile cu acţiune psihologică negativă care provoacă dereglări psiho-somatice şi agravează suportabilitatea tratamentului.

Tabelul 4. 2. Simptomele de toxicitate la pacientele cu cancer mamar metastatic tratate după programe cu includerea antraciclinelor în funcţie de condiţiile de tratament.

	Ambulatoriu n=163		Staţionar n=162		P
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Greţuri	156	95,7±1,59	151	93,2±1,98	p>0,05
Slăbiciune	132	81,0±3,07	124	76,5±3,33	p>0,05
Alopecie	123	75,6±3,40	112	69,2±2,97	p>0,05
Leucopenie	41	25,2±3,40	39	24,1±3,36	p>0,05
Inapetenţă	32	19,6±3,11	48	29,6±3,59	p<0,05
Anemie	17	10,4±2,39	18	11,1±2,47	p>0,05
Depresie	9	5,5±1,79	22	13,6±2,69	p<0,05
Vomă	4	2,5±1,21	19	11,7±2,53	p<**0,01**

La pacientele cu CMM, tratate cu Paclitaxel, cea mai pronunţată manifestare toxică a fost slăbiciunea, înregistrată în 156 (68,1±3,08%) de cazuri. Alte efecte toxice înregistrate au fost leucopenia, anemia, alopecia, depresia, neuropatia periferică, osalgiile, hiperemia tegumentelor şi insomnia, fără diferenţe semnificative din punct de vedere statistic (p>0,05). Greţurile la pacientele tratate în condiţiile de staţionar a fost mai frecventă (Tab. 4.3), cu o diferenţă statistic semnificativă (p<0,001).

Tabelul 4.3. Prezenţa semnelor de toxicitate la pacientele cu cancer mamar metastatic tratate cu Paclitaxel în funcţie de condiţiile de tratament.

	Ambulatoriu n=113		Staţionar n=116		P
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Slăbiciune	81	71,7±4,24	75	64,7±4,44	p>0,05
Greţuri	69	61,0±3,00	104	89,7±2,83	p<**0,001**
Leucopenie	68	59,7±3,44	70	60,3±4,54	p>0,05
Anemie	57	50,5±3,36	64	55,2±4,62	p>0,05
Alopecie	19	16,8±3,52	17	14,7±3,28	p>0,05
Neuropatie periferică	13	11,5±3,00	8	6,9±2,06	p<0,05
Osalgii	10	8,8±2,67	23	19,8±3,70	p<0,05
Hiperemia tegumentelor	9	8,0±2,55	6	5,2±2,06	p>0,05
Insomnie	4	3,5±1,74	6	5,2±2,06	p>0,05

La pacienţii cu cancer colorectal metastatic, trataţi conform schemei Mayo, s-au constatat multiple manifestări toxice, cele mai frecvente fiind starea de slăbiciune şi greţurile. La această

grupă de pacienţii frecventă manifestare toxică a fost diareea - 54 (21,3±3,56%) de cazuri (Tab. 4.4). La pacienţii trataţi în condiţii de ambulatoriu, greţurile au fost mai puţin pronunţate (p<0,001), iar inapetenţa s-a înregistrat rar decât la pacienţii din staţionar (p<0,001).

Tabelul 4.4. Manifestările toxice ale tratamentului cancerului colorectal metastatic conform schemei Mayo în funcţie de condiţiile de tratament.

	Ambulatoriu n=256		Staţionar n=248		P
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Slăbiciune	220	85,9±2,17	223	89,9±3,03	p>0,05
Greţuri	185	72,3±2,80	240	97,0±1,72	p<**0,001**
Inapetenţă	40	15,6±2,27	173	69,7±4,62	p<**0,001**
Diaree	26	10,2±1,64	28	11,1±3,16	p>0,05
Leucopenie	18	7,0±1,60	18	7,1±2,58	p>0,05
Depresie	13	5,1±1,37	16	6,4±2,40	p>0,05
Stomatita	12	4,7±1,32	10	4,1±3,03	p>0,05

Manifestările toxice de bază ale ciclurilor de tratament cu Oxaliplatin cu Xeloda utilizate în tratamentul CCRM au fost: greţuri - 235 (90,4±1,83%) cazuri, slăbiciune - 223 (85,8±2,17%), inapetenţa - 73 (28,1±2,79%), neuropatia periferică - 52 (20,0±2,48%), voma - 42 (16,2±2,28%) şi anemia - 28 (10,8±1,92%) cazuri. Analiza comparativă a efectelor secundare administrării tratamentului în condiţii de ambulatoriu şi staţionar la pacienţii cu cancer metastatic colorectal trataţi prin intermediul schemei XELOX a relevat, că profilul de toxicitate a fost asemănător, fără diferenţe statistic semnificative.

1.5. Evaluarea calităţii vieţii la pacienţii supuşi tratamentului chimioterapic în condiţii de ambulatoriu şi staţionar

În mod tradiţional, rezultatele tratamentului chimioterapic sunt evaluate pe baza unor criterii biomedicale, printre cele mai importante considerându-se răspunsul la tratament, toxicitatea şi perioada de supravieţuire. Aceste criterii devin şi mai importante atunci când sunt abordate din perspectiva calităţii vieţii pacientului, în mod special când în discuţie sunt introduse obiectivele paliative ale tratamentului, ba mai mult, pentru unele neoplazii, ameliorarea calităţii vieţii este cel mai relevant indicator al supravieţuirii [17, 18, 19].

În procesele oncologice avansate, tratamentele aplicate permit prelungirea duratei de viaţa a pacienţilor şi aceste cazuri revendică o abordare din perspectiva dualismului cantitativ-calitativ. Majoritatea aspectelor bolii pot fi cuantificate din perspectiva statistică, mai puţin variabile precum “confortul”, “senzaţia de fericire”, “utilitate socială”, etc. Prin calitatea vieţii -

se înţelege totalitatea percepţiilor indivizilor asupra situaţiilor lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc şi în dependenţă de propriile necesităţi, standarde şi aspiraţii. Astfel, prin calitatea vieţii în medicină se înţelege bunăstarea fizică, psihică şi socială, precum şi capacitatea pacienţilor de a-şi îndeplini sarcinile obişnuite, în existenţa lor cotidiană [20, 21]. Din această perspectivă am realizat în lucrarea noastră analiza calităţii vieţii pacienţilor cu cancer avansat, trataţi în condiţii de ambulatoriu versus stationar, prin abordarea din două perspective:

1. Durata de viaţa - care include consecinţele tratamentului pe termen scurt şi mediu, controlul simptomelor şi menţinerea stabilităţii psihice, bunăstarea fizică şi emoţională;

