

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC**

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

MONUL VICTORIA

**PARTICULARITĂȚI ALE CHIMIOTERAPIEI UNOR
TUMORI MALIGNNE ÎN CONDIȚII DE AMBULATOR**

321.20 - ONCOLOGIE ȘI RADIOTERAPIE

Teză de doctor în medicină

Conducător științific:	_____	Victor CERNAT Doctor habilitat în medicină, Profesor
Consultant științific:	_____	Iurie BULAT Doctor habilitat în medicină, Profesor
Autorul:	_____	Victoria MONUL Doctorand

CHIȘINĂU, 2017

**© Monul Victoria,
2017**

CUPRINS

ADNOTĂRILE	3
LISTA ABREVIERILOR.....	6
INTRODUCERE	8
1. ACTUALITĂȚI PRIVIND TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AL TUMORILOR MALIGNE ÎN CONDIȚII DE AMBULATORIU (REVISTA LITERATURII)	17
1.1. Mortalitatea și morbiditatea prin cancer și managementul clinic al tumorilor maligne.....	19
1.2. Considerații generale privind tratamentul chimioterapic al tumorilor maligne.....	23
1.3. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu.....	29
1.4. Aspectele socio-economice ale chimioterapiei efectuate în condiții de ambulatoriu..	37
1.5. Factorul psihologic și calitatea vieții pacienților oncologici	42
1.6. Concluzii la capitolul 1	46
2. MATERIALUL CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE.....	47
2.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu.....	48
2.2. Caracteristica preparatelor și regimurilor de tratament citostatic folosite în studiu	48
2.3. Metodologia evaluării rezultatelor tratamentului	59
2.4. Principiile evaluării toxicității tratamentului	62
2.5. Principiile evaluării calității vieții	65
2.6. Procesarea statistică a materialului investigativ	67
2.7. Concluzii la capitolul 2	68
3. REZULTATELE STUDIULUI.....	68
3.1. Rezultatele tratamentului chimioterapic al pacienților cu cancere pulmonare non- microcelulare avansate.....	68
3.2. Rezultatele tratamentului chimioterapic al pacientelor cu cancer metastatic al glandei mamare	77
3.3. Rezultatele tratamentului chimioterapic al pacienților cu cancer colorectal metastatic.....	83
3.4. Evaluarea reacțiilor toxice la pacienții supuși tratamentului chimioterapic efectuate în condiții de ambulatoriu și staționar.....	87
3.5. Evaluarea calității vieții la pacienții supuși tratamentului chimioterapic în condiții de ambulatoriu și staționar	94
3.6. Evaluarea aspectelor economice ale tratamentului chimioterapic efectuat în condiții de ambulatoriu și staționar	103
3.7. Concluzii la capitolul 3	111
4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE, DISCUȚII.....	112
4. 1. Concluzii la capitolul 4	129

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	131
BIBLIOGRAFIE	131
ANEXA 1. CHESTIONAR PRIVIND CALITATEA VIEȚII ÎN ONCOLOGIE (ROTTERDAM SYMPTOM CHECKLIST)	152
ANEXA 2. CHELTUIELI ÎN STAȚIONARUL DE ZI	155
ANEXA 3. CHELTUIELI ÎN STAȚIONAR	157
ANEXA 4. GRILA DE SELECȚIE A PACIENȚILOR PENTRU TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AMBULATORIU	152
ANEXA 5. ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR OBȚINUTE	157
ANEXA 6. ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR OBȚINUTE	157
ANEXA 7. CERTIFICAT DE INOVATOR	157
ANEXA 8. ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI.....	163
ANEXA 9. GHIDUL PACIENTULUI ONCOLOGIC SUPUS TRATAMENTULUI CHIMIOTERAPIC.....	164
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	159
CURRICULUM VITAE	198

ADNOTARE

Monul Victoria „Particularități ale chimioterapiei unor tumori maligne în condiții de ambulator”
Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2017

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale și 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 și colorectal, răspunsul la tratament, toxicitate, calitatea vieții, analiza economică.

Domeniul de studiu: 321.20 - Oncologie și radioterapie.

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului citostatic a pacienților oncologici efectuat în condiții de ambulatoriu.

Obiectivele lucrării: Evaluarea comparativă a eficienței chimioterapiei efectuate în condiții de ambulatoriu și staționar pacienților cu forme avansate de cancer mamar, bronho-pulmonar și colorectal. Studiarea reacțiilor toxice și evaluarea calității vieții la pacienții supuși tratamentului chimioterapic în condiții de ambulator. Cercetarea aspectelor socio-economice ale chimioterapiei efectuate în condițiile Staționarului de zi.

Noutatea și originalitatea științifică: O abordare de pionerat în R.Moldova, în cadrul căreia a fost efectuat un studiu clinic amplu, controlat, neexperimental, descriptiv și analitic al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer avansat, tratați în condiții de ambulatoriu versus staționar. A fost demonstrată eficiența tratamentului chimioterapeutic administrat în condiții de ambulatoriu pacienților cu cancer pulmonar, mamar și colorectal avansat cu profil de toxicitate acceptabil. S-au dovedit că calitatea vieții pacienților și costurile tratamentului a fost mai optimale la pacienții tratați în condiții de ambulatoriu.

Problema științifică importantă soluționată în domeniul respectiv: A fost demonstrată aplicabilitatea eficientă în condiții de ambulatoriu a schemelor de chimioterapie administrate în condiții de staționar cu indicatori identici la capitolele profil de toxicitate și eficacitate clinică și valori superioare a indicatorilor calității vieții și eficiența economică.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Studiul a condus la implementarea schemelor moderne de tratament chimioterapic în cadrul asistenței medicale de ambulatoriu al IMSP IO. Au fost elaborate Grila de selecție a pacienților pentru tratamentul chimioterapic ambulatoriu și Ghidul pacientului oncologic - ambele în scopul creșterii calității actului medical printr-un control riguros al simptomelor și ameliorarea calității vieții pacienților.

Implementarea rezultatelor științifice: Analiza rezultatelor obținute în studiul dat au stat la baza implementării schemelor moderne de tratament chimioterapic în Staționarul 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 метастатическим 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.

LISTA ABREVIERILOR

AC - Schema Doxorubicin cu Ciclofosfamida
ADN - Acid dezoxiribonucleic
AJCC/UICC - The American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control
ALT - Alanin-aminotransferaza
ARN - Acid ribonucleic
ASCO - American Society of Clinical Oncology (Societatea Europeană de Oncologie Clinică)
AST - Aspartat-aminotransferaza
BP - Boală progresivă
BS - Boală staționară
CAF - Schema Ciclofosfamida cu Doxorubicin și Fluorouracil
CBPNMC - Cancerul bronho-pulmonar non-microcelular
CCD - Centrul Consultativ Diagnostic
CCRM - Cancer colorectal metastatic
ChT - Chimioterapie
CMM - Cancer mamar metastatic
CNAM - Compania Națională de Asigurări Medicale
CT - Tomografia computerizată
CV - Calitatea vieții
DR - Durata remisiunii
DS - Durata supraviețuirii
EC - Schema Epirubicin cu Ciclofosfamida
ECG - Electrocardiografia
ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group (statusul de performanță al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei)
EcoCG - Ecografie cardiacă sau ecocardiografia
EP - Schema Etopozid cu Cislatin
ES - Erroare standard
ESMO - European Society for Medical Oncology (Societatea Europeană de Oncologie Medicală)
FAC - Schema Fluorouracil cu Doxorubicin și Ciclofosfamida
FEC - Schema Fluorouracil cu Epirubicin și Ciclofosfamida
FEVS - Frația de ejeție a ventriculului stâng

GP - Schema Gemcitabin cu Cisplatin
ICC - Insuficiența cardiacă congestivă
IMSP IO - Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic
I.M. - Intramuscular
I.V. - Intravenos
Inf. - Infuzia
LN - Limitele normale
Mayo - Schema Fluorouracil cu Calcium folinate
MChT - Monochimioterapie
Mtx - Metotrexat
NaCl - Ser fiziologic
NCI USA - National Cancer Institute USA (Institutul Național de Cancer din SUA)
NIH - National Institutes of Health (Institutul Național de Sănătate)
OMS - Organizația Mondială a Sănătății
PChT - Polichimioterapie
PIB - Produsul Intern Brut
POT - Protocolul optim de tratament
PT5 - Ser fiziologic cu electroliți (Kalium, Magnesium, Calcium)
P±ES - Ponderea cu sau fără eroare standard
RC - Remisiune completă
RMN - Rezonanța magnetică nucleară
RP - Remisiune parțială
RR - Rata de răspuns
SDZ - Staționar de zi
SNC - Sistemul nervos central
TNM - Tumor, nodus, metastasis (Clasificarea Internațională a formațiunilor tumorale)
TGI - Tractul gastrointestinal
TPP - Timpul până la progresia bolii
UE - Uniunea Europeană
USG - Ultrasonografia
VP-16 - Vepezid, Etopozid
5-FU - 5-Fluorouracil
XELOX - Schema Xeloda (Capecitabin) cu Oxaliplatin

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

O fantomă umblă prin Europa, una de sănătate publică stringentă - fantoma cancerului, care reprezintă o sursă generatoare de morbiditate și mortalitate, pe un trend ascendent la nivel global, cu implicații majore atât în domeniul medical, cât și în cel socio-economic.

Accentuate prin frecvența crescută și gravitatea sporită, prin complexitatea diagnostică și terapeutică pe care o presupun, prin prognosticul de viață rezervat, atunci când diagnosticul este stabilit într-un stadiu avansat al bolii, patologiiile oncologice reprezintă o provocare la nivel global. Pentru Țara noastră, interesul pentru cercetarea de față este generat și de existența unor aspecte specifice, precum nivelul scăzut de trai și cultura sanitară a populației, insuficiența politicilor de screening, simptomatologia nespecifică de la debutul bolii, ignorată frecvent și tratată empiric, depistarea tardivă, în stadii avansate, în mai mult de 50% de cazuri. Tratamentul esențial al acestelor patologii este chimioterapia, care poate fi efectuată atât în staționar, cât și în condiții de ambulatoriu și asigură creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții pacienților oncologici.

Chimioterapia efectuată în condiții de ambulatoriu este acceptată în tratamentul tuturor localizărilor cancerului. Numărul pacienților care apelează la tratamentul citostatic de ambulatoriu este în creștere. Acest fenomen se explică prin schimbarea unghiului de vedere cu privire la tratamentul specific de ambulatoriu, eficiența, siguranța și confortul terapiei prin menținerea condițiilor și a modului de viață obișnuit a pacientului, fapt care conduce la ameliorarea stării psihologice a bolnavului, evitarea efectelor negative a mediului spitalicesc, un grad mai bun de suportabilitate a tratamentului și ameliorarea calității vieții pacienților oncologici [49].

Etapă modernă a dezvoltării sistemului ocrotirii sănătății revendică perfecționarea formelor de organizare a asistenței medicale acordate populației în general, și, pacienților diagnosticați cu cancer, în special. Argumentele care au stat la baza extinderii aplicării chimioterapiei de ambulatoriu țin de creșterea numărului pacienților oncologici, elaborarea și implementarea regimurilor de tratament citostatic cu toxicitate redusă, care permit tratamentul în afara staționarului, dezvoltarea industriei farmaceutice și apariția medicamentelor de generație nouă sub formă tabletată, creșterea nivelului serviciilor de diagnosticare și laborator, includerea în programele de cercetare științifică a chimioterapiei de ambulatoriu [30, 32].

Una din principale cauze care a declanșat creșterea rolului chimioterapiei de ambulatoriu este evoluția în domeniul terapiei cancerului. În deceniul VI al secolului trecut se aplica formula

terapeutică care, în scopul obținerii efectului curativ maxim, admitea creșterea toxicității profunde, fapt care impunea aplicarea tratamentului în condiții de staționar. Odată cu dezvoltarea industriei farmaceutice și creșterea rolului terapiei de suport, a apărut și posibilitatea atingerii efectului curativ maxim, evitând reacțiile toxice majore, fapt care a și declanșat “revoluția” chimioterapiei de ambulatoriu [34, 49, 51].

Au fost aduse dovezi și argumente, elaborate programe și scheme de tratament, metodologii de observare, etc. - toate în sprijinul implementării chimioterapiei de ambulatoriu ca metodă de tratament a proceselor maligne. Aceasta metodă impune regulile sale în administrarea preparatelor și în alegerea schemei de tratament, care trebuie să țină cont de aspectele științifice, medicale, sociale și economice în fiecare caz aparte, precum și de vârsta, starea psiho-somatică a fiecărui pacient și de durata lui probabilă de viață [48].

Chimioterapia de ambulatoriu are particularități specifice, avantajele și dezavantajele sale. O simplă copiere a schemelor de tratament medicamentos aplicate în secțiile de chimioterapie nu este suficientă, deoarece, terapia citostatică modernă preferă dozele mari și regimurile intensive, iar condițiile de tratament în ambulatoriu și staționar diferă [51]. Principiul de bază al chimioterapiei de ambulatoriu constă în aplicarea unor programe și regimuri de tratament sistemic medicamentos flancat de tratamente de suport care, pe lângă eficiența curativă, permit un control riguros al reacțiilor toxice, deosebit de periculoase în condițiile extraspitalicești [33].

Din acest considerent, scopul lucrării noastre este analiza aplicabilității programelor contemporane de tratament în Staționar de zi și ameliorarea suportabilității tratamentului specific, nu numai prin terapiile de suport, ci și prin implementarea tehnologiilor complexe a procesului curativ în condiții de ambulatoriu; elaborarea grilei de selecție a pacienților pentru tratamentul chimioterapic ambulatoriu, care trebuie să țină cont de starea generală a pacientului, statusul de performanță, vârstă, complicații cauzate de localizarea neoplaziei, comorbidități asociate, speranța de viață, cerințele speciale privind administrarea preparatelor, posibilitatea controlului efectelor adverse.