2. Spaţiul social - abordarea polivalentă care reglementează raporturile pacientului cu lumea înconjurătoare.

Pentru a determina factorii care influenţează calitatea vieţii pacienţilor, am procedat la analiza comparativă a stărilor somatice şi psihologice ale pacienţilor cu tumori maligne metastatice supuşi tratamentului chimioterapeutic în condiţii de ambulatoriu şi în staţionar. Eşantionul studilui a inclus 150 de pacienţi diagnosticaţi cu cancer avansat al colonului, glandei mamare şi bronho-pulmonar non-microcelular, care s-au tratat în cadrul Institutului Oncologic în perioada 2007-2014, dintre care 75 de pacienţi în staţionar şi 75 în condiţii de ambulator. Ambele grupuri de pacienţi au fost selectate proporţional după categorii de vârstă, sex, educaţie, localizarea procesului oncologic. Deasemenea s-a efectuat corelarea din punct de vedere al gradului de extindere a procesului şi a schemelor de tratament chimioterapic aplicate. În perioada studiului starea somatică a pacienţilor examinaţi a fost sătisfăcătoare sau de gravitate medie (ECOG 0-2). Vârsta pacienţilor a fost cuprinsă între 25 şi 76 de ani cu media 55,2±0,77 ani. Gradul de educaţie a majorităţii pacienţilor a fost de nivel mediu. Pacienţii au fost supuşi tratamentului specific conform localizărilor procesului malign, statusului de performanţă, vârstei, bazate pe standardele de terapie actuale. Instrumentele utilizate pentru colectarea datelor în studiul nostru au fost chestionarul CV Rotterdam Symptom Checklist pentru evaluarea calităţii vieţii pacienţilor oncologici şi interviul. Răspunsurile obţinute prin metoda chestionarului nu necesită interpretări complexe, deoarece oferă imaginea clară a variabilelor analizate. Timpii de completare a chestionarului, gradul de răspuns şi cooperare a pacienţilor au fost satisfăcători.

Un aspect interesant pentru percepţia corectă a calităţii vieţii este dat de faptul, că simptome identice pot avea impact variabil la oameni diferiţi, persoanele pot avea aşteptări diferite şi să nu cuantifice identic calitatea vieţii în cadrul unor interogări succesive derulate chiar în condiţii similare [22]. Pentru obiectivitatea datelor am respectat un set de condiţii care ţin de alegerea perioadei de timp şi a locaţiei pentru completarea anchetei, asigurând, totodată, un grad sporit de confort al respondenţilor.

Chestionarul a fost structurat în câteva compartimente. Compartimentul I se referea la starea somatică a pacientului, iar răspunsurile la întrebări permiteau concluzii privind gradul de suferinţă. Compartimentul II includea întrebări cu privire la starea psihologică şi situaţia socială. Respondentul putea să-şi exprime părerea personală bifând unul din cele 4 grade de semnificaţii din cuprinsul anchetei. Răspunsurile pacienţilor se refereau şi la percepţia gradului de utilitate socială, capacitatea de a îndeplini rolurile în familie, capacitatea de muncă şi viaţa.

Deoarece Rotterdam Symptom Checklist este o metoda de cercetare standardizată şi acreditată, nu a fost necesar sa evaluăm chestionarul după caracteristicile psihologice speciale. În acest sens considerăm datele obţinute relevante şi obiective. Discuţia premergătoare completării chestionarului a avut un caracter psihoterapeutic şi a facilitat stabilirea unui contact bazat pe încredere cu respondentul, fapt care a înlesnit cercetarea.

În urma prelucrării statistice a datelor obţinute, colaborate cu interviul şi observaţia comportamentului pacienţilor, am trasat următoarele concluzii.

În ambele grupuri de pacienţi am identificat prezenţa simptomelor suferinţei fizice şi psihice.

Tabelul 5. 1. Influenţa simptomelor clinice asupra calităţii vieţii pacienţilor cu cancer avansat supuşi tratamentului chimioterapic în condiţii de ambulatoriu şi staţionar.

Scala suferinţei fizice	Lotul ambulatoriu (n=75)	Lotul de staţionar (n=75)	P
Lipsa de energie şi putere	57 (76,0±4,93%)	72 (96,0±2,26%)	p<0,001
Senzaţie de oboseală	19 (25,3±5,02%)	72 (96,0±2,26%)	p<0,01
Influenţa inapetenţei	37 (49,3±5,77%)	68 (90,7±3,36%)	p<0,001
Greaţă	38 (50,7±5,77%)	69 (92,0±3,13%)	p<0,001
Vomă	28 (37,3±5,59%)	46 (61,3±5,62%)	p<0,01
Ameţeală	6 (8,0±4,93%)	20 (26,7±3,16%)	p<0,01
Pirozitatea	23 (30,7±5,32%)	35 (46,7±5,76%)	p<0,01
Constipaţiile	30 (40,0±5,66%)	50 (66,7±5,44%)	p<0,01
Dificultăţile legate de somn	54 (72,0±5,18%)	72 (96,0±2,26%)	p<0,001
Dureri lombare	46 (61,3±5,62%)	50 (66,7±5,44%)	p<0,05
Dureri musculare	38 (50,7±5,77%)	54 (72,0±5,18%)	p<0,05
Interesul şi apetitul sexual	46 (61,3±5,62%)	68 (90,7±3,36%)	p<0,001

În grupul de pacienţi trataţi în condiţii de staţionar, frecvenţa şi gradul de manifestare a indicatorilor analizaţi, este mai ridicat. S-a observat şi o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte simptomatica clinică. La pacienţii trataţi în staţionar stările de greaţă şi vomă, lipsa poftei de mâncare, durerile musculare - sunt mai pronunţate (Tab.5.1), iar starea emotivă a acestei categorii de pacienţi se caracterizează prin neliniște, încordare şi depresie (Tab.5.2).

Tabelul 5. 2. Evaluarea statusul-ui psihologic a pacienţilor cu cancer avansat supuşi tratamentului chimioterapic în condiţii de ambulatoriu şi staţionar.

Scala suferinţei psihice	Lotul ambulatoriu (n=75)	Lotul de staţionar (n=75)	P
Lipsa de speranţă pentru viitor	37 (49,3±5,77%)	47 (62,7±5,59%)	p<0,001
Stările de nervozitate şi iritaţie	21 (28,0±5,18%)	32 (42,7±5,71%)	p<0,01
Starea de agitaţie	39 (52,0±5,77%)	55 (73,3±5,11%)	p<0,01

Datele colectate confirmă existenţa problemelor cu caracter social (Tab.5.3): diminuarea activismului social, limitările în ceea ce priveşte capacitatea de muncă şi îndeplinirea rolurilor în familie, fapt care confirmă imposibilitatea satisfacerii unor nevoi atât de ordin fizic, cât şi psihologic, adică o diminuare a calităţii vieţii pacienţilor.

Tabelul 5. 3. Scala activităţilor zilnice a pacienţilor cu cancer avansat supuşi tratamentului chimioterapic în condiţii de ambulatoriu şi staţionar.