Mai jos vom încerca o trecere succintă în revistă a factorilor integrați chimioterapiei de ambulatoriu:

Calitatea vieții și factorul psihologic - a devenit uzuală opinia, conform căreia, starea psihologică a pacientului contribuie decisiv la rezultatele și suportabilitatea oricărui tratament, iar starea psihologică a pacientului depinde în mare măsură de menținerea modului obișnuit de viață, a legăturilor sociale și de familie. Aplicarea tratamentului chimioterapic în condiții de ambulatoriu permite pacientului să rămână în ambianța casei, să evite stresul comunicării cu alți

pacienți, să-și păstreze, în fond, ritmul obișnuit de viață, iar în unele cazuri și capacitatea de muncă [133].

Conceptul de calitate a vieții în corelație cu sănătatea reprezintă un domeniu de interes sporit pentru cercetare, mai ales în condițiile bolii neoplazice. Prognosticul în cazul pacienților cu diagnosticul de cancer metastatic este unul rezervat [3]. Pentru pacienții cu cancer metastatic chimioterapia paliativă va rămâne tratamentul de elecție, care în ultimul deceniu a înregistrat o explozie ca număr de molecule aprobate atât în ceea ce privește chimioterapia clasică cât și terapia moleculară țintită. Totuși, aproximativ 5 ani trăiesc doar 5 % dintre bolnavi. Astfel, sarcina de bază a medicilor oncologi devine asigurarea unui nivel cât mai ridicat al calității vieții pacienților, implicit prin menținerea activităților cotidiene, relațiilor sociale și de familie ale pacienților [195].

Pe lângă suferința psiho-afectivă care însoțește diagnosticul de cancer, simptomele în relație cu boală (cum ar fi durerea, fatigabilitatea, dispneea, scăderea ponderală și confuzia mintală, etc.), reacțiile adverse datorate tratamentului specific (grețuri, vomă, tulburări hematologice, stomizarea la bolnavii cu cancer colorectal ocluziv, mastectomia sanitară la pacientele cu cancer mamar avansat), chimioterapia poate reprezenta un factor cu influență negativă asupra calității vieții, prin problemele medicale, psiho-sociale și economice pe care le implică. În acest sens, scopul lucrării este realizarea studiului comparativ privind efectele chimioterapiei asupra calității vieții pacienților în funcție de aplicarea tratamentului chimioterapic în condiții de ambulator sau în staționar.

Astăzi, când pacientul oncologic trebuie să se transforme din obiect de manipulare medicală în participant activ al procesului curativ, așa cum e firesc într-o civilizație a secolului XXI, este imperios să oferim pacientului și familiei acestuia informații complete și corecte, modulate în funcție de personalitatea fiecărui pacient, cu privire la posibilitatea de a alege metodele de tratament, eficacitatea tratamentului aplicat, la posibile reacții adverse și efecte colaterale, menținerea capacității de muncă, calității vieții etc. [18,35].

Din acest considerent, în scopul ameliorării impactului actului medical asupra pacientului, pe lângă utilizarea tratamentului de suport și psihoterapeutic, se impun acțiuni suplimentare, atât în privința descoperirii de noi modalități de abordare terapeutică sau de ameliorare a celor existente, cât și în elaborarea unui *Ghid al pacientului oncologic*. În acest ghid vor fi explicate cele mai importante metode de diagnostic și tratament, modul în care putem depăși reacțiile adverse posibile. Ghidul va înlesni și eficientiza comunicarea medic-pacient pentru a ameliora rezultatele tratamentului și calitatea vieții pacientului oncologic. Considerăm că un pacient informat va efectua tratamentul la timp, va respecta toate recomandările medicului

curativ, va deveni mai responsabil față de sine și cei din familie, sperând să obținem controlul asupra evoluției bolii și a simptomelor, asigurând astfel un nivel satisfăcător al calității vieții.

Ne-am dorit ca acest ghid să fie util tuturor pacienților oncologici fără discriminare, indiferent de gradul lor de instruire, pregătire sau cultură, să fie un îndrumar care să vină în sprijinul pacienților pentru ai ajuta să recepționeze corect toate informațiile necesare legate de boală și de întreg procesul de îngrijiri medicale, într-un limbaj accesibil. Ne dorim, ca parcurgerea ghidului să ofere pacienților posibilitatea de a participa activ la deciziile medicale, într-un dialog reciproc respectuos și constructiv, iar relația interumană, medic-pacient, cea mai importantă în procesul îngrijirilor medicale, să fie eficientă.

Studiul aspectelor economice reprezintă o altă direcție de cercetare, una extramedicală și de organizare a sistemului sanitar, a elementelor cu o influență directă asupra evoluției chimioterapiei de ambulatoriu. Cerințele dezvoltării moderne reclamă abordări noi ale bolii, în particular, și ale sistemului de sănătate în general. În același timp, capacitatea de a acorda ajutor medical depășește capacitatea societății de a susține cheltuielile legate de sănătate. Costurile legate de sistemul de sănătate depășesc ritmul de creștere a produsului intern brut și ridică problema distribuirii resurselor și a modelelor de organizare a sistemului național de sănătate. Problema raportului cost-eficientă în cazul tratamentului medicamentos al pacienților oncologici este una stringentă. Aplicarea chimioterapiei în condiții de ambulatoriu are un pronunțat efect economic prin creșterea rulajului de paturi, reducerea cheltuielilor de spitalizare și economisirea resurselor materiale.

Pe de altă parte, problema calității actului medical este o variabilă constantă și, indiferent de situația economică a țării, scopul activității medicale trebuie să rămână creșterea nivelului de asistență medicală acordată populației secundată de implementarea reformelor administrative ce țin de elaborarea și optimizarea formelor de organizare a asistenței oncologice la toate nivelele. Noi însă, medicii oncologi, suntem obligați să ținem cont atât de aspectele economice, cât și de raportul cost-eficacitate când decidem schemele de tratament aplicabile în fiecare caz, și să schimbăm, atunci când se impune, accentul de pe tratamentul în condiții de staționar pe cel în condiții de ambulatoriu.

Conform Programelor și Strategiilor de Dezvoltare a sistemului sanitar în Republica Moldova, etapa de tranziție de la sistemul Semașko la cel al Asigurărilor Obligatorii de Asistență Medicală a fost efectuat pe parcursul anilor 1998-2004. Reieșind din acest fapt, în perioada menționată s-au efectuat multiple reforme, s-au implementat principii noi în sistemul sănătății, toate menite să adapteze activitatea medicală la condițiile economiei de piață. Pentru sectorul spitalicesc se alocă, de regula, 55-70% din resursele sistemului de sănătate [17]. Tot mai

frecvent se conștientizează faptul, că este mai eficient de a trece de la deservirea spitalicească la una mai rentabilă din punct de vedere economic, ceea ce conduce la restrângerea sectorului spitalicesc tradițional și dezvoltarea serviciilor de ambulatoriu integrate cu serviciile de asistență medicală primară [46].

Pe parcursul ultimilor ani, în Republica Moldova, au fost înregistrate un șir de reforme și schimbări esențiale în domeniul asistenței medicale, prioritar fiind orientate spre optimizarea serviciilor medicale și 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 [8].

Asistența medicală spitalicească s-a confruntat cu imperativul reducerii numărului de paturi, utilizarea lor eficientă și rațională. Tendința era determinată de necesitatea micșorării cheltuielilor pentru tratamentul bolnavilor internați în staționar. O etapa de dezvoltare ar fi evitarea spitalizării excesive și creșterea numărului de bolnavi tratați în condiții de ambulatoriu.

Strategia dată a fost elaborată în baza experienței noilor țări membre ale UE, precum și a documentelor de bază ale OMS, Directoratului General Sănătate și Protecția Consumatorului al Comisiei Europene, Directoratului Sănătate Nutriție și Populație al Băncii Mondiale, și ale altor organisme internaționale în domeniul politicii sănătății [8, 44, 123]. Această recomandare a fost înaintată în anul 1999 de către OMS și ulterior confirmată de negocierile în desfășurare cu Banca Mondială [44]. Principalele schimbări sunt: mai multă asistență de ambulatoriu și reducerea continuă a duratei de spitalizare.

În baza HG RM nr.668 din 17.07.1997 “Cu privire la aprobarea concepției reformării sistemului asistenței medicale din R. Moldova în condițiile economiei noi pentru anii 1997-2003” au fost întreprinse măsuri de micșorare a numărului paturilor spitalicești [11], ulterior însă, acest act normativ a fost abrogat [9]. În cadrul Institutului Oncologic numărul paturilor în secțiile de chimioterapie a fost redus cu 17%, de la 165 de paturi la 140. Marea parte a pacienților, în deosebi din municipiul Chișinău, a fost redirecționată spre Staționarul de zi CCD pentru tratament în condiții de ambulatoriu.

În 1995, din inițiativa 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 Staționarului de zi al policlinicii Institutului Oncologic, locuri care funcționează și în prezent și sunt extinse până la 24. Numărul pacienților care beneficiază anual de chimioterapie de ambulatoriu în IMSP IO crește. Pe parcursul anului 2007, când a fost inițiat studiul dat, în Staționarul de zi al CCD au beneficiat de tratament specific 587 de pacienți, indice care în anul 2014 - a fost 4.249 de pacienți și are un trend de creștere (Fig.1).

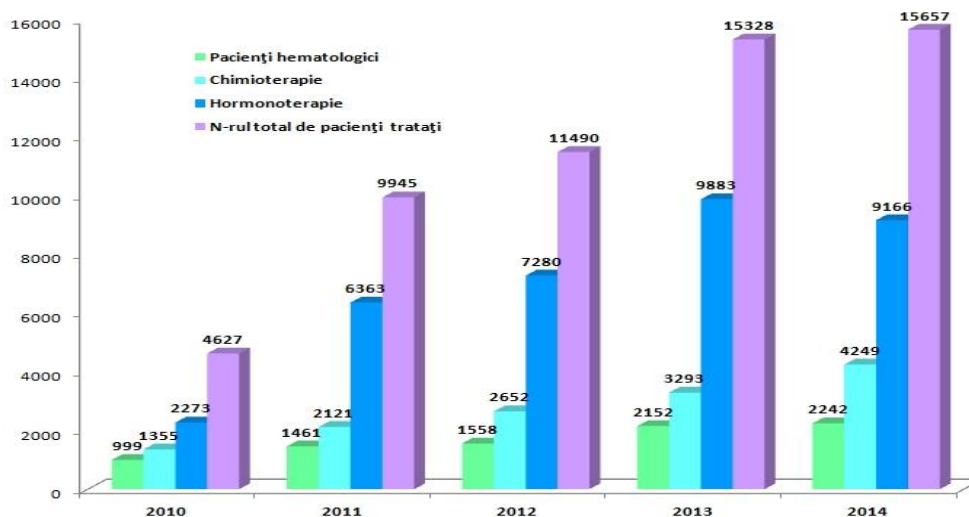


Fig. 1. Dinamica numărului de pacienți tratați în condiții de Staționar de zi CCD IMSP IO anii 2010-2014 (abs.).

La nivel mondial, numărul pacienților care beneficiază anual de chimioterapie de ambulatoriu, crește cu 10-15% [82, 195], în Republica Moldova acest indice atinge 30%.

Anual în IMSP IO sunt înregistrate circa 12 mii de cazuri tratate în secțiile de chimioterapie. Aproximativ 40% din curele de tratament sunt administrate în condiții de ambulatoriu (Staționarul de zi CCD), indice care în 2007 era de 5% [12].

În concluzie, extinderea etapei de ambulatoriu a chimioterapiei, reprezintă o tendință de bază a oncologiei moderne. Abordarea contemporană a chimioterapiei de ambulatoriu reprezintă o direcție distinctă de cercetare, bazată pe siguranța, eficiența, confortul terapiei, impactul economic și trebuie examinată ca o direcție curativă separată.

Analiza bibliografică a literaturii de specialitate, a relevat numărul redus al lucrărilor științifice care abordează tratamentul specific al cancerului efectuat în condiții de ambulatoriu, iar cele existente se bazează pe observații nesemnificative din punct de vedere cantitativ, fiind resimțită lipsa de analiză amplă. Studiul de față este primul de acest gen și, în acest context, am considerat oportună evaluarea aspectelor legate de tratamentul chimioterapic ambulatoriu pornind de la experiența Institutului Oncologic din R. Moldova, centrul de referință fiind Staționarul de zi CCD și secțiile de chimioterapie.

Astfel, au fost studiate mai multe variabile aflate în corelație cu tratamentul medicamentos aplicat pacienților cu cancer avansat, au fost analizate datele din literatura de specialitate și raportate la rezultatele obținute în cadrul Institutului Oncologic din R. Moldova cu **Scopul** de a crește performanța și ameliora rezultatele tratamentului citostatic administrat pacienților oncologici în condiții de ambulatoriu.

În acest sens am identificat și urmărit atingerea obiectivelor de mai jos.

Obiectivele lucrării:

1. Evaluarea a eficienței schemelor de chimioterapie: Cisplatin + Etopozid și Cisplatin + Gemcitabin administrate pacienților cu forme avansate de cancer bronho-pulmonar non-microcelular în condiții de ambulatoriu și staționar.
2. Analiza comparativă a eficienței utilizării combinate de citostatice bazate pe antracicline și taxane la pacientele cu cancer mamar avansat tratate în condiții de ambulatoriu și staționar.
3. Estimarea eficienței schemelor de tratament medicamentos specific Mayo și XELOX la pacienți cu cancer colorectal avansat efectuat în condiții de ambulatoriu comparativ cu cel aplicat staționar.
4. Studiarea reacțiilor toxice ale chimioterapiei efectuate în condiții de ambulatoriu și staționar.
5. Evaluarea calității vieții pacienților supuși tratamentului chimioterapic în condiții de ambulatoriu versus staționar.
6. Cercetarea aspectelor socio-economice ale chimioterapiei efectuate în condițiile Staționarului de zi.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute: pentru prima dată în R.Moldova a fost efectuat un studiu complex de analiză a particularităților tratamentului chimioterapic în condițiile Staționarului de zi al CCD IMSP IO. În cadrul cercetării de față a fost efectuat un studiu clinic amplu, controlat, neexperimental, descriptiv și analitic al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer avansat, tratați în condiții de ambulatoriu și în condiții de staționar.

- ✓ A fost efectuată o analiză comparativă a eficienței imediate și la distanță a schemelor de tratament administrate frecvent în cazurile de cancer mamar, colorectal și pulmonar metastatic și a gradului de toxicitate a tratamentului chimioterapic efectuat în ambulatoriu și staționarul Institutului Oncologic.
- ✓ A fost evaluată calitatea vieții pacienților cu tumori maligne metastatice în cazurile de cancer bronho-pulmonar, ale colonului, ale glandei mamare, tratați în condiții de ambulatoriu și staționar.
- ✓ A fost întreprinsă o analiză și evaluare economică a tratamentului chimioterapic aplicat ambulatoriu și în staționar în IMSP Institutului Oncologic.
- ✓ A fost elaborată grila de selecție a pacienților pentru tratamentul chimioterapeutic ambulatoriu.

- ✓ A fost întocmit Ghidul pacientului oncologic tratat chimioterapic în scopul creșterii calității actului medical printr-un control mai riguros al simptomelor și ameliorarea calității vieții pacienților oncologici.

Problema științifică importantă soluționată:

A fost demonstrată aplicabilitatea eficientă în condiții de ambulatoriu a schemelor de chimioterapie administrate în condiții de staționar cu indicatori identici la capitolul profil de toxicitate și eficacitate clinică și valori superioare a indicatorilor calității vieții și eficiența economică.

Importanța teoretică a lucrării:

A fost demonstrată eficiența tratamentului chimioterapeutic administrat în condiții de ambulatoriu pacienților cu cancer pulmonar, mamar și colorectal avansat cu profil de toxicitate acceptabil. S-a argumentat că, calitatea vieții pacienților și costurile tratamentului ating valori optime la pacienții tratați în condiții de ambulatoriu.

Din punct de vedere teoretic lucrarea de față prezintă un grad ridicat de interes pentru cadrele medicale în general, specialiștii din domeniul oncologiei în special, managementul centrelor oncologice pentru eficientizarea organizării spitalicești și a secțiilor de chimioterapie pe întreg teritoriul Republicii Moldova.

În vederea facilitării sursei informaționale pentru pacienți a fost elaborat un ghid-suport și aplicat în practică testele pentru evaluarea calității vieții și stării psiho-emoționale a pacientului oncologic.

Valoarea aplicativă a lucrării: a fost argumentată utilitatea tratamentului chimioterapic ambulatoriu prin demonstrarea eficienței acestuia în condiții de siguranță pentru viața bolnavului, prin ameliorarea calității vieții pacienților oncologici, inclusiv argumentarea socio-economică.

Studiul a condus la implementarea schemelor moderne de tratament chimioterapic în cadrul asistenței medicale de ambulatoriu al IMSP IO.

A fost elaborată grila de selecție a pacienților pentru tratamentul chimioterapic ambulatoriu.

Rezultatele obținute au permis optimizarea conduitei terapeutice în condițiile Staționarului de zi.

A fost elaborat ghidul pacientului oncologic pentru a îmbunătăți comunicarea medic-pacient în vederea ameliorării rezultatelor tratamentului și calității vieții pacientului oncologic tratat în condiții de ambulator.

Rezultatele obținute au fost aprobate la 5 Congrese Naționale și Internaționale, la Conferința Științifico-practică a Oncologilor în 2011, 2012 și la Societatea Științifico-practică a Oncologilor din R. Moldova în anul 2012, 2014.

Sumarul compartimentelor tezei. În Introducere sunt elucidate actualitatea și importanța temei supuse cercetării, este descrisă și evaluată situația în domeniu, direcția principală a fost orientată spre tratamentul chimioterapic ambulatoriu. Sunt formulate scopul și obiectivele cercetării științifice efectuate, elucidate noutatea studiului științific, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, rezultatele studiului prezentate pentru susținere, aprobarea rezultatelor studiului clinic.

Capitolul I prezintă o sinteză a literaturii de specialitate, care se bazează pe 210 surse bibliografice, de asemenea au fost consultate sursele bibliografice din R. Moldova, UE, SUA și din România. Au fost evaluate datele recente privind tratamentul chimioterapeutic administrat pacienților oncologici, tratați în condiții de ambulatoriu și staționar, principiile contemporane de tratament medicamentos și strategiile terapeutice în oncologia medicală, cerințele și criteriile de spitalizare a pacienților oncologici pentru tratament chimioterapeutic, monitorizarea pacienților în condițiile de ambulatoriu și efectele secundare ale chimioterapiei, aspectele socio-economice ale tratamentului ambulator, factorii psihologici și calitatea vieții pacienților oncologici supuși chimioterapiei în condiții de ambulatoriu și staționar.

Capitolul II conține date privind loturile de pacienți. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu, caracteristica preparatelor și a regimurilor de tratament citostatic folosite, metodologia evaluării rezultatelor tratamentului, principiile evaluării toxicității tratamentului și a calității vieții pacienților.

Capitolul III. În acest compartiment au fost analizate și interpretate rezultatele tratamentului chimioterapic a eșantionului reprezentativ care a inclus 386 de pacienți cu cancere pulmonare non-microcelulare avansate, cu cancer colorectal și mamar metastatic, cărora le-au fost aplicate 1512 cure de tratament chimioterapic în scop curativ. În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii, durata remisiunii și timpul de supraviețuire), toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților tratați în condiții de ambulatoriu și staționar.

Capitolul IV conține sinteza rezultatelor obținute în lucrarea dată și discuții pe temă, care sunt urmate de Concluzii generale și recomandări, bibliografie și anexe.

1. ACTUALITĂȚI PRIVIND TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AL TUMORILOR MALIGNЕ ÎN CONDIȚII DE AMBULATORIU (REVISTA LITERATURII)

1.1. Mortalitatea și morbiditatea prin cancer și managementul clinic al tumorilor maligne

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, cancerul reprezintă una din principalele cauze de deces în țările dezvoltate, fiind devansat doar de bolile cardio-vasculare [5, 99]. În raportul de sinteză Sanigest 2010 se menționează faptul, că la o populație de 3,5 milioane de oameni, în Republica Moldova sunt înregistrate circa 42 000 de persoane cu diagnostic de afecțiune oncologică, ceea ce reprezintă un factor de incidență a cancerului de 1,2% [98, 197]. Conform datelor OMS până în 2030 anual vor fi diagnosticate cu cancer circa 10 000 de persoane [98, 203].

În anul 2014 la IMSP Institutul Oncologic au fost luați în evidență 8860 pacienți cu cancer, față de 8043 în anul 2009 și 6820 în anul 1985. În ceea ce privește indicele morbidității prin cancer, el se cifrează la 240,7 cazuri la 100.000 de oameni în anul 2014, față de 225 cazuri în anul 2009 și 165,2 cazuri în 1985, exprimând un trend de creștere. La capitolul mortalitatea oncologică se înregistrează 162,1 din cazurile anuale de deces la o populație de 100.000 persoane în 2014 comparativ cu 158,1 cazuri în anul 2010 [4, 12, 45].

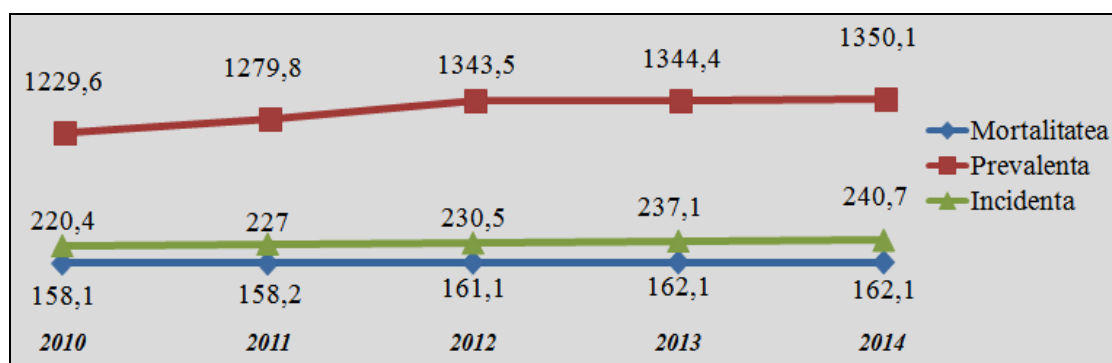


Fig. 1. 1. Nivelul incidenței, prevalenței și mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova, anii 2010-2014 (cazuri la 100 mii populație).

Există o tendință de creștere lentă, dar progresivă a morbidității și a mortalității prin cancer, valabilă la ambele sexe, cu precădere la cel masculin [4, 5, 98, 99]. O proporție considerabilă, în creștere, a deceselor prin cancer se atestă în rândul populației tinere: potrivit

Centrului Național de Management în Sănătate, 30 la sută din pacienții oncologici decedați făceau parte din categoria activă din punct de vedere al capacității de munca [4].

Rezultatele publicate de Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului au arătat că, la nivel mondial, cancerul bronho-pulmonar, mamar și cel colorectal, sunt cele mai frecvente tipuri de cancer diagnosticat și sunt printre primele cauze de deces prin cancer [99, 117].

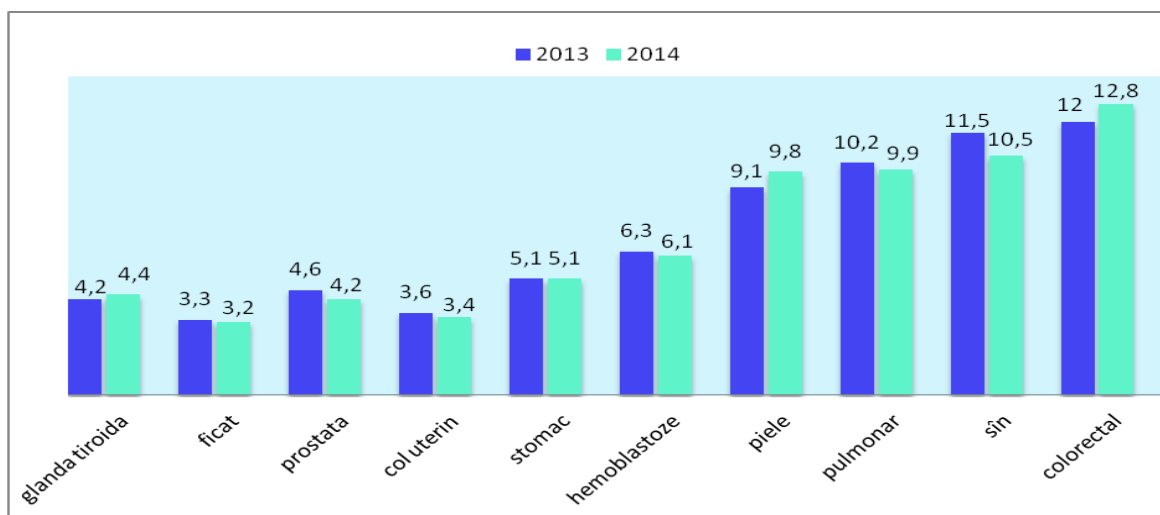


Fig. 1. 2. Zece tumori maligne mai des întâlnite în Republica Moldova în anul 2014 (%)

Analizând dinamica morbidității prin tumori maligne din punct de vedere structural, în R.Moldova cancerul colorectal se plasează pe locul I, urmat de cancerul mamar și cancerul pulmonar, atingând în structura generală a incidenței o pondere considerabilă care constituie o treime din totalul de tumori maligne [4, 5].

Tabelul 1. 1. Structura morbidității prin tumori maligne în R. Moldova anii 2010-2014 (abs.,%).

	Anul 2010		Anul 2011		Anul 2012		Anul 2013		Anul 2014	
	Abs.	P, %	Abs.	P, %	Abs.	P, %	Abs.	P, %	Abs.	P, %
TOTAL (C00-C97)	7882	100	8080	100	8204	100	8441	100	8860	100
Cr colorectal (C18-C21)	1027	13±0,37	1015	12,6±0,36	1004	12,2±0,36	1013	12,3±0,35	1110	12,5±0,35
Cr gl. mamare (C50)	834	10,6±0,34	895	11,1±0,34	871	10,6±0,33	969	11,8±0,35	954	10,8±0,32
Cr pulmonar (C33-C34)	854	10,8±0,35	893	11,1±0,34	836	10,2±0,33	858	10,5±0,33	858	9,7±0,31

Conform datelor statistice, cancerul sistemului respirator este a doua cauză de deces prin maladii respiratorii, reprezentând aproximativ un sfert (23%) din totalul mortalității respiratorii [176] și ocupă primul loc în structura mortalității oncologice în ultimii 5 ani în Republica Moldova [4, 5, 27, 28, 31]. Numărul deceselor provocate de cancerul colorectal și mamar este

înalt, chiar dacă în ultimul deceniu au fost obținute rezultate semnificative în tratamentul acestor patologii (Tab. 1.2).