Activitatea	Lotul ambulatoriu (n=75)	Lotul de staţionar (n=75)	P
Igiena personală	67 (89,3±3,56%)	48 (64,0±5,54%)	p<0,001
Plimbări prin locuinţă	69 (92,0±3,13%)	51 (68,0±5,39%)	p<0,001
Plimbări mai lungi, departe de locuinţă	56 (74,7±5,02%)	22 (29,3±5,26%)	p<0,001
Capacitatea de a urca scările de la locuinţă	61 (81,3±4,50%)	41 (54,7±5,75%)	p<0,001
Îndeplinirea activităţilor casnice uşoare	69 (92,0±3,13%)	46 (61,3±5,62%)	p<0,001
Îndeplinirea activităţilor casnice mai dificile	7 (9,3±3,36%)	18 (24,0±4,93%)	p<0,001

Indiscutabil, simptomele observate la ambele grupuri de pacienţi, sunt determinate, pe lângă suferinţa psiho-afectivă care însoţeşte diagnosticul de cancer, de simptomele în relaţie cu boala, cum ar fi: durerea, fatigabilitatea, scăderea ponderală, confuzia mentală etc., dar, în mare

măsură, şi de efectele secundare ale tratamentului specific aplicat (greţuri, vome, stomizarea la bolnavii cu cancer colic ocluziv, mastectomia la pacientele cu cancer mamar), indiferent că e vorba de simptomele ce ţin de suferinţa fizică sau cea psihică. Chiar dacă în ultimul timp s-au schimbat atât directivele sociale referitor la posibilităţile tratamentului, cât şi tactica medicilor, majoritatea cărora comunică direct şi clar diagnosticul şi explică posibilităţile şi riscurile tratamentului, totuşi, cancerul rămâne una din cele mai severe cauze de stres pentru pacient care se postează în faţa unui pericol vital şi este cuprins de frică şi disperare [23, 24, 25].

Când bolnavul este plasat în faţa inevitabilităţii tratamentului chimioterapic, el trăieşte un alt val de emoţii şi îngrijorări. În concepţia multor oameni, tratamentul chimioterapic este o formă grea de tratament, însoţită de deteriorarea stării fizice generale, cu modificări estetice şi schimbări de atitudini faţă de propriul corp şi respectul de sine, întreruperea planurilor de viaţă, schimbări în rolurile sociale şi în stilul de viaţă, preocupări legale şi financiare, dar, în primul rând, este o confirmare a faptului că boala evoluează, se extinde. În consecinţă, toţi aceşti factori conduc la creşterea nivelului de îngrijorare şi o intensitate ridicată a tuturor emoţiilor negative.

Emoţiile nu reprezintă doar sentimente şi experienţe, ci sunt şi răspunsuri fiziologice, fapt demonstrat în studiul de faţă prin depistarea diferenţelor statistic semnificative în apariţia simptomelor de inapetenţă, greţuri, vome, insomnie, creşterea tensiunii arteriale la pacienţii trataţi în condiţii de staţionar.

Care mecanizme neurofiziologice se activează şi prin ce se manifestă?

În scopul supravieţuirii fizice, omul are tendinţa sa fugă din locul în care există sau persistă pericolul. În acest sens, şi muşchii şi organele interne funcţionează într-un regim de mobilizare maximă, deoarece conlucrează la soluţionarea unei situaţii existenţiale - salvarea de la un pericol vital. Responsabil de buna funcţionare a organelor interne este sistemul nervos vegetativ, iar stresul prelungit conduce la disfuncţionalităţi ale acestui sistem. Majoritatea situaţiilor de stres sunt interiorizate de către individ prin inhibarea componentelor musculare şi vegetative ale emoţiilor, iar inhibarea acestor componente se reflectă în suferinţa fizică, corporală. În cazul activării sistemului nervos vegetativ simpatic, vom observa aritmie, creşterea tensiunii arteriale, constipaţie, senzaţia de gura uscată. În cazul activizării părţii parasimpatice, vom depista senzaţiile de greaţă, vomă, diaree, senzaţiile de sufocare, tulburările sfincteriene şi sexuale etc. Disfuncţionalităţile sistemului nervos vegetativ au un caracter mixt.

Stresul, însa, nu însemnează numai psihologie şi sistem vegetativ, stresul mai însemnează şi o stare de tensiune a sistemului muscular, care conduce la spasme musculare, cârcei, ticuri, dureri de cap, ameţeli etc. Muşchii tensionaţi, încordaţi pun presiune pe terminaţiile nervoase, generând senzaţiile de amorţeală, înţepături etc. [26].

Astfel, starea de stres, emoţiile negative conduc printre altele şi la manifestări pronunţate de suferinţa somatică. În ceea ce priveşte bunăstarea fizică, mulţi cercetători au raportat că stările fizice şi funcţionale au fost predictori cruciali ale CV la pacienţii cărora li se administrează chimioterapia [27]. În cazul nostru, deoarece frecvenţa şi gradul de manifestare a disfuncţionalităţilor psihologice a fost mai mare la pacienţii internaţi în staţionar, prin urmare mai pronunţate au fost şi disfuncţionalităţile vegetative la această categorie de bolnavi. Aflându-se printre alţi bolnavi cu un pronunţat disconfort somatic, pacientul trece printr-o stare suplimentară de frică, anxietate, tensionare. Această frică influenţează pe canalele vegetative şi provoacă creşterea nivelului de manifestare a simptomelor de suferinţă somatică, care la rândul ei provoacă o deteriorare a stării emoţionale, psihologice a pacientului. Bolnavul ajunge intr-un cerc vicios din care nu poate ieşi decât cu asistenţa profesională corespunzătoare. Ulterior, stările de tensiune şi anxietate se intensifică, apar stări depresive şi dereglările de somn, dispare pofta de mâncare, interesul faţă de viaţa sexuală, pacientul devine irascibil şi inactiv social, incapabil de un efort concentrat, este disperat şi depresiv [28].

Pacientul transferă responsabilitatea pentru succesul tratamentului şi chiar a viitorului său asupra medicului, astfel încât această neputinţă autoindusă blochează orice comandament de sănătate. În aceste situaţii încetează să funcţioneze mecanismele de protecţie psihologică şi adaptare a personalităţii, iar unii pacienţi “se complac în boală”, fapt care în ultima instanţă conduce la degradarea socială a persoanei.

În cadrul grupului de pacienţi care s-au tratat în condiţii de ambulator, frecvenţa şi gradul de manifestare a disfuncţionalităţilor emotive, au fost mai reduse, prin urmare şi componenţa răspunsurilor fiziologice a fost mai puţin intensă. Confortul somatic la acest grup de pacienţi a fost mai ridicat, ei obosind mai puţin şi, prin urmare, erau mai activi. Reacţiile emotive adecvate situaţiei, lipsa stărilor pronunţate de anxietate şi frică, a permis pacienţilor să infrunte realitatea fără a cădea în extreme. Pacientul devine conştient de importanţa efortului şi a rolului său, de faptul că deciziile şi responsabilităţile în lupta cu boală îi aparţin, de faptul că obstacolele se depăşesc, iar această nouă conştiinţă de sine conduce la apariţia sentimentelor de stabilitate şi suport psihologic, de încredere în propriile forţe [29]. Astfel, se normalizează procesele de funcţionare a mecanismelor de adaptare şi se cristalizează sistemul de protecţie psihologică. Reacţiile emotive ale respondenţilor trataţi în ambulator au fost mai adecvate, această categorie de pacienţi fiind mai interesată de rezultatele anchetei şi mai decisă în a se trata, conştientizând, că succesul tratamentului în mare măsură depinde de ei şi de starea lor de stabilitate psihologică. Nu în ultimul rând, senzaţia de protecţie psihologică oferită de confortul casnic, suportul moral al membrilor familiei, atmosfera cotidiană obişnuită, au importanţa şi rolul său în ceea ce ţine de

procesele de corecţie a statutului psihologic şi adaptarea la noile condiţii sociale ale pacientului [30].