Tabelul 1. 2. Structura mortalității oncologice în Republica Moldova anii 2010-2014 (abs.,%).

	Anul 2010		Anul 2011		Anul 2012		Anul 2013		Anul 2014	
	Abs.	P, %	Abs.	P, %	Abs.	P, %	Abs.	P, %	Abs.	P, %
TOTAL (C00-C97)	5632	100	5635	100	5734	100	5835	100	6049	100
Cr colorectal (C18-C21)	849	15,1±0,47	773	13,7±0,45	765	13,3±0,44	774	13,5±0,44	811	13,4±0,43
Cr gl. mamare (C50)	726	12,9±0,46	703	12,5±0,44	712	12,4±0,43	726	12,7±0,43	605	10,0±0,38
Cr pulmonar (C33-C34)	469	8,3±0,36	475	8,4±0,36	486	8,5±0,36	525	9,2±0,37	774	12,8±0,42

Este tragic faptul că, circa 50% din pacienții depistați cu tumori maligne sunt în stadii avansate, iar în cazul cancerului pulmonar (stadiul IIIb și IV) această cifră depășește 70% și metodă de elecție existentă de tratament pentru această categorie de bolnavi este chimioterapia [4, 5, 36, 37, 38, 45] (Figura 1.3).

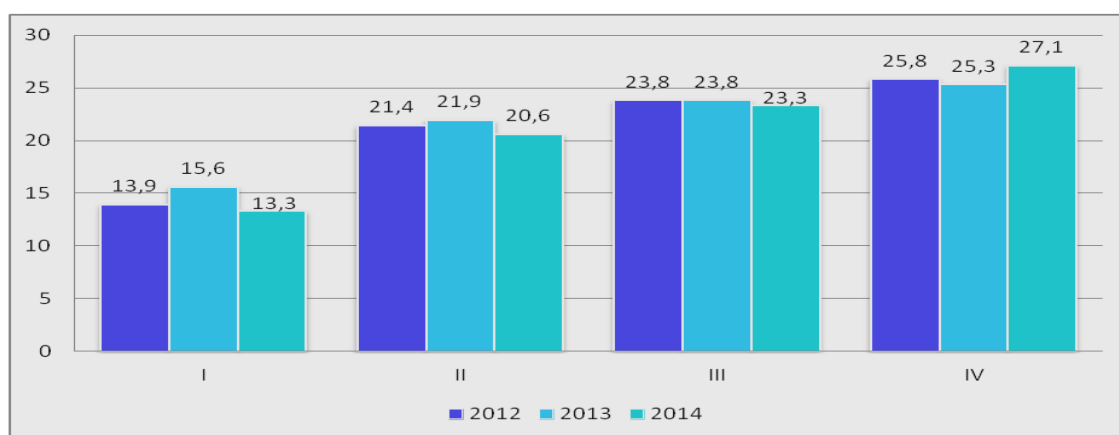


Fig. 1. 3. Pondere bolnavilor primar depistați cu tumori maligne în Republica Moldova în funcție de stadiul maladiei, a. 2011-2014 (%).

Incidența ridicată a cancerului, schimbările demografice și nivelul socio-economic scăzut conduc la creșterea numărului pacienților oncologici.

La nivel mondial instituțiile de asistență medicală au evoluat semnificativ în special la compartimentul managementului tratamentului cancerului. Din această perspectivă, a managementului, tratamentul cancerului este organizat în baza centrelor de oncologie care funcționează în rețea, fiind consolidat prin: structuri de coordonare, instituționalizarea rețelelor și a centrelor regionale de oncologie, dezvoltarea cooperării interregionale în contextul centrelor de cercetare în domeniul oncologiei. Au fost elaborate și implementate abordări, metodologii și tehnici noi, cum ar fi acordul informat al pacientului privind diagnosticul și tratamentul de

aplicat, multidisciplinaritatea în cadrul ședințelor consultative, angajamentul față de planurile de îngrijire personalizate, implementarea metodelor de asistență și suport care includ controlul durerii și îngrijirile paliative [29, 183, 197].

Îmbunătățirea serviciilor de îngrijire a pacienților oncologici este un obiectiv permanent al actorilor de sănătate, ceea ce conduce la asigurarea fiecărui pacient cu suport terapeutic oferit în baza standardelor de buna practică clinică (numite protocoale), validate de către comunitatea științifică și coordonate între specialiștii implicați în tratamentul și monitorizarea pacienților oncologici. Un program de îngrijire personalizat care rezultă din această propunere terapeutică permite medicului să ia decizii de tratament cu acordul pacientului [74, 173].

Începând cu anul 2009, în unele țări europene, instituțiile medicale oncologice trebuie să dispună de o autorizație specială emisă de instituții de profil de tipul Agenția Regională Spitalicească [183]. Acest dispozitiv de autorizare provine dintr-o conlucrare a Ministerului Sănătății, Institutului Național de Cancer, Asociația Spitalelor, a profesioniștilor din domeniul sănătății și a asociațiilor de lupta împotriva cancerului.

Acest model de organizare revendică respectarea celor 6 condiții transversale de asigurare a calității asistenței medicale:

1. Dispozitivul de anunț (acord informat);
2. Consultare multidisciplinară;
3. Respectarea standardelor de bună practică;
4. Furnizarea unui program de asistență personalizată;
5. Accesul la îngrijire suplimentară și suport pentru pacienți;
6. Accesul la inovații și cercetare clinică.

În Franța, spre exemplu, există 881 de instituții medicale autorizate pentru cel puțin una din cele trei direcții terapeutice (chirurgie, radioterapie și chimioterapie). Agențiile Regionale de Sănătate au emis în total 1408 de licențe, pentru asistența medicală specializată de chirurgie, chimioterapie sau radioterapie.

Tabelul 1. 3. Distribuția pe domenii terapeutice și numărul de practici autorizate în Franța (abs.).

<i>Instituția</i>	<i>Chirurgie</i>	<i>Chimioterapie</i>	<i>Radioterapie</i>	<i>Total</i>
Instituțiile autorizate pentru o practica terapeutică unica	335	36	72	443
Instituțiile autorizate pentru doua practici terapeutice	341	1	7	349
Instituțiile autorizate pentru trei practici terapeutice				89

Din cele 881 instituții medicale autorizate, 766 instituții realizează intervenții chirurgicale pacienților oncologici, 473 instituții oferă tratamente de chimioterapie și 169 unități prestează tratamente radioterapice. Circa 89 de instituții medicale, reprezentând 10% din cele autorizate, au condițiile necesare pentru a practica toate trei discipline și de a oferi tratamente terapeutice în chirurgia oncologică, radioterapie și chimioterapie [183] (Tab.1.3).

În funcție de starea pacientului și de complexitatea tratamentului, chimioterapia poate fi aplicată:

- În timpul unei spitalizări pe câteva zile.
- În staționarul de zi pentru o perioadă de câteva ore.
- La domiciliu (chimioterapie și îngrijire la domiciliu în UE).

Cu toate acestea chimioterapia este realizată mai mult în condiții de ambulatoriu (până la 80%) [115], deși, în ultimul timp, crește numărul pacienților care beneficiază de tratament chimioterapic la domiciliu (în anul 2010 acest indice a fost de 3%) [183].

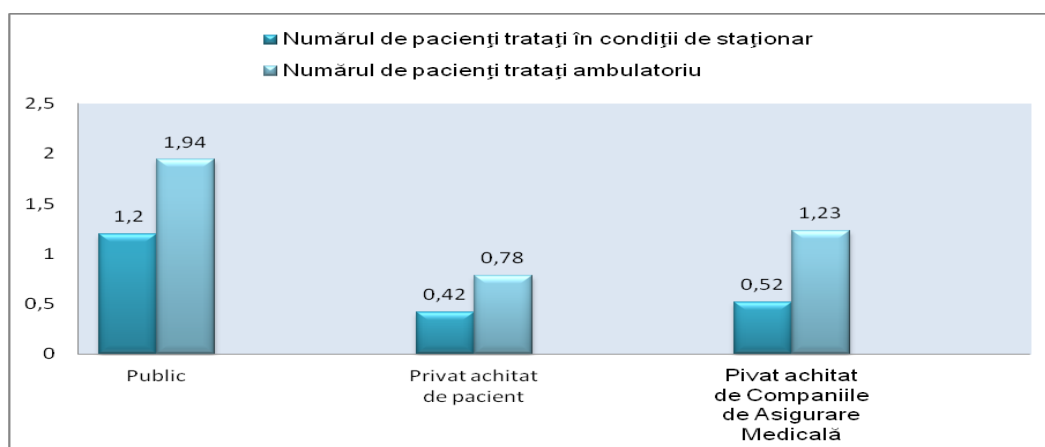


Fig. 1. 4. Distribuția de sesiuni de chimioterapie în ambulatoriu și staționar

1.2. Considerații generale privind tratamentul chimioterapic al tumorilor maligne

Tratamentul cancerelor cu agenți chimioterapici citostatici și citotoxici se numește *chimioterapie*. Scopul principal al tratamentelor cu agenți chimioterapici este de a preveni celulele canceroase să se multiplice, să invadeze, să metastazeze și în final să ucidă gazda [25, 50, 82].

Termenul de chimioterapie a fost introdus de către Paul Erlich la începutul secolului XX. Prima clasă de citostatice, agenți alkilanți, s-a născut din observația că, gazul de luptă Iperită

(gazul muștar), utilizat în Primul Război Mondial, determină modificări ale țesutului limfoid și conduce la mielosupresie [110, 138].

Utilizarea substanțelor chimice în tratarea cancerului datează din 1942, prin aplicarea clinică a derivaților de Nitrogen muștar de către Louis S. Goodman și Alfred Gilman unui pacient cu Limfom non-Hodgkin [108, 109, 111]. Primul caz de vindecare a pacientului diagnosticat cu cancer metastatic a fost semnalat în 1956, când Metotrexatul, medicament utilizat azi pe larg în chimioterapie, a fost folosit pentru tratarea unei tumori rare, numite coriocarcinom [148].

În deceniul VI al secolului trecut ia naștere era chimioterapiei - „o viziune sanitară a iadului”, - așa cum o numește Siddhartha Mukherjee, autorul cărții “The Emperor of All Maladies”. Toate marile publicații din lume încep să publice studii despre cancer, rafturile librăriilor sunt ocupate de cărți de oncologie, iar cinematografia nu ocolește nici ea acest subiect. Pentru aplicarea chimioterapiei, pacienții erau izolați în saloane specializate, un fel de „închisori” în care nimeni nu avea voie să pronunțe cuvântul „cancer”. Geamurile încăperilor erau dotate cu plase de sârmă, pentru a-i împiedica pe suferinzi, care aveau un ten de culoare portocalie (din cauza tratamentului ce li se administra), să se sinucidă. Dilema principală a deceniului din punct de vedere medical se rezuma la chestiunea citostaticelor: dacă sunt sau nu ele, citostaticile, un rău necesar? A fost nevoie de mult curaj din partea medicilor pentru a practica chimioterapia în anii 60 ai secolului XX [110, 126].

În anii 1960-1970 studiile științifice au schimbat abordarea existentă în tratamentul medicamentos în favoarea utilizării chimioterapiei agresive, cu doze mari și folosirea combinațiilor de medicamente chimioterapeutice (polichimioterapie) ca modalitate de tratament a cancerului. În cele din urmă eficacitatea tratamentului chimioterapic a crescut [67, 68, 83, 85, 88, 103, 104, 113], dar era o eficacitate obținută cu prețul unei toxicități sporite. Agenții chimioterapici tradiționali acționează prin uciderea celulelor care se divid rapid, una dintre principalele proprietăți ale celulelor canceroase. Acest lucru înseamnă, că, chimioterapia afectează și celulele care se divid rapid în condiții normale, precum măduva osoasă, tractul digestiv, foliculii de păr etc. Astfel se ajunge la cele mai frecvente efecte secundare ale chimioterapiei: mucozitele, alopecia, amenoreea, mielosupresia (anemia, leucopenia, agranulocitoza și trombocitopenia), prin urmare și imunosupresia cu asocierea complicațiilor infecțioase etc. Suportabilitatea tratamentului era dificilă, cu multe complicații, pacienții se aflau în boxe speciale, obligatoriu în condiții de staționar și aveau nevoie de un tratament de suport, care includea utilizarea combinațiilor de antibiotice [84, 126] și transfuzii de componente sanguine [107]. În deceniile VI-VII ale secolului trecut se aplica formula terapeutică care, în

scopul obținerii efectului curativ maxim, admitea creșterea toxicității profunde, fapt care impunea aplicarea tratamentului în condiții de staționar.

După anii 80, descoperirile din domeniul medical au evoluat într-un ritm rapid. Rezultatele obținute în tratamentul cancerului sunt consecința unor eforturi susținute, constante și intense în domeniile cercetării fundamentale, cercetării clinice și învățământului, interdependente între ele. Practica modernă oncologică este bazată pe rezultatele a mii de studii clinice întreprinse în ultimele decenii, studii care au constituit baza progresului rapid în domeniu. Aceasta a condus la “victoria rațiunii vieții cu salvarea maximă a calității vieții” prin încorporarea unor medicații diverse, de la clasicele citostatice citotoxice la noile molecule inteligente, factori de creștere, agenți citoprotectori, la care se asociază o gamă largă de medicamente care combat efectele secundare ale chimioterapiei, fapt care a permis aplicarea tratamentului chimioterapic și în condiții de ambulatoriu [87].

Inițial, în condiții de ambulator, se indica tratamentul citostatic peroral (Mercaptopurin, Metotrexat, Leukeran, Lomustin, Endoxan, Etopozid etc.), subcutanat (interferoane), schemele de tratament citostatic MChT cu 5-FU, Mtx sau Ciclofosfamida [49]. Odată cu dezvoltarea industriei farmaceutice și creșterea rolului terapiei de suport, a apărut posibilitatea de a efectua PChT și a implementa scheme moderne de tratament chimioterapic în condiții de ambulatoriu.

Mijloacele moderne de tratament sistemic includ citostaticele, agenții hormonal, modificatorii biologici ai răspunsului imun sau terapiile moleculare țintite (targeted), mijloace care afectează supraviețuirea celulelor canceroase din întreg organismul. Pe baza cunoștințelor despre cinetica celulară, au fost elaborate principiile moderne ale asocierii chimioterapicelor [24, 25, 54], care permit aplicarea ChT cu următoarele scopuri:

- curativ: unele tumori pot fi vindecate prin utilizarea ChT, singură sau în asociere cu alte modalități terapeutice;
- de control: când vindecarea nu mai este un obiectiv realist, ChT poate fi utilizată pentru controlul bolii (oprirea extensiei) sau ameliorarea calității vieții;
- paliativ: se utilizează pentru reducerea dezvoltării tumorii și a simptomelor secundare și, posibil, pentru creșterea calității vieții sau obținerea unui beneficiu clinic (ameliorarea statusului de performanță, creșterea ponderală, dispariția/diminuarea durerii și/sau altor simptome).

Profesorul român Lucian Miron a punctat **10 principii ale tratamentului chimioterapic** [24, 25] care întrunesc condițiile optime ale conduitei conservative a maladiei oncologice, principii la care subscriem și noi, reproducându-le mai jos integral:

1. *Existența unei echipe specializate:* tratamentul chimioterapic necesită prezența unei echipe specializate multidisciplinare, pacienții urmând a fi tratați numai după investigarea completă și doar dacă există accesul total la serviciile clinice și de laborator.

2. *Existența unei responsabilități definite:* chimioterapia citotoxică trebuie prescrisă, preparată și administrată de medici, personal mediu și farmaciști specializați. Toate aspectele tratamentului chimioterapic trebuie să fie subiectul unor proceduri și standarde controlate de medicii seniori.

3. *Existența unor protocoale scrise:* prescrierea tratamentelor standard trebuie bazată pe protocoalele vizate de medicii seniori. Copiile protocoalelor trebuie să fie accesibile întregului corp medical, prescrierea unor tratamente în afara lor trebuie autorizată de medicii seniori cu mare experiență.

4. *Prescripții clare:* prescripțiile trebuie să fie clare, detaliate și să specifice: data începerii tratamentului, identitatea pacientului, denumirea și dozele medicamentelor administrate, schemele de administrare, timpul, frecvența și/sau durata administrării.

5. *Existența unui personal specializat în prepararea medicației :* dozele de chimioterapie trebuie să fie preparate de un personal specializat, preferabil în farmacia spitalului. Toate dozele trebuie să specifice: data preparării și momentul expirării, identitatea pacientului, denumirea medicamentului și volumul diluției, doza și modul de administrare.

6. *Existența unui personal specializat în administrarea medicației:* medicii și personalul mediu trebuie să fie familiarizați cu agenții chimioterapici, dozele și schemele de administrare.

7. *Evaluarea pacienților la debutul tratamentului:* valorile hematologice și biochimice trebuie verificate înaintea începerii chimioterapiei. Acestea, împreună cu evaluarea toleranței pacientului la terapia prescrisă, trebuie să reprezinte baza eventualelor modificări ale tratamentului.

8. *Informarea pacienților asupra tratamentului:* pacienții trebuie să fie informați adecvat, în scris și verbal, pentru a estima în mod real beneficiile tratamentului.

9. *Instrucțiuni clare pentru aparținători:* pacienții și rudele lor trebuie instruiți asupra administrării chimioterapiei orale și a altor medicamente (antiemetice, Acid folinic după Metotrexat etc.) după externare. Pacienții trebuie atenționați asupra apariției efectelor secundare posibile sau a infecțiilor.

10. *Comunicarea cu medicul de familie:* medicul de familie trebuie informat în momentul începerii chimioterapiei. Obiectivele tratamentului, detaliile relevante și efectele secundare posibile trebuie explicate și actualizate permanent.

Alegerea tratamentului medical constituie evenimentul cel mai important din toată terapia medicală, necesitând competență, experiență și informare permanentă.

Indiferent de stadiul bolii și tipul histologic, un status de performanță depreciat este un obstacol major, care contraindică chimioterapia. Statusul de performanță (Scala Karnofsky, ECOG) - se referă la nivelul de activitate de care pacientul este capabil [25, 61, 170]. Acesta s-a dovedit un indicator de prognostic și predictiv independent de stadiul bolii și tipul histologic, care reflectă condițiile de comorbiditate ce influențează evoluția sub tratament.

Printre factorii care depind de pacient, vârsta și patologiiile concomitente reprezintă un element de alegere a protocolului de chimioterapie. În general, la vârstele avansate (>70 ani), în funcție de statutul funcțional, se recomandă monochimioterapia [63, 149].

Tratamentul bolii recidivate impune și precizarea noțiunii de recidivă chimiorezistentă (în general, când boala este fără răspuns sau recidivează la un interval < 3 luni după completarea primei linii de terapie) sau recidivă chimiosensibilă (recidiva la un interval > 3 luni după completarea primei linii de terapie). Pacientul pretratat cu chimioterapie trebuie considerat diferit de pacientul chimioterapic naiv. Trebuie efectuată analiza critică a evoluției bolii după chimioterapie. În cazurile de progresare a bolii alegerea celei de-a doua linii de tratament trebuie să țină cont de faptul, că procente de regresie atinse sunt net inferioare (în general, de ordinul a 20-30%) față de cele obținute cu linia I [74].

Alegerea unui protocol de chimioterapie are în vedere un anumit rezultat, care trebuie măsurat imediat sau tardiv. Rezultatele imediate vor trebui apreciate după primele 2-3 cicluri, iar cele tardive la sfârșitul ChT și ulterior, când se va efectua un bilanț în termenii răspunsului la tratament (modificarea dimensiunilor tumorale, a markerilor tumorali sau ai altor modificări obiective care reprezintă beneficiul terapeutic), ai unor modificări subiective (calitatea vieții) și ai supraviețuirii pacienților [25].

Categoriile de răspuns sunt bazate pe măsurarea leziunilor-țintă:

- Remisiune completă (RC)
- Remisiune parțială (RP)
- Boală staționară (BS)
- Boală progresivă (BP)

Noțiunea de *beneficiu clinic* reunește 3 parametri obiectivi, ușor de evaluat: statusul de performanță (apreciat pe scala Karnofsky sau ECOG), durerea și scăderea ponderală. Ameliorarea unuia dintre acești trei factori (fără deprecierea celorlalți), pe o durată de cel puțin 4 săptămâni, semnifică obținerea beneficiului clinic, care este o modalitate obiectivă de evaluare a

eficacității unui protocol terapeutic. Pentru unele neoplazii, ameliorarea calității vieții este cel mai fidel indicator al supraviețuirii [25].

În concluzie, alegerea tratamentului chimioterapic trebuie să țină cont de mai mulți factori. În prezența neoplaziei netratate în prealabil cu citostatice, chimiosensibilă, chiar dacă nu întotdeauna potențial curabilă, tratamentul trebuie ales cu maximă atenție. În cazurile pretratate, la pacienții vârstnici, cu comorbidități asociate, cu speranță de viață limitată, alegerea chimioterapiei, în deosebi în condiții de ambulatoriu, trebuie să fie justificată individual pentru a oferi o paliativă consistentă, cu un control al simptomelor și minimizarea efectelor colaterale.

Abordul rațional al pacientului cu cancer este un abord pluridisciplinar. Beneficiile potențiale vor fi apreciate în funcție de reacția tumorală și vor fi obiective realiste de îngrijire, care să urmărească în primul rând calitatea vieții. Deși pacientul reprezintă arbitrul final, familia și medicul terapeut trebuie să participe și să comunice în cursul procesului decizional terapeutic.

Evoluția progresului tehnico-științific din ultimele decenii a permis înregistrarea unor succese fără precedent în confruntarea cu boala canceroasă. Spre deosebire de trecut cancerul este astăzi mult mai tratabil. Totuși, sunt situații clinice în care rareori se poate oferi o speranță de prelungire a supraviețuirii. În aceste cazuri, misiunea medicului oncolog este să ofere un timp mai lung de control al simptomelor, cu stoparea evoluției bolii și să acorde îngrijiri corespunzătoare fără a atenta la calitatea vieții. Vindecarea cancerului cu chimioterapie sau alte tratamente sistemice mai puțin toxice a reprezentat dezideratul pe termen lung atât al oncologilor, cât și al pacienților [25, 29, 30, 89].

Pentru armonizarea de bune practici, asigurarea calității tratamentului, accesul nediscriminatoriu al tuturor pacienților la servicii medicale de calitate la nivel de IMSP Institutul Oncologic, inclusiv în Staționarul de zi, au fost elaborate și implementate **protocoale și standarde terapeutice**, opțiuni și recomandări de tratament a pacienților oncologici.

În scopul promovării și realizării obiectivelor politicii naționale de sănătate, prevederilor Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017, implementării noilor metode de diagnostic și tratament, pentru sporirea calității asistenței medicale, în Republica Moldova au fost aprobate următoarele legi:

- ✓ Ordin MS nr. 340 din 29.08.2007 “Cu privire la actualizarea și implementarea în practica medicală a standardelor medico-economice de asistență medicală” [10].
- ✓ Ordin MS nr. 235 din 09.06.2008 “Despre implementarea în practica medicală a standardelor medicale de diagnostic și tratament” [13].
- ✓ Ordin MS nr. 124 din 21.03.2008 “Cu privire la modalitatea de elaborare și aprobare a protocoalelor clinice naționale” [42].

Ideea centrală a medicinei bazate pe evidențe este ierarhizarea calitativă a dovezilor relevante în elaborarea deciziei terapeutice [74]. În alegerea unui tratament, medicul specialist va face apel la cunoștințe bazate pe standardele de terapie actuale și mai puțin pe experiența personală. Standardele de tratament sunt bazate pe studii clinice, modele practice concepute pentru a elimina posibilitatea unor erori sistematice [100]. Majoritatea protocoalelor actuale standardizează, pe cât posibil, diversele aspecte diagnostice, terapeutice și de urmărire pentru a reduce heterogenitatea caracteristicilor biologice ale unui pacient oncologic [196, 199].

Există o tendință (în creștere) de utilizare a ghidurilor bazate pe dovezi - care pot asista medicul oncolog în selectarea opțiunilor de tratament aplicabile în practica medicală - elaborate de ASCO, ESMO și alte organizații [25, 58, 202].

Protocolul tratamentului este stabilit în cadrul ședințelor și consultului multidisciplinar. Tratamentul medicamentos al cancerului se bazează pe protocoale de îngrijire. În linii generale, protocolul conține o descriere detaliată a tratamentului, instrucțiuni privind modul de utilizare a medicamentelor și prevenirea efectelor secundare, definirea criteriilor de răspuns, evaluarea toxicității, aspecte tactice și a monitorizării, indicațiile și contraindicațiile posibile pentru tratamentul specific și criteriile generale de spitalizare. Protocolul furnizează, în esență, o abordare specifică a bolii, astfel încât tratamentul să fie administrat în mod constant și fiabil. Ritmul și durata tratamentului variază în funcție de varianta histologică a cancerului și particularitățile pacientului. În caz de progresare a bolii sau a devierilor patologice (scădere semnificativă a numărului de leucocite în sângele periferic, de exemplu), tratamentul poate fi amânat sau modificat.

Exemplul Ghidului de Oncologie medicală standardizat din Germania (Dr. Armin Kommer, purtătorul de cuvânt AK Oncologice) cu descrierea detaliată a unor regimuri de tratamente citostatice ale tumorilor maligne de diferite localizări, aplicate în condiții de ambulatoriu și în Republica Moldova:

EP-Schema (Cisplatin/Etoposid) [152].

Indicații: Cancer bronho-pulmonar non-microcelular

Ziua 1	ora 08:00	1000 ml PT5	cu electroliți 20 mval Kalium, 20 ml Magnesium, 10 ml Calcium 10% în NaCl
	ora 11:45	Osmosteril 20%	125 ml (obligatoriu!)
	ora 12:00	Fortecortin 20 mg	împreună cu
	ora 12:00	Zofran 8 mg absolut	în 100 ml NaCl
	ora 12:15	Cisplatin 75 mg/m²	inf. 500 ml NaCl în 60 min.
	ora 11:30	Etoposid 100 mg/m²	inf. 1000 ml NaCl în 120 min.

	ora 14:30	500 ml PT5	cu electroliți 10 mval Kalium, 10 ml Magnesium, 5 ml Calcium 10% în NaCl
Ziua 3	ora 11:15	Fortecortin 8 mg	împreună cu
	ora 11:15	Zofran 8 mg absolut	în 100 ml NaCl
	ora 11:30	Etoposid 100 mg/m²	inf. 1000 ml NaCl în 120 min
Ziua 5	ora 11:15	Fortecortin 8 mg	împreună cu
	ora 11:15	Zofran 8 mg absolut	în 100 ml NaCl
	ora 11:30	Etoposid 100 mg/m²	inf. 1000 ml NaCl în 120 min

Următorul ciclu: ziua 29

EC-Schema (Epirubicin/Cyclophosphamid) [151].