Am calculat scorul global al întregului chestionar şi am comparat scorul total al compartimentelor Simptom, Activitate şi scorul global al chestionarelor pentru pacienţii trataţi în condiţii de ambulatoriu şi staţionar.

Tabelul 3. 25. Comparaţia scorurilor chestionarului cu privire la calitatea vieţii în funcţie de condiţiile de tratament.

	Suma rangurilor ambulatoriu	Suma rangurilor staţionar	U	Z	P
Simptom	4288,5	7036,5	1438,500	-5,164	p<0,001
Activitate	7446,5	3878,5	1028,500	6,706	p<0,001
Scor global	6564,0	4761,0	1911,000	-3,388	p<0,001

Astfel, analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieţii şi anume, nivelul de anxietate şi depresie, menţinerea rolurilor sociale şi a relaţiilor de familie, disconfortul şi percepţiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătăţirea indicatorilor calităţii vieţii în cazul tratamentului de ambulatoriu. În acelaşi timp, în cazul tratamentului în condiţii de staţionar, datorită asistenţei medicale permanente, s-a observat un grad sporit de confort psihologic în cazurile de toxicitate imediată ridicată, în deosebi la pacienţii cu probleme familiare şi sociale.

1.6. Evaluarea aspectelor economice ale tratamentului chimioterapic efectuat în condiţii de ambulatoriu şi staţionar

Din punct de vedere al eficientei economice (randamentului) reducerea costului per caz tratat reprezintă una din priorităţile oricărei instituţii sanitare, cu condiţia să nu afecteze starea de sănătate a pacienţilor. Reducerea costului total per caz tratat este în relaţie directă cu durata de spitalizare. După cum am constatat în cadrul evaluării economice efectuate, valoarea medie a *duratei de spitalizare* în condiţii de ambulatoriu este de 3,1 ori mai mică decât în condiţii de staţionar (Fig.6.1).

Evaluând valoarea medie a *costului unui caz tratat* realizat în perioada 2010-2014, a fost stabilit un raport de 10,8 mai mare a cheltuielilor realizate cu un caz tratat în cadrul secţiei Chimioterapie comparativ cu Staţionarul de zi (916,8 lei - secţia Chimioterapie nr.3 versus 85,0 lei - în Staţionarul de zi).

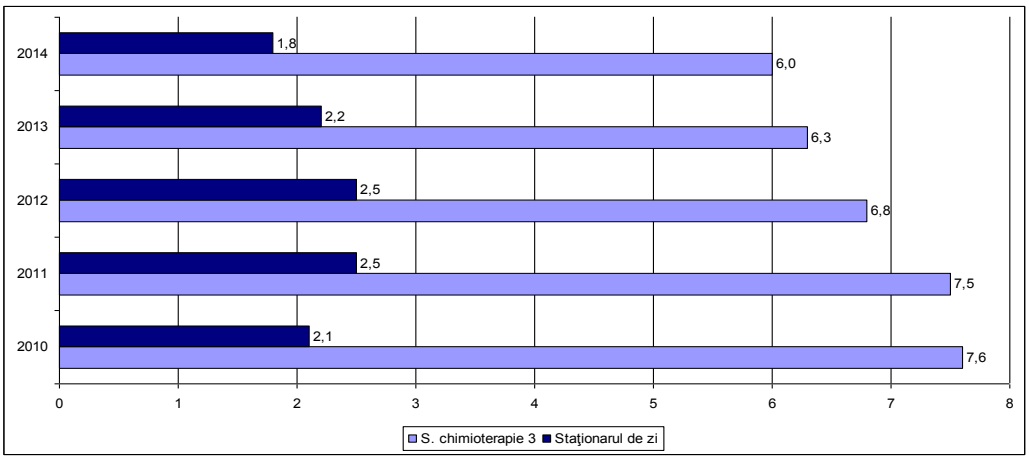

Fig. 6.2. Durata medie de spitalizare a bolnavului la pat în s. Chimioterapie 3 şi Staţionarul de zi, a. 2010-2014 (zile).

Prin evaluarea mediei anuale a *costurilor pat/zi*, care este egală cu 135,4 lei în cazul secţiei de Chimioterapie şi 39,4 lei în cazul Staţionarului de zi, am relevat faptul, că, costurile (pat/zi) medii anuale sunt de 3,4 ori mai mici în cazul Staţionarului de zi (Fig.6.2).

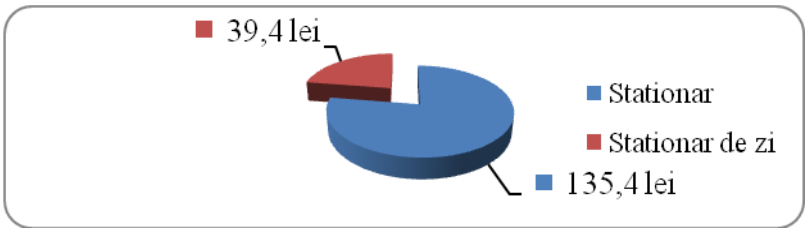

Fig. 6.2. Valoarea medie a costului 1 pat/zi (fără medicamente) în s. Chimioterapie nr.3 şi Staţionarul de zi, a. 2010-2014 (lei).

Din perspectiva unei analize cost-beneficiu care operează cu raportul dintre efecte (rezultate, beneficii) şi eforturi (cheltuieli), eficienţa economică în cadrul Staţionarului de zi, în aceleaşi condiţii de eficacitate ca şi în secţia Chimioterapie, s-a realizat cu cheltuieli de 3,4 ori mai reduse. Beneficiile directe obţinute sunt mijloacele financiare economisite în asistenţa medicală acordată, iar beneficiile indirecte sunt cuantificate prin reducerea timpului de absenţă de la lucru al pacientului, mijloacele financiare şi de timp util economisite de familia pacientului.

Evoluţia preţurilor la utilităţi şi servicii supuse inflaţiei, vor contribui la creşterea costurilor fixe care au o pondere mare în costul total, în special în cazul secţiei de Chimioterapie. Cota acestor cheltuieli se reduce în cazul Staţionarului de zi pe măsura creşterii numărului de pacienţi. Creşterea fluxului de pacienţi este determinată direct, atât de incidenţa ridicată a maladiilor oncologice, cât şi de nivelul calităţii serviciilor medicale specializate acordate în Staţionatul de zi. Prin urmare, se reduce ponderea costurilor fixe în structura costurilor cazurilor tratate, daca acceptăm definiţia calităţii serviciilor medicale propusă de Cara Henson şi Lusien

Gilison (1997), care stipulează că: „Serviciul de o calitate înaltă în sfera ocrotirii sănătăţii este acela care reprezintă îngrijirea efectivă ce răspunde cerinţelor tuturor, aflându-se la baza echităţii, umanităţii şi eficienţei" [31].