Indicații: Cancerul glandei mamare

Ziua 1	ora 11:30	Fortecortin 20 mg absolut	împreună cu
	ora 11:30	Zofran 8 mg absolut	în 100 ml NaCl perf. de scurtă durată
	ora 11:45	Epirubicin 90 mg/m²	100 ml NaCl în 10 min
	ora 11:55	Uromitexan 120 mg/m ²	i.v. bolus
	ora 12:00	Cyclophosphamid 600 mg/m²	inf. 250 ml NaCl în 30 min
	ora 14:00	Uromitexan 240 mg/m ²	oral
	ora 18:00	Uromitexan 240 mg/m ²	oral

Următorul ciclu: ziua 22

*Medicație concomitentă: **Uromitexan***

20% din doza Cyclophosphamidei la ora 0,

40% din doza Cyclophosphamidei oral la ora 2 și 6.

Schema-Mayo (5-Fluorouracil-Calcium folinate) [209].

Indicații: Cancerul colorectal

Ziua 1	ora 11:30	Calcium folinate 20 mg/m²	100 ml NaCl în 15 min
	ora 12:30	Fluorouracil 425 mg/m²	50 ml NaCl în 5 min
Ziua 2	ora 11:30	Calcium folinate 20 mg/m²	100 ml NaCl în 15 min
	ora 12:30	Fluorouracil 425 mg/m²	50 ml NaCl în 5 min
Ziua 3	ora 11:30	Calcium folinate 20 mg/m²	100 ml NaCl în 15 min
	ora 12:30	Fluorouracil 425 mg/m²	50 ml NaCl în 5 min
Ziua 4	ora 11:30	Calcium folinate 20 mg/m²	100 ml NaCl în 15 min
	ora 12:30	Fluorouracil 425 mg/m²	50 ml NaCl în 5 min
Ziua 5	ora 11:30	Calcium folinate 20 mg/m²	100 ml NaCl în 15 min
	ora 12:30	Fluorouracil 425 mg/m²	50 ml NaCl în 5 min

Următorul ciclu: ziua 29;

P.S. La greață: Metoclopramid oral 2-4 tab. 20-40 mg / zilnic

Ar trebui să fie distanțată de 45 min. între Acid folinic și aplicarea de 5-FU!

În absența toxicității doza 5-FU de escaladat cu 10% (= 40 mg/m²) la următorul ciclu!

1.3. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu

Argumentele care au stat la baza extinderii aplicării chimioterapiei de ambulatoriu, țin de creșterea numărului pacienților oncologici, extinderea ariei de aplicare a chimioterapiei, elaborarea și implementarea regimurilor de tratament citostatic cu toxicitate redusă, apariția medicamentelor de generație nouă sub formă tabletată, creșterea nivelului serviciilor de diagnosticare și laborator, includerea în programele de cercetare științifică a chimioterapiei de ambulator [32, 33, 34, 35].

Avantajele chimioterapiei de ambulatoriu sunt următoarele:

- ✓ Permite administrarea tratamentului chimioterapic în condiții de confort și siguranță;
- ✓ Respectă dorința pacientului de a evita spitalizarea;
- ✓ Asigură menținerea confortului psihologic, fizic și a modului obișnuit de viață;
- ✓ Are costuri reduse în comparație cu staționarul; monitorizarea și controlul mai eficient al costurilor de tratament [86, 132, 195].

Cerințele față de pacient în cazul tratamentului chimioterapic ambulatoriu:

- ✓ Consimțământul informat al pacientului de a se trata în condiții de ambulatoriu;
- ✓ Status de performanță bun, ECOG 0-2, fără comorbidități severe, decompensate;
- ✓ Locuința pacientului să se afle la o distanță de max 60-90 minute de mers cu mijloace de transport de la spital;
- ✓ Familia pacientului cooperantă.

Cerințele față de unitatea spitalicească în cazul tratamentului chimioterapic ambulatoriu

- ✓ Spitalul este dotat cu spații adecvate pentru efectuarea tratamentului chimioterapic și cadre medicale calificate;
- ✓ Ambulatoriul este înzestrat din punct de vedere tehnico-material și are acces la unități de laborator;
- ✓ Tratamentele chimioterapice administrate în condiții de ambulatoriu corespund protocoalelor de tratament, scopul principal al cărora este reducerea sau eliminarea tumorii, creșterea supraviețuirii, eficiența tratamentului aplicat și controlul efectelor secundare;

- ✓ Între unitatea de ambulatoriu și staționar există cooperarea necesară pentru transferul de urgență a pacientului din ambulatoriu în staționar, în caz de agravare a stării pacientului [132, 195].

Cerințe și criterii de spitalizare ale pacienților oncologici pentru tratament chimioterapeutic:

1. Pentru a efectua tratamentul chimioterapic cu doze mari de Cisplatin (100 mg/m^2 sau mai mult), care implică perfuzia intravenoasă de lungă durată, tratamentul de suport și monitorizare extinsă.

2. Programe de chimioterapie administrarea cărora durează mai mult de 6 ore și necesită observare continuă. Un exemplu ar fi protocolul PChT pentru tumorile cerebrale “eight drugs in one day”.

3. Terapia cu Ifosfamida. Acest medicament are o toxicitate ridicată și necesită administrarea simultană a agentului uroprotectiv Mesna®, care trebuie continuată încă 12 ore.

4. Chimioterapia cu doze mari în tratamentul tumorilor maligne. De exemplu, high-dosage Cyclophosphamid în cancerul mamar sau sarcom. Acești pacienți necesită observarea în condiții de staționar de lungă durată.

5. Protocol cu doze mari de Metotrexat, care necesită aplicarea unor tehnici specifice de hidratare, alcalinizare, prelevări frecvente de sânge și evaluarea pH urinei.

6. Faza intensivă de tratament a leucemiei acute, cu un grad ridicat de toxicitate și complicații secundare care necesită transfuzii de produse de sânge, administrarea de antibiotice, etc. Majoritatea pacienților sunt în stare gravă și necesită observare permanentă prelungită și un tratament intensiv de lungă durată.

7. Chimioterapia în doze mari pentru transplant medular. În unele centre medicale din SUA acest tratament se administrează în condiții de ambulatoriu cu o monitorizare permanentă și internarea pacientului în staționar în cazurile de apariție a complicațiilor hematologice sau infecțioase.

8. Chimioterapie cu potențial emetogen sever. În cazul în care, terapia ambulatorie antiemetică efectuată anterior a fost inefficientă, tratamentul chimioterapic ulterior trebuie administrat în staționar, deoarece este necesară administrarea frecventă a preparatelor antiemetice și hidratarea intravenoasă.

9. Obligatorietatea administrării chimioterapiei, indiferent de prezența comorbidității sau a unui status de performanță scăzut. Există pacienți pentru care administrarea chimioterapiei este obligatorie și în prezența infecției active, febrei de origine necunoscută, leucopeniei sau trombocitopeniei.

10. Unele protocoale de tratament experimental.
11. Inițierea tratamentului chimioterapic pacienților chimioterapic-naivi în condiții de staționar cu administrarea ulterioară a tratamentului în condiții de ambulatoriu, în funcție de suportabilitatea tratamentului și starea pacientului.
12. Chimioterapia intra-arterială și chimio-embolizarea (de obicei prin artera hepatică). Aceste proceduri necesită observare continuă de mai multe zile.
13. Chimioterapia intraperitoneală/intrapleurală. Poate fi administrată și în condiții de ambulatoriu în cazurile unei suportabilități bune.
14. Tratament combinat chimio-radioterapic.
15. Patologiile concomitente (comorbidități) care necesită observare separată și continuă.
16. Spitalizarea pentru tratamentul patologiilor concomitente sau complicațiilor chimioterapiei de grad înalt.
17. Spitalizarea pentru etapa următoare a chimioterapiei, în cazul când administrarea anterioară în condiții de ambulatoriu a fost însoțită de efecte secundare pronunțate. Un exemplu este administrarea de Cisplatină, care a condus la insuficiența renală tranzitorie.
18. Alte situații decât cele enumerate mai sus, atunci când situația o impune [58, 92].

Chimioterapia ambulatorie se efectuează în Staționarul de zi, unde pacientul rămâne pentru tratament doar pe timpul perfuziei. La prima vizită în spital, pacientul este consultat, supus investigațiilor și anunțat cu privire la diagnostic și tactica tratamentului propus.

Prima vizita a pacientului în Staționarul de zi, este ilustrată în figura 1.5:

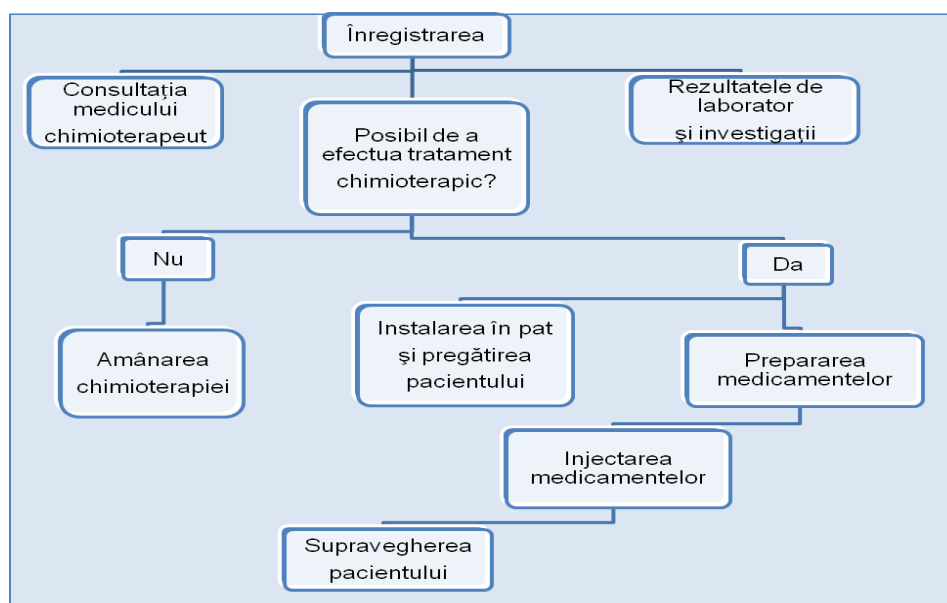


Fig. 1. 5. Algoritmul procesului de îngrijire în condițiile Staționarului de zi

Fiecare cură de tratament este efectuată în conformitate cu un protocol standard. Protocolul reglementează respectarea programului sesiunilor de chimioterapie, monitorizarea de către medicul curativ pe parcursul terapiei, intervalul până la următoarea cură de chimioterapie și examinările intermediare (analizele de sânge, radiografia, USG, endoscopia etc.). Prescripțiile sunt specifice și individualizate.

Ședința consultului multidisciplinar - etapa superioară de luare a deciziilor, care stabilește strategia de tratament, este urmată de nivelul decizional inferior, în care medicul chimioterapeut stabilește graficul de consultații și de proceduri. Consecințele managementului timpului util la nivelul inferior, sunt determinante pentru întreg sistemul de management al CCD cu Staționar de zi. Deoarece fiecare pacient urmează chimioterapia cu o anumită frecvență de-a lungul mai multor cicluri stabilite de protocolul de tratament, iar numărul pacienților care beneficiază de tratament ambulatoriu este în creștere, planificarea calendarului tratamentelor, programarea pacienților și alocarea resurselor, gestionarea timpului util al medicilor și a fluxului de pacienți, respectarea protocolului de tratament, minimizarea abaterii de la POT și riscurile de malpraxis, stresul personalului medical - reprezintă o provocare majoră pentru managementul Staționarului de zi.

Subiectul creșterii calității managementului Staționarilor de Zi, a făcut obiectul mai multor cercetări științifice. Creșterea solicitărilor de servicii medicale în absența unui **sistem optim de planificare**, generează mai multe probleme ce țin de: durata de așteptare pentru pacienți, stresul personalului medical, gestionarea resurselor, etc.

Factorul uman, ca resursa primordială în aplicarea tratamentului (de exemplu, medic oncolog, asistent medical, infirmieră, psiholog, farmacist sau pacient), prezintă incertitudini în cursul procesului de tratament. Incertitudinea, la rândul său, generează decalaje semnificative dintre nivelul planificat și realitatea cotidiană de fapt. Numai o planificare solidă, care va ști să țină cont de aspectele de mai sus, va fi capabilă să reducă efectele variabilei „incertitudine” și să genereze un program de minimizare a ei.

Planificarea resurselor umane și a materialelor (paturi/fotolii pentru pacienți), insuficiente numeric și limitate ca și timp de exploatare, revendică gestiunea riguroasă și eficientă a timpului. **Problema gestionării resurselor** este discutată pe larg în literatura de specialitate, fie că vine cu abordări dinspre managementul spitalului, fie că încearcă extrapolări din domeniul managementului industrial.

Numeroși autori abordează în mod diferit aspecte ale managementului tratamentului pacienților oncologici într-un Staționar de zi [184, 185, 186, 187, 189]. Spre exemplu, A. Sadki a demonstrat și a introdus o metodă nouă de programare a chimioterapiei în Staționarul de zi, elaborând strategii de planificare cu respectarea protocoalelor de îngrijire a pacienților și

optimizarea nevoilor de resurse pentru a efectua tratamentul ambulatoriu atât la pacienți repeți, cât și la pacienți naivi (primari). Autorul prezintă un model care simulează situații probabilistice, care țin cont atât de aleatoriul fluxului de pacienți și tratamentul aplicabil lor, cât și de protocoalele de referință pentru evaluarea diferitelor strategii de planificare. Simularea pe o perioadă de un an a demonstrat eficacitatea strategiilor de planificare în echilibrarea necesarului de paturi și numărul de consulturi suplimentare.