Din punct de vedere al politicilor de sănătate, a eficienţei economice şi a calităţii actului medical, creşterea rolului Staţionarul de zi reprezintă o soluţie pentru modernizarea şi dezvoltarea sistemul oncologic în noile realităţi socio-economice.

CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii generale

1. Eficienţa schemelor de chimioterapie: Cisplatin + Etopozid şi Cisplatin + Gemcitabin aplicate pacienţilor cu forme avansate de cancer bronho-pulmonar non-microcelular, administrate în condiţii de ambulatoriu şi staţionar, a fost echivalentă: pacienţii trataţi în condiţii de ambulatoriu au prezentat rate de răspuns (36,2±5,79% versus 28,6±5,69%), durate ale remisiunii (6,4±0,45 vs 6,0±0,51 luni), perioade de timp fără progresie (6,6±0,65 vs 7,1±1,05 luni) şi rate de supravieţuire (9,8±1,68 vs 10,0±1,61 luni) similare cu cele ale pacienţilor cărora li s-a administrat tratamentul în condiţii de staţionar.

2. Eficienţa utilizării combinate de citostatice bazate pe antracicline şi taxane, aplicate pacientelor cu cancer mamar metastatic, nu a relevat diferenţe statistic semnificative în dependenţă de condiţiile aplicării tratamentului: rata de răspuns constituind 52,3±6,97% vs 57,2±7,46%, durata remisiunii fiind de 13,3±1,70 vs 14,3±1,61 luni, timpul până la progresia bolii - 18,2±3,51 vs 14,8±2,01 luni, iar durata vieţii de 21,0±2,11 vs 25,4±1,97 luni, respectiv, pentru pacienţii trataţi în condiţii de ambulator şi staţionar.

3. Eficienţa schemelor de tratament medicamentos specific Mayo şi XELOX la pacienţi cu cancer colorectal avansat nu a relevat diferenţe statistic semnificative în dependenţă de condiţiile efectuării tratamentului: rata de răspuns constituind 29,6±5,39% vs 27,5±5,18%, durate ale remisiunii egale cu 5,9 luni, perioade de timp fără progresie 6,1±0,81 vs 6,0±0,84 luni şi rate de supravieţuire 14,1±1,68 vs 14,0±1,96 luni, respectiv, pentru pacienţii trataţi în condiţii de ambulator şi staţionar.

4. Reacţiile toxice ale chimioterapiei au fost evaluate şi comparate în funcţie de condiţiile de tratament pentru fiecare tip de ChT (Cisplatin cu Etopozid, Cisplatin cu Gemcitabin, combinările de citostatice cu antracicline, Paclitaxel, Mayo şi XELOX). Toxicitatea schemelor de tratament a fost acceptabilă şi profilul de toxicitate în ambele loturi comparate, de ambulatoriu şi staţionar, a fost asemănător.

5. Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieţii şi anume, nivelul de anxietate şi depresie, simptome, menţinerea rolurilor sociale şi a relaţiilor de familie, autopercepţia calităţii vieţii şi percepţiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătăţirea indicatorilor calităţii vieţii în cazul tratamentului de ambulatoriu. Scorul global al chestionarelor în grupul ambulator a fost de 6564,0 de puncte versus 4761,0 în lotul de staţionar.

6. Din perspectiva eficienţei economice a tratamentului, s-a demonstrat posibilitatea atingerii aceleiaşi eficacităţi clinice cu o reducere substanţială a cheltuielilor în cazul tratamentului administrat în Staţionarul de zi în comparaţie cu secţiile de chimioterapie. Valoarea medie a costului unui caz tratat a fost de 10,8 ori mai mic în Staţionarul de zi şi costurile medii anuale pat/zi au fost de 3,4 ori mai mici în cazul tratamentului ambulator.

7. Demonstrată aplicabilitatea eficientă în condiţii de ambulatoriu a schemelor de chimioterapie administrate în condiţii de staţionar cu indicători identici la capitolele profil de toxicitate şi eficacitate clinică şi valori superioare a indicatorilor calităţii vieţii şi eficienţa economică.

Recomandări practice

1. Din perspectiva calităţii vieţii, eficacităţii şi eficienţii tratamentului chimioterapic în cazul pacienţilor cu cancer avansat, putem recomanda administrarea medicaţiei în condiţii de ambulatoriu. Din punct de vedere al politicilor de sănătate, a eficienţei economice şi a calităţii actului medical, creşterea rolului Staţionarul de zi reprezintă o soluţie pentru modernizarea şi dezvoltarea sistemului oncologic în noile realităţi socio-economice.

2. Considerăm, că de la prima vizită la medicul oncolog, pacientul, pe lângă tratamentul specific, trebuie să beneficieze de suportul multidisciplinar acordat la nivel profesional, de către medicul oncolog, psihoterapeut, terapeut internist, reabilitolog, medic de îngrijiri paliative, stomaterapeut, asistent social, preot etc. Mai mult, suportul psihologic trebuie extins şi la nivelul familiei şi ale rudelor pacientului. Acest fapt va permite pacientului să se adapteze mai uşor şi mai eficient la noile condiţii, să-şi elaboreze un sistem adecvat de protecţie psihologică, va diminua senzaţia de oboseală cronică şi va conduce la creşterea eficienţei tratamentului aplicat şi minimalizarea efectelor secundare ale tratamentului specific cu o influenţa semnificativă asupra calităţii vieţii pacienţilor.

3. Evaluarea prealabilă a riscului de complicaţii toxice prin utilizarea Grilei de selecţie a pacienţilor pentru tratamentul chimioterapic ambulatoriu este o necesitate esenţiala în individualizarea monitorizării ambulatorii, sub forma unei vizite pre-tratament cu examenul clinic, evaluarea pierderii ponderale şi statusului funcţional, anamneza simptomelor nou-survenite, interogatoriul alimentar şi bilanţul biologic, care include cercetarea analizei de sânge, modificarea constantelor biologice şi ale markerilor proteici. Analiza de ansamblu a datelor

colectate trebuie să fie în competenţele unei echipe pluridisciplinare extinse, din care să facă parte şi medicii specialişti în cardiologie, endocrinologie, neurologie, hepatologie etc. Individualizarea monitorizării ambulatorii a pacienţilor este un obiectiv important, realizarea căruia revendică sincronizarea tuturor actorilor medicali implicaţi. Medicul de familie şi oncologi raionali trebuie să asigure continuitatea monitorizării pacienţilor oncologici. Modalităţile de interacţiune dintre medicii generalişti, medicii oncologi şi pacienţi, trebuie să se constituie într-un program de masuri menite să conducă la perfecţionarea sistemului sanitar.

4. În momentul iniţierii ChT, medicul chimioterapeut este obligat să explice pacientului recomandările privind tratamentul de suport pentru prevenirea efectelor secundare ale tratamentului citotoxic şi numerele de telefon ale Staţionarului de zi şi medicului chimioterapeut curativ, este obligatorie menţinerea unui contact permanent între medic şi pacient. Indiferent de existenţa riscului unei toxicităţi, în cazul efectelor adverse cu severitate redusă şi existenţa condiţiilor de mediu adecvate (anturajul pacientului, percepţia gravităţii, mijloace de transport, distanţa până la spital) se poate prevedea îngrijirea completă în condiţii de ambulatoriu. În toate celelalte cazuri, se recomandă spitalizarea iniţială, cu caracter instructiv, pentru prima cură de tratament.

5. În Ghidul pacientului oncologic supus tratamentului chimioterapeutic sunt explicate cele mai importante metode de diagnostic şi tratament, modul în care se pot depăşi eventualele reacţiile adverse, regulile de conduită şi alimentare, tipurile şi modul de administrare a tratamentelor de suport. Rolul Ghidului este de a informa şi responsabiliza pacientul pentru a înlesni şi eficientiza comunicarea medic-pacient în scopul ameliorării rezultatelor tratamentului şi creşterii calitaţii vieţii pacientului oncologic.

6. Studiile efectuate asupra calităţii vieţii şi ale gradului de satisfacţie a pacientului sunt deosebit de utile pentru practica medicală în evaluarea efectelor fizice, psihice şi sociale ale bolii şi ale tratamentelor medicale aplicate, precum şi în determinarea necesităţii de suport psihic, fizic şi social pe durata îmbolnăvirii, estimarea rezultatului final şi, implicit, a calităţii actului medical.

7. Metodele sofisticate de tratament şi îmbunătăţirea gestionării efectelor secundare cresc cererea pentru chimioterapia de ambulator, iar Staţionarul de zi se confruntă cu sarcini tot mai mari în ceea ce priveşte planificarea corectă şi prestarea serviciilor cost-eficiente, servicii care necesită o abordare din perspectiva Managementului Calităţii Totale. Deplasarea volumului de asistenţă chimioterapică dinspre staţionar spre ambulatoriu, pune în discuţie problema gestionării întregului proces care urmăreşte întărirea capacităţilor medicinii primare, accentuarea funcţiei de sănătate publică, reducerea sistematică a volumului îngrijirilor acordate în spitale şi transferul unei părţi semnificative a acestora către serviciul de ambulator, serviciul de telemedicine etc.

BIBLIOGRAFIE

1. Cernat V., Bîlba V. Aspectele medico-sociale ale morbidităţii oncologice în Republica Moldova. In: Buletinul informational al Societatii Stiintifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova, Ştiinte Medicale, 2012, nr.1/2, p. 46-50.
2. Cernat V., Ţîbîrnă Gh., Gabunea M. Evaluarea managementului serviciului oncologic din Republica Moldova. In: Congresul III Naţional de Oncologie. Culegere de articole şi teze, Chişinău, 2010, p.1-15.
3. Lubell A. Inpatient versus Outpatient Chemotherapy-Benefits, Risks, and Costs. June, 2012. http://www.cancertherapyadvisor.com/general-oncology (vizitat 28.08.2015)
4. Yoneda S.. Out-Patient Chemotherapy for Lung Cancer. Principles and practice. In: JMAJ, 2003, vol. 46, nr. 12, p. 542-546.
5. Cu privire la strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr.1471 din 24.12.2007. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 15.01.2008, nr. 8-10, art. nr: 43.
6. Guillaume L., Jouini O., Stal-Le Cardinal J. Chimiothérapie Ambulatoire : Revue Critique Avec Cas D'étude. In: Actes de GISEH Maroc, 2016. https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01343888/document (vizitat 15.08.2016)
7. Miron L., Miron I. Chimioterapia cancerului - principii şi prctică. Iaşi: Kolos group, 2005. p. 79-82.
8. Miron L., Miron I. Chimioterapia cancerului - principii şi prctică. Iaşi: Kolos group, 2005. p. 1145-1160.
9. De Haes J. C. J. M. et al. Measuring the quality of life of cancer patients with the Rotterdam Symptom Checklist. Groningen: Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken / Northern Centre for Healthcare Research, 2012, p 39-52.
10. Eţco C., Management în sistemul de sănătate. Chişinău, 2006, p. 864.
11. Mereuţă I. ş.a. Managementul financiar al sistemului sănătăţii. Chişinău: Tipogr. Acad. de Şt. a Rep. Moldova. 2004, p.173.
12. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. In: Am J Clin Oncol. 1982, vol. 5, nr. 6, p. 649-655.
13. Miron L. Terapia Oncologică opţiuni bazate pe dovezi. Iaşi: Institutul European, 2008. 18-23 p.
14. Eţco C., Management în sistemul de sănătate. Chişinău, 2006, 864 p.
15. Mărginean I. Modelul social românesc din perspective calităţii vieţii populaţiei. În: Calitatea Vieţii. 2004, vol. XV, nr. 3–4, p. 216
16. Mereuţă I. ş.a. Managementul financiar al sistemului sănătăţii. Chişinău: Tipograf. Academiei de Ştiinţei a R. Moldova. 2004, 173 p.
17. Allen P. F. Assessment of oral health related quality of life. In: Health and Quality of Life Outcomes. 2003, nr. 1, p. 40-45.
18. Montazeri A., Gillis C.R., McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer. In: Chest. 1998, vol. 113, p. 467–481.
19. Mor V. et al. Day hospital as an alternative to inpatient care for cancer patients: a random assignment trial. In: J Clin Epidemiol. 1988, vol. 41, p. 771–785.
20. Delaney G.et al. The development of a model of outpatient chemotherapy delivery-Chemotherapy Basic Treatment Equivalent. In: J Clin Oncol., 2002, vol. 14, nr. 5, p. 406-412.
21. The World Health Organization Quality of Life assessment: position paper from the World Health Organization. In: Soc Sci Med. 1995, vol. 41, nr. 10, p.1403-1409.