Un alt studiu, efectuat de A. Mazier și X. Xie, propune o abordare pe două nivele pentru planificarea orelor de muncă pe ture a medicilor într-un Staționar de zi oncologic. Autorii au încercat să demonstreze posibilitatea reducerii gradului de încărcare/utilizare a paturilor de spital prin **reconfigurarea timpului de munca a medicilor** și **gestionarea fluxului de pacienți**. Metoda propusă se bazează pe un model matematic de programare liniară cu numere întregi, care analizează toate constrângerile relevante, cum ar fi protocoalele de tratament, numărul de paturi disponibile și planificarea timpului de muncă a personalului medical. Scopul este de a echilibra încărcarea Staționarului de zi pentru a atinge eficiența maximală [157].

T.Cayirli și E.Veral prezintă un bogat material de tehnici de cercetare din perspectiva programării pentru tratament ambulatoriu a pacienților prin utilizarea modelelor de clasificare a pacienților (new/return patient) pentru a analiza impactul strategiilor de planificare a tratamentelor aplicate pacienților asupra perioadei de timp alocate unui SDZ [70, 71].

N.Blai a încercat să identifice volumul de muncă și rolul asistentelor medicale într-un Staționar de zi oncologic. Studiul a demonstrat **o creștere a volumului de muncă** în dependență de evoluția ratei de internare a pacienților. Printre concluziile studiului se remarcă procentul mare de timp pe care asistentele îl alocă sarcinilor administrative și psihoterapeutice [62].

G.Delaney ș. a. au încercat să definească factorii care influențează **durata tratamentului chimioterapic**. Studiul a arătat că principalii factori, care influențează durata tratamentului sunt protocolul de chimioterapie, tipul de injectare, starea psiho-somatică și vârsta pacientului. Autorii subliniază o fluctuație mare a volumului zilnic de muncă a personalului medical [79].

Un studiu realizat de I.Ros ș. a. abordează problematica reducerii **riscului de malpraxis în tratamentul** chimioterapic. Autorii au utilizat sistemul „Little JIL” pentru a modela și simula procesul de tratament. Studiul a relevat faptul, că cele mai frecvente evenimente adverse sunt cauzate de erorile tehnice (44%), erorile de diagnosticare (17%), imposibilitatea prevenției deteriorării stării de sănătate (12%) , utilizarea eronată a medicamentelor (10%) [173].

Autorii A. Mazier ș. a. au propus o metodă de **planificare a preparării dozelor de chimioterapie** (pungi cu citostatice diluate preparate în farmacie la comandă cu autorizarea medicului oncolog cu dozaj controlat, individualizat pentru fiecare pacient) cu scopul de a

reduce timpul de așteptare a pacientului [148]. Metoda a fost dezvoltată de Y.Kergosien ș. a. care au propus soluții pentru a monitoriza **circuitul preparatelor pentru chimioterapie** în Unitatea de Oncologie Clinică de la Spitalul Universitar din Tours [134].

Unii autori au dezvoltat metode de planificare și programare a pacienților în SDZ pentru chimioterapie cu scopul de a **minimiza abaterea de la protocolul optim de tratament** generată de resursele limitate în clinică (paturi/fotolii, asistență medicală, farmaciști; grafic de lucru și zilele lucrătoare/ weekenduri a SDZ) [203]. Pentru optimizarea eficienței terapiei este necesară respectarea strictă a protocolului de tratament, respectare adesea dificil de realizat, mai ales în condiții de ambulatoriu. Întreruperile tratamentului, din diverse motive, reprezintă una din principalele probleme. S-a demonstrat că un decalaj mai mare decât cel prevăzut în Protocol între zilele programate pentru chimioterapie reduce eficiența tratamentului efectuat. O întârziere de 7 zile în administrarea unui curs de chimioterapie reduce eficiența tratamentului cu 5% [145]. În opinia autorilor soluția rămâne aceeași - respectarea programului sesiunilor de chimioterapie prevăzute de protocolul de tratament.

Alte studii au relevat corelația dintre scăderea intensității de doză standard pentru a reduce efectele secundare și eficiența tratamentului, care se manifestă prin diminuarea controlului de creștere a tumorii, scăderea calității vieții și reducerea speranței de viață [64, 66, 75, 90, 207]. Necesitatea de aderare la Protocolul de îngrijire generează o constrângere puternică pentru planificarea diferitor tratamente la un singur pacient [56, 59, 120, 153, 154].

Abordările distincte, din perspective adeseori diferite, dar la fel de inovative, argumentele aduse și ipotezele lansate, confirmă actualitatea cercetărilor privind avantajele aplicării tratamentului chimioterapic în condiții de ambulator.

Progresele în tratamentul oncologic sunt determinate exclusiv de medicamentele sistemice care privesc cancerul ca o boală a întregului organism, dar **efectele toxice chimioterapiei** sunt devastatoare pentru toate sistemele: cardiac, pulmonar, renal, endocrin. Nu există sistem în organism care să nu fie practic afectat de chimioterapie. Această terapie atacă și cele canceroase, și celulele normale - de aici efectele toxice asupra tuturor celulelor cu rată rapidă de diviziune (măduva osoasă, celulele germinale, foliculul pilos, celulele mucoaselor etc.) [54]. Efectele secundare ale chimioterapiei reprezintă o constantă. Ele pot varia în funcție de citostaticele prescrise, protocolul de tratament, comorbidități și starea pacientului. Oncologul medical trebuie să se aștepte la efecte devăstatoare, pentru că pragul terapeutic util al acestor doze și pragul de toxicitate sunt foarte apropiate. Marea artă a oncologului este să previzioneze aceste efecte secundare, să știe la ce să se aștepte, cum să monitorizeze pacientul supus chimioterapiei și să administreze concomitent cu terapia o serie de medicații care să protejeze

organismul. Tratamentul chimioterapic trebuie asociat cu tratamentul de suport pentru a reduce efectele secundare inerente: anorexia, vărsături, stomatită, diaree, neutropenia febrilă asociată cu complicații infecțioase, care devin mai riscante în condiții de ambulatoriu.

Predicția toxicității secundare trebuie să devină un element important în procesul de selectare a protocolului de chimioterapie, în special în cazul pacienților vârstnici, cu multiple comorbidități, cu status de performanță scăzut sau care au prezentat antecedente de toxicitate severă [6, 25, 50].

La sfârșitul anilor '80, ai secolului trecut, Talcott și colaboratorii săi printre primii au validat un model clinic, pornind de la un studiu retrospectiv monocentric cu scopul de a identifica pacienții apriori cu risc scăzut de complicații în cazul neutropeniei febrile [136, 198]. Acest model definește 4 grupuri de pacienți. Grupul cu risc scăzut este *grupul IV*, care include bolnavii la domiciliu la debutul febrei, fără comorbiditate serioasă și a căror patologie tumorală este controlată. Alte grupuri: *grupul I* - pacienții spitalizați cu debut de febră, *grupul II* - pacienți ambulatorii cu comorbiditate în acutizare, care necesită spitalizare și *grupul III* - pacienți ambulatorii, fără comorbiditate, dar cu cancer necontrolat, în general au un risc de complicații de 30% și 10% de deces. Prin urmare, tratamentul chimioterapic necesită, în primul rând, o selectare preventivă și adecvată a pacienților pentru a evita cazurile cu risc înalt de dezvoltare a neutropeniei febrile și altor complicații.

Indiferent de linia de chimioterapie prescrisă, evaluarea prealabilă a riscului de complicații toxice este o necesitate esențială în individualizarea monitorizării ambulatorii. Evaluarea prealabilă a riscului toxic trebuie adaptată în mod special în cazul PChT, ținând cont de fragilitatea pacienților care ar putea beneficia de acest tratament. Pacientul va fi consultat în primul rând de către medicul specialist oncolog în conformitate cu criteriile oncologice. O individualizare mai complexă a riscului trebuie realizată ulterior de către chimioterapeut în Staționarul de zi, sub forma unei vizite pre-tratament cu examenul clinic, evaluarea pierderii ponderale, interogatoriul alimentar și bilanțul biologic. Evaluarea biologică include un bilanț convențional în cercetarea analizei de sânge și al disfuncțiilor hepatice sau renale, și, de asemenea, examenul parametrilor nutriționali: modificarea greutatei și statusului funcțional (starea generală), modificarea simptomatică (anamneza simptomelor nou-survenite), modificarea constantelor biologice și ale markerilor proteici [25, 82].

Această evaluare necesită o disponibilitate și o bună coordonare a echipei medicale față de pacientul oncologic [2]. Putem critica asemenea abordare din perspectiva cheltuielilor financiare și a celor legate de resurse umane, însă, trebuie să ne imaginăm și să percepem impactul calitativ incomensurabil și beneficiile din perspectiva relației medic-pacient, cât și din

perspectiva caracterului ”integral” (exhaustiv) de culegere a datelor care ar permite identificarea pacienților vulnerabili și expuși riscurilor [179].

Fragilitatea pacienților tratați este determinată de vârsta medie aproximativ de 60 ani a pacienților oncologici (dintre care aproximativ 20% au peste 70 de ani), și reflectă, spre regret, involuția demografică [12]. Starea generală a pacienților noștri, referindu-ne la indicele de performanță globală (0 sau 1) pentru 75% dintre ei, nu trebuie să ascundă vulnerabilitatea respectivei categorii în momentul efectuării tratamentelor citotoxice, în deosebi în condițiile Staționarului de zi. Această fragilitate este legată de vârsta pacienților expuși tratamentului, dar și de stadiul bolii, avansat în multe cazuri, cu afecțiuni metastatice. Mai intervin și alte componente, precum numărul de linii de tratament anterior efectuate sau prezența comorbidităților, care pot să decompenseze și să conducă la agravarea stării pacientului pe fondul tratamentului specific agresiv. La pacienții din grupul acesta, anterior pre-tratați, deseori pot fi constatate perturbări ale bilanțului hepatic sau renal, care nu permit continuarea tratamentului specific [149].

Un studiu efectuat pe un eșantion de 1011 femei cu cancer mamar, a demonstrat, că există o corelație mai puternică dintre numărul comorbidităților și mortalitate, decât în cazurile de corelare date de vârstă și stadiul bolii. Prezența a cel puțin trei comorbidități a fost asociată cu o mortalitate de patru ori mai mare decât la pacienții fără comorbidități [190]. Cunoașterea modificărilor fiziologice și funcționale se impune în prescrierea tratamentului citotoxic.

Este necesar să menționăm în mod special, pe lângă factorii medicali, aspectele ce țin de mediul social și spiritual al pacientului, factori care afectează statutul psiho-somatic și toleranța la medicație, conduc la decompensarea stării pacientului în cursul tratamentului chimioterapic. Studiile și cercetările de dată recentă demonstrează influența directă a acestor factori asupra duratei de supraviețuire a pacienților oncologici [91, 177].

Analiza de ansamblu a datelor colectate în momentul primei vizite la medicul chimioterapeut, ***evaluarea corectă a gradului de risc toxic*** la inițierea chimioterapiei, trebuie să fie în competențele unei echipe pluridisciplinare extinse, din care să facă parte și medicii specialiști în cardiologie, endocrinologie, neurologie, hepatologie etc., mai ales în cazul patologiilor concomitente care necesită corecție. În cele din urmă, identificarea unui risc ridicat de efecte adverse trebuie să determine revizuirea tratamentului, care poate consta în modificarea dozajelor sau schimbarea protocolului de tratament. Această colaborare interdisciplinară în cadrul Staționarului de zi, poate fi extinsă și la nivel de medic de familie, pentru monitorizarea pacientului între curele de tratament chimioterapeutic.

În momentul inițierii primului ciclu de ChT, medicul chimioterapeut este obligat să prezinte și să explice pacientului recomandările privind tratamentul de suport pentru prevenirea efectelor secundare ale tratamentului citotoxic, recomandări care să cuprindă și numerele de telefon ale Staționarului de zi și medicului chimioterapeut curativ. Alte indicații vor direcționa pacientul către laboratorul pentru prelevări de sânge: unele dintre ele vor servi pentru realizarea bilanțului standard înaintea chimioterapiei, altele vor fi destinate bilanțului sanguin intermediar de vigilență (monitorizare). O deosebită atenție trebuie acordată pacienților identificați cu risc înalt de neutropenie febrilă, în special în cazul în care riscul previzibil de complicații al epizodului infecțios este major (modelul Talcott). Această categorie de pacienți trebuie săptămânal monitorizată (clinic și analize de laborator). Indiferent de existența riscului unei toxicități, este obligatorie menținerea unui contact permanent între medic și pacient în prima săptămână de chimioterapie [198].

În cazul efectelor adverse cu severitate redusă și existența condițiilor de mediu adecvate (anturajul pacientului, percepția gravității, mijloace de transport, distanța până la spital) se poate prevedea îngrijirea completă în condiții de ambulatoriu. În toate celelalte cazuri, se recomandă spitalizarea inițială, cu caracter instructiv, pentru prima cură de tratament [133].

În concluzie, în primul rând aș dori să remarcăm faptul, că chimioterapia de ambulatoriu este aprobată în tratamentul tuturor localizărilor cancerului conform standardelor și protocoalelor de bune practici. Ca și particularități ale chimioterapiei de ambulatoriu am releva următoarele aspecte importante: existența unei echipe specializate și instruite; evaluarea pacienților la debutul tratamentului prin aplicarea unei grile de selecție a pacienților, specifică pentru tratamentul chimioterapic ambulatoriu; individualizarea monitorizării pacientului pentru un control mai riguros a efectelor secundare; informarea pacienților asupra tratamentului, fapt care conduce la îmbunătățirea actului medical prin disciplinarea conștientă a pacientului și respectarea riguroasă de către acesta a prescripțiilor medicale pentru ameliorarea calității vieții pacienților supuși tratamentului chimioterapic în condiții de ambulatoriu.

1.4. Aspectele socio-economice ale chimioterapiei efectuate în condiții de ambulatoriu

Economia rămâne unul din factorii determinanți pentru dezvoltarea societății contemporane. La sfârșitul deceniului VII al secolului XX, Comitetul de Miniștri al Consiliului Europei, a enunțat o serie de probleme și preocupări legate de creșterea cheltuielilor pentru

sănătate la nivel internațional, în special a cheltuielilor spitalicești. Perioada de criză economică a impus o reducere semnificativă a beneficiilor pentru toți actorii sociali implicați [168]. Au fost operate corecții pentru a obține un echilibru al resurselor cu scopul de a asigura cele mai bune prestații posibile, compatibile cu sistemul economic în cadrul căruia trebuie integrată sănătatea.

Problema este reprezentată de transformarea în întreprinderi a elementelor de administrare și a structurii proprii a Sistemului Sanitar, transformare care a generat un limbaj nou, dificil de înțeles pentru participanții la acest proces. Chiar la nivelul medicilor au apărut termeni care au necesitat o nouă interpretare. Vocabularul nostru s-a îmbogățit cu noțiuni ca: management, economie sanitară, reguli etice, tehnologie, certificări. Astăzi discutăm despre certificarea procesului de calitate a Serviciului Sanitar, despre drepturile pacienților, siguranța tehnologică, umanizare, fiecare din aceste noțiuni exprimând o pluralitate de concepții corelate și reciproce. Conform literaturii de specialitate, unii autori evidențiază patru aspecte importante, ca:

Raportul între PIB și cheltuielile de sănătate:

Raportul este definit în baza a ceea ce statul decide să aloce din Produsul Intern Brut cheltuielilor pentru sănătate. Cu cât procentul este mai mare, cu atât Sistemul Sanitar va fi mai performant. Pentru a ajunge la o alocare de 10% pentru sănătate, ar fi necesară concurența în condiții egale cu Sistemele Sanitare din diverse țări europene cu economii dezvoltate și administrarea Sistemului Sanitar într-o manieră mult mai apropiată de necesitățile reale.

Adevărată economie este prevenirea și informarea:

Prin intermediul celui de-al doilea argument se subînțelege, că investițiile oportune, adecvate, în prevenire și informație pot reduce substanțial cheltuielile din Sistemul Sanitar. În majoritatea cazurilor, prevenirea devine mai eficientă economic decât costul intervențiilor, obținând în acest fel o economie de care ar putea beneficia întregul Sistem Sanitar și societatea.

Calitatea serviciilor medicale și managementului calității totale:

În sistemul de sănătate apar în mod continuu pierderi nepermise care induc costuri mari pentru întreaga societate. Calitatea serviciilor medicale devine în aceeași măsură o prioritate pentru furnizorii de servicii de sănătate, manageri, pacienți, terțul plătitor (CNAM), dar și pentru instituțiile/organizațiile guvernamentale. Furnizorii doresc să-și evidențieze competența în spitale bine dotate. Pacienții sunt interesați să beneficieze de îngrijirile necesare, cu respectarea integrală a drepturilor lor, în cel mai scurt timp posibil, din partea furnizorului pe care l-au ales. Furnizorii sunt interesați să introducă standarde, indicatori și criterii de calitate în spitale pentru a gestiona eficient costurile. Cu toate acestea Guvernul este cel care trebuie să reglementeze activitatea din sistemul sanitar printr-o legislație menită să favorizeze aplicarea managementului calității în unitățile sanitare, facilitând munca furnizorului și apărând pacientul de deficiențele din sistem.

Pentru a se menține într-un cadru competitiv, sistemul de sănătate este obligat să se adapteze la schimbare, asigurând în același timp un nivel ridicat de calitate a serviciilor prestate. Instituțiile medicale sunt obligate să recurgă la metode și norme de gestionare care să le permită minimizarea costurilor și maximizarea confortului și calității îngrijirilor acordate pacienților [23, 46]. Acest demers al sectorului sanitar revendică optimizarea organizării proceselor de îngrijire, inclusiv prin creșterea rolului rezervat tratamentului ambulatoriu și repartizarea eficientă a resurselor umane și materiale.

Problema raportului cost-eficiență în cazul chimioterapiei de ambulatoriu este una stringentă. Aplicarea chimioterapiei în condiții de ambulatoriu are un pronunțat efect economic prin creșterea numărului de paturi, reducerea cheltuielilor de spitalizare și economisirea resurselor materiale [121, 143, 195].

Evaluarea economică a serviciilor de sănătate reprezintă un instrument prin care pot fi măsurate componentele economiei sanitare: ce servicii trebuie produse, în ce mod și pentru cine. În literatură de specialitate, termenul de evaluare economică se mai utilizează și ca ***evaluare a eficienței*** [15, 21, 22]. Evaluarea serviciilor de sănătate se distinge în două direcții: în primul rând, o evaluare a eficacității îngrijirilor respective (sau o evaluare a eficacității clinice), apoi o evaluare a eficienței - ceea ce implică luarea în calcul atât a costurilor și a beneficiilor, cât și a altor tipuri de îngrijiri de sănătate eficace.

Evaluarea eficacității clinice nu face obiectul evaluării economice, ci este baza medicinei bazate pe dovezi. Este incontestabil că evaluarea economică este importantă, deoarece încearcă să dea răspunsul la întrebarea cum să folosim resursele limitate în fața unor nevoi și dorințe nelimitate. Evaluarea economică reprezintă procesul prin care se compară două sau mai multe alternative din punctul de vedere al resurselor consumate și al rezultatelor obținute. Procesul care stă la baza unei evaluări economice este acela al identificării mai multor alternative, apoi studierea fiecăreia dintre ele (ce resurse sunt necesare și care sunt rezultatele obținute). Resursele necesare sunt exprimate prin costuri, iar rezultatele obținute pot fi exprimate prin: efecte asupra stării de sănătate, utilități asociate fiecărei stări de sănătate sau beneficii economice asociate fiecărei stări de sănătate. Ceea ce desparte diferitele tipuri de evaluări economice este modul de a exprima și de a măsura consecințele intervențiilor analizate. Astfel, literatura de specialitate și în activitatea practică, utilizează patru ***tipuri de evaluări economice*** [22]:

✓ ***Analiza de minimizare a costurilor***

Această evaluare economică este cel mai simplu tip de evaluare economică și presupune că rezultatele intervențiilor sunt identice. În această situație, deoarece avem aceleași consecințe se identifică și se analizează doar costurile implicate de fiecare dintre alternative. Deosebirea

dintre o analiză a costurilor și o evaluare de minimizare a costurilor este aceea că, în cea de-a doua situație, trebuie puse în evidență toate consecințele și arătat că diferențele dintre rezultatele alternativelor sunt inexistente sau fără importanță.

✓ ***Analiza cost-eficacitate***

Analiza cost-eficacitate permite compararea mai multor alternative care ating aceleași obiective, dar într-o măsură diferită. În analiza cost-eficacitate, consecințele se exprimă în unități "naturale", cel mai frecvent în ani de viață câștigați sau decese evitate. Este o analiză economică deplină, deoarece evaluează atât costurile, cât și consecințele alternativelor și poate compara intervenții care nu au aceleași rezultate, dar care au consecințe ce se pot exprima prin aceeași unitate de măsură.

✓ ***Analiza cost-utilitate***

În această analiză consecințele intervențiilor sunt măsurate prin utilitatea generată de fiecare dintre ele. Utilitatea se referă la valoarea care se acordă unei stări specifice de sănătate și poate fi măsurată prin preferințele indivizilor sau ale societății pentru fiecare stare particulară de sănătate. Această tehnică de evaluare economică are marele avantaj că încearcă să evalueze consecințele alternativelor și din punctul de vedere al calității vieții post-intervenție.

✓ ***Analiza cost-beneficiu***

În acest tip de analiză atât costurile, cât și beneficiile sunt exprimate în termeni monetari. Este o analiză destul de rar întâlnită, datorită dificultății de apreciere a consecințelor în termeni monetari. Avantajul metodei constă în faptul că pot fi comparate orice intervenții, indiferent de tipul rezultatelor. Marele dezavantaj al metodei este acela al aprecierii în termeni monetari a consecințelor.

În contextul temei noastre ne-am propus abordarea aspectelor economice din perspectiva evaluării economice de tipul minimizării costurilor, dat fiind faptul, ca rezultatele intervenției (în cazul nostru chimioterapia) sunt identice indiferent de locația în care a fost administrată: în condiții de staționar (drept exemplu a servit secția Chimioterapie al Institutului Oncologic), sau în condiții ambulatorii ale Staționarului de zi.

1.5. Factorul psihologic și calitatea vieții pacienților oncologici

Diagnosticarea unei afecțiuni maligne, evoluția bolii, multitudinea de investigații și tratamente la care este supus un pacient oncologic reprezintă surse de stres emoțional și afectiv. În cazul patologiei oncologice, durata de supraviețuire, *calitatea vieții* și însuși prognosticul bolii

depind și de echilibrul psihic al pacientului, iar procesele psihologice pot modula activitatea tumorală după cum confirmă studiile de data recentă [106]. Simptomele depresiv-anxioase influențează în sens negativ calitatea vieții pacienților cu patologie oncologică, atât prin impactul simptomatologiei propriu-zise asupra funcționalității socio-ocupationale, cât și prin impactul psihologic al diagnosticului de cancer [161]. La fel, survenirea unei maladii oncologice este puternic marcată de o serie de factori psihosociali. Trăsăturile de personalitate, factorii de stres și resursele individuale, la fel și anturajul social joacă un rol foarte important și poate favoriza considerabil relația medic-pacient, starea de sănătate și necesitățile terapeutice [93].

Literatura de specialitate subliniază impactul pozitiv al intervențiilor « psihologice » și *crearea unui confort psihologic* în timpul tratamentului pentru pacienții oncologici. Efectele acestor intervenții sunt evocate în general în următorii termeni: creșterea cunoștințelor asupra maladiei și a tratamentelor, ameliorarea adaptării emoționale, a calității vieții, a sănătății fizice, creșterea satisfacției în raport cu tratamentul, diminuarea simptomelor legate de tratamente și de boala, o adeziune mai bună la tratamente, chiar și prelungirea duratei de viață sau a perioadei de remisie [97, 106].

Cunoașterea celui mai indicat protocol pentru tratarea unui cancer nu înseamnă implicit și a face față problemelor emoționale și de adaptare la boală a pacienților. Modelul bolii, care include diagnosticul clinic, cel histologic, precum și explicarea mecanismului fiziopatologic, trebuie să se suprapună peste cel a suferinței, care se referă la percepția afecțiunii de către bolnav. În general, *calitatea vieții* este definită ca „percepțiile indivizilor asupra situațiilor lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc și în dependență de propriile necesități, standarde și aspirații” [201]. Astfel, prin calitatea vieții în medicină se înțelege bunăstarea fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a-și îndeplini sarcinile obișnuite, în existența lor cotidiană [80]. O definiție utilitaristă este propusă de D.Revicki, în conceptul cărora calitatea vieții reflectă preferințele pentru anumite stări ale sănătății ce permit ameliorări ale morbidității și mortalității și care se exprimă printr-un singur indice ponderat - ani de viață standardizați, în funcție de calitatea vieții [178].

Definirea conceptului de calitate a vieții are multe variante în literatura de specialitate, plecând de la o definiție generală până la una care prezintă conceptul prin intermediul componentelor sale sau al ariilor de aplicabilitate și este ansamblul elementelor care se referă la condițiile fizice, starea economică, socială, culturală, politică, de sănătate etc. în care trăiesc oamenii, conținutul și natura activităților pe care aceștia le desfășoară, caracteristicile relațiilor și procesele sociale la care participă, bunurile și serviciile la care au acces, modelele de consum

adoptate, stilurile de viață, evaluarea împrejurărilor și rezultatele activităților desfășurate, stările subiective de satisfacție/insatisfacție, fericire, frustrare etc. [18, 19, 20, 72, 73, 77, 96].

Studiile efectuate asupra calității vieții sunt deosebit de utile pentru practica medicală, în evaluarea efectelor fizice, psihice și sociale ale bolilor și tratamentelor medicale asupra vieții de zi cu zi a oamenilor, în evaluarea efectelor tratamentelor sau bolii, din punctul de vedere al pacientului, precum și în determinarea nevoilor pacientului de suport psihic, fizic și social pe durata îmbolnăvirii [146]. Utilizarea instrumentelor pentru evaluarea calității vieții pacienților ajută personalul medical să aleagă între diferite tratamente alternative, să informeze pacienții asupra efectelor posibile ale diferitelor proceduri medicale, să monitorizeze progresul tratamentelor aplicate, din punctul de vedere al pacientului și, în fine, permite personalului medical să proiecteze pachete de îngrijiri medicale eficace și eficiente [65, 69, 94, 163, 171].

În contextul activității din domeniul medical, se impune găsirea unor criterii operaționale pentru măsurarea calității vieții pacienților [55, 182]. Printre modelele existente, se pot aminti: modelul celor 14 nevoi fundamentale ale pacientului, sistematizate de V. Henderson [119, 124, 125] și cele 11 activități cotidiene esențiale pentru un pacient selectate de N.Roper [18, 93, 180].

Cele *14 nevoi fundamentale ale pacientului* propuse de Virginia Henderson sunt: respirație normală, alimentația