22. Canellos G.P. et al. Cyclical combination chemotherapy in the treatment of advanced breast carcinoma. In: British Medical Journal. 1974, vol. 1, p. 218–220.
23. Hopwood P., Stephens R.J. Depression in patients with lung cancer: Prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. In: J Clin Oncol. 2000, vol. 18, p. 893–903.
24. McCorkle R., Quint-Benoliel J. Symptom distress, current concerns and mood disturbance after diagnosis of life-threatening disease. In: Soc Sci Med. 1983, vol. 17, p. 431–438.
25. Sharipo K. et al. Quality of life and breast cancer: relationship to psychosocial variables. In: J. Clin. Psychol. 2001, vol. 57, nr. 4, p. 501–519.
26. Holland J.F. et al. Psycho-Oncology (Second Edition), 2010, 720 p.
27. Hollen P.J. et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. In: Cancer. 1994, vol. 73, p. 2087–2098.
28. Levin T., Kissane D.W. Psychooncology - the state of its development in 2006. In: The European Journal of Psychiatry. 2006, vol. 20, nr. 3, p. 213-216.
29. Sato T. et al. Outpatient chemotherapy of an advanced or metastatic colorectal cancer. In: Gan To Kagaku Ryoho. 2006, vol. 33, nr. 2, p. 257–259.
30. Igarashi T. The development of an outpatient treatment system for cancer chemotherapy. In: Jpn J Cancer Chemother. 2000, vol. 27, p. 1647–1655.
31. Eţco C., Croitoru C. Metode şi strategii moderne de optimizare a calităţii serviciilor medicale. Analele Ştiinţifice ale USMF „N. Testemiţanu”. 2011, nr. 2 (12), p. 162-168.

LISTA LUCRĂRILOR ŞTIINŢIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Articole în reviste naţionale

1. Victoria Monul. Tratament chimioterapic în condiţiile Staţionarului de zi. Buletinul informaţional al Societăţii Stiinţifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Ştiinţe medicale. Chişinău, 1(1) 2011, p. 155-161. ISSN 1857-4572.
2. Victoria Monul, Cernat V., Bulat I. Realităţi şi tendinţă în oncologia modernă: chimioterapia de ambulator. Buletinul informaţional al Societăţii Stiinţifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Ştiinţe medicale. Chişinău, 1(1) 2011, p. 135-137. ISSN 1857-4572.
3. Victoria Monul, Cernat V., Bulat I. Tendinţe contemporane în tratamentul chimioterapeutic ambulator în Republica Moldova. Buletinul informaţional al Societăţii Stiinţifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Ştiinţe medicale. Chişinău, 1(2) 2012, p. 60-62. ISSN 1857-4572.
4. Victoria Monul. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienţilor cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. Chişinău, 4(45) 2014, p. 339-348. ISSN 1857-0011. Categoria B
5. Victoria Monul, Bulat I., Coşciug N., Rogojinaru M., Cazacu A., Feghiu E., Ursachi T., Bîlba V. Calitatea vieţii pacienţilor cu cancer avansat supuşi tratamentului chimioterapic ambulatoriu. Buletinul Academiei de ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. Chişinău, 3 (48) 2015, p. 397-403. ISSN 1857-0011. Categoria B
6. Victoria Monul. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienţilor cu cancer bronho-pulmonar avansat. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. Chişinău, 3 (48) 2015, p. 403-413. ISSN 1857-0011. Categoria B
7. Victoria Monul. Calitatea vieţii pacienţilor cu cancer avansat supuşi tratamentului chimioterapic ambulatoriu. Revistă ştiinţifico-practică Info-Med. Chişinău, 2 (28) partea 2, 2016, p. 223-228. ISSN 1810-3936. Categoria C

Articole în culegeri naţionale

8. Victoria Monul. Tratament chimioterapic în condiţiile Staţionarului de zi.. Congresul III Naţional de Oncologie. Culegere de articole şi teze. Chişinău, 2010, p. 331-332.

Teze în culegeri internaţionale

9. Victoria Monul, Cernat V., Bulat I., Punga J. Специфика и современные тенденции амбулаторной химиотерапии в республике Молдова. VII Сьезд Онкологов и Радиологов стран СНГ. Culegere de articole şi teze. Astana, 2012, p. 439-440.
10. Victoria Monul, Cernat V., Punga J., Prodan L., Coşiug N., Pogoneţ V., Gabunea M. Опыт подготовки семейных врачей в области онкологии в условиях Института Онкологии республики Молдова. VII Сьезд Онкологов и Радиологов стран СНГ. Culegere de articole şi teze. Astana, 2012, p. 538.
11. Victoria Monul, Cernat V., Bulat I. Особенности амбулаторной химиотерапии злокачественных опухолей. Международный научно-практический журнал. Евразийский онкологический журнал. Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Казань, 3(03) 2014, p. 929. ISS 2309-7485.
12. Victoria Monul, Cernat V., Bulat I., Bîlba V. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienţilor cu cancer bronho-pulmonar avansat. Conferinţele Institutului Regional de oncologie. Culegere de articole şi teze. Iaşi, 2014, p.147.

LISTA ABREVIERILOR

AC	Schema Doxorubicin cu Ciclofosfamida
ALT	Alanin-aminotransferaza
ARN	Acid ribonucleic
ASCO	American Society of Clinical Oncology (Societatea Europeană de Oncologie Clinică)
AST	Aspartat-aminotransferaza
CAF	Schema Ciclofosfamida cu Doxorubicin şi Fluorouracil
CBPNMC	Cancerul bronho-pulmonar non-microcelular
CCD	Centrul Consultativ Diagnostic
CCRM	Cancer colorectal metastatic
ChT	Chimioterapia
CMM	Cancer mamar metastatic
CT	Tomografia computerizată
CV	Calitatea vieţii
EC	Schema Epirubicin cu Ciclofosfamida
ECG	Electrocardiografia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (statusul de performanţă al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei)
EcoCG	Ecografie cardiacă sau ecocardiografia
EP	Schema Etopozid cu Cislatin
FAC	Schema Fluorouracil cu Doxorubicin şi Ciclofosfamida
FEC	Schema Fluorouracil cu Epirubicin şi Ciclofosfamida
GP	Schema Gemcitabin cu Cisplatin
IMSP IO	Instituţia Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic
Mayo	Schema Fluorouracil cu Calcium folinat
NCI USA	National Canser Institute USA (Institutul Naţional de Cancer din SUA)
NIH	National Institutes of Health (Institutul Naţional de Sănătate)
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
PChT	Polichimioterapia
RMN	Rezonanţa magnetică nucleară
SNC	Sistemul nervos central
XELOX	Schema Xeloda (Capecitabin) cu Oxaliplatin

ADNOTARE

Monul Victoria „Particularităţi ale chimioterapiei unor tumori maligne în condiţii de ambulator”
Teză de doctor în medicină. Chişinău, 2017

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale şi recomandări, bibliografie din 210 titluri, 9 anexe, 31 figuri, 43 tabele, 200 de pagini de text imprimat. Rezultatele obținute au fost publicate în 12 de lucrări științifice.

Cuvintele-cheie: tratamentul chimioterapic ambulatoriu, cancer metastatic mamar, pulmonar şi colorectal, răspunsul la tratament, toxicitate, calitatea vieţii, analiza economică.

Domeniul de studiu: 321.20 - Oncologie şi radioterapie.

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului citostatic a pacienţilor oncologici efectuat în condiţii de ambulatoriu.

Obiectivele lucrării: Evaluarea comparativă a eficienţei chimioterapiei efectuate în condiţii de ambulatoriu şi staţionar pacienţilor cu forme avansate de cancer mamar, bronho-pulmonar şi colorectal. Studierea reacţiilor toxice şi evaluarea calităţii vieţii la pacienţii supuşi tratamentului chimioterapic în condiţii de ambulator. Cercetarea aspectelor socio-economice ale chimioterapiei efectuate în condiţiile Staţionarului de zi.

Noutatea şi originalitatea ştiinţifică: O abordare de pionerat în R.Moldova, în cadrul căreia a fost efectuat un studiu clinic amplu, controlat, neexperimental, descriptiv şi analitic al tratamentului chimioterapic administrat pacienţilor cu cancer avansat, trataţi în condiţii de ambulatoriu versus staţionar. A fost demonstrată eficienţa tratamentului chimioterapeutic administrat în condiţii de ambulatoriu pacienţilor cu cancer pulmonar, mamar şi colorectal avansat cu profil de toxicitate acceptabil. S-au dovedit că calitatea vieţii pacienţilor şi costurile tratamentului a fost mai optimale la pacienţii trataţi în condiţii de ambulatoriu.

Problema ştiinţifică importantă soluţionată în domeniul respectiv: A fost demonstrată aplicabilitatea eficientă în condiţii de ambulatoriu a schemelor de chimioterapie administrate în condiţii de staţionar cu indicători identici la capitolele profil de toxicitate şi eficacitate clinică şi valori superioare a indicatorilor calităţii vieţii şi eficienţa economică.

Semnificaţia teoretică şi valoarea aplicativă a lucrării: Studiul a condus la implementarea schemelor moderne de tratament chimioterapic în cadrul asistenţei medicale de ambulatoriu al IMSP IO. Au fost elaborate Grila de selecţie a pacienţilor pentru tratamentul chimioterapic ambulatoriu şi Ghidul pacientului oncologic - ambele în scopul creşterii calităţii actului medical printr-un control riguros al simptomelor şi ameliorarea calităţii vieţii pacienţilor.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: Analiza rezultatelor obţinute în studiul dat au stat la baza implementării schemelor moderne de tratament chimioterapic în Staţionarul de zi IO.

РЕЗЮМЕ

Монул Виктория «Особенности амбулаторной химиотерапии злокачественных опухолей» Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинев, 2017

Структура диссертации: введение, четыре главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 210 ссылок, 9 приложений, 31 диаграмм, 43 таблицы, работа изложена на 200 печатных страницах. Результаты исследования опубликованы в 12 научных работах.

Ключевые слова: амбулаторная химиотерапия, метастатический рак кишечника, молочной железы, легких, эффективность, токсичность, качество жизни, экономический аспект.

Область исследования: 321.20 - Онкология и лучевая терапия.

Цель: улучшить результаты цитостатического лечения онкологических больных в амбулаторных условиях.

Задачи исследования: Сравнительная оценка эффективности химиотерапии проведенной в амбулаторных условиях и в стационаре больным с метастстическим раком молочной железы, легкого и толстого кишечника. Оценка побочных эффектов химиотерапии и качества жизни больных получающих химиотерапию амбулаторно. Изучение социо-экономических аспектов амбулаторной химиотерапии.

Научная новизна и оригинальность: Впервые в Республике Молдова проведен сравнительный комплексный клинический анализ химиотерапевтического лечения, проведенного онкологическим больным в амбулаторных условиях versus стационарно. Продемонстрирована эффективность амбулаторной химиотерапии проведенной больным с метастатическим раком молочной железы, легкого и толстого кишечника, с приемлемым профилем токсичности. Доказано, что качество жизни онкологических пациентов и затраты на лечение для пациентов в амбулаторных условиях были оптимальнее.

Исследуемая научная проблема: Продемонстрирована возможность проведения химиотерапевтического лечения онкологическим больным в амбулаторных условиях, по сравнению со стационарным лечением, с единичными показателями эффективности и токсичности, при лучшем качестве жизни амбулаторных пациентов и экономической рентабельности данного лечения.

Теоретическая значимость и прикладная ценность: Исследование привело к реализации возможности проведения современных схем химиотерапии в условиях Дневного стационара Института Онкологии. Разработаны методические рекомендации для амбулаторной химиотерапии с целью улучшения качества амбулаторной помощи и улучшение качества жизни онкологических больных.

SUMMARY

Monul Victoria " Peculiarities of Chemotherapy of Malignant Tumours in Ambulatory Care Settings ", PhD Thesis for the Degree of Doctor of Medicine, Chisinau 2017

Thesis Structure: Introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography of 210 titles, 9 appendices, 31 figures and 43 tables, 200 pages of main text. The obtained results were published in 12 scientific publications.

Keywords: Outpatient chemotherapy, metastatic breast, lung and colorectal cancer, response to treatment, toxicity, quality of life, economic analysis.

Field of Research: 321.20 - Oncology and Radiotherapy.

Purpose of Research: Improvement of outpatient chemotherapy outcomes.

Objectives of Research: Comparative evaluation of the effectiveness of outpatient and inpatient chemotherapy of advanced breast, colorectal and non-small cell lung cancer. Analysis of toxicity and assessment of the quality of life of patients undergoing chemotherapy in outpatient settings. Analysis of socio-economic aspects of outpatient chemotherapy.

Novelty and Scientific Originality: This pioneering Thesis is based on a comprehensive, controlled, non-experimental, descriptive and analytical clinical study of chemotherapy in advanced cancer patients treated in inpatient versus outpatient settings. This research has demonstrated the effectiveness of ambulatory chemotherapy of patients with advanced lung, breast and colorectal cancer with acceptable toxicity profile. It has been proved that the quality of life of patients and the treatment costs are optimal for patients treated in outpatient settings.

Important Medical Problem Solved by the Research: It has been proved that inpatient chemotherapy plans can be effectively used in outpatient settings; outpatient chemotherapy has toxicity profile and clinical response indicators identical to those of inpatient chemotherapy; quality of life and efficiency indicators are higher than those of inpatient chemotherapy.

Theoretical Importance and Applied Value of the Research: This research has led to the implementation of state-of-the-art chemotherapy treatment plans in outpatient care settings of the Oncology Institute of the Republic of Moldova. This research has also resulted in the development of the Cancer Patient Guide as well as a special grid for selecting patients for outpatient chemotherapy; the purpose of both is to increase the quality of medical care through a more rigorous control of symptoms and to improve the quality of life of cancer patients.

Implementation of Research Results: Analysis of results obtained in the course of this research has led to the implementation of state-of-the-art chemotherapy treatment plans in the Outpatient Care Unit of the Oncology Institute of the Republic of Moldova.

MONUL VICTORIA

PARTICULARITĂŢI ALE CHIMIOTERAPIEI UNOR TUMORI MALIGNE ÎN CONDIŢII DE AMBULATOR

321.20 - ONCOLOGIE ŞI RADIOTERAPIE

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

Aprobat spre tipar: 29.03.2017
Hârtie ofset. Tipar digital.
Coli de tipar.: 1,8

Formatul hârtiei: A5
Tirajul 50 ex.
Comanda nr. 77

CEP *Medicina* al USMF ”Nicolae Testemiţanu”
or. Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 165, tel: 022 205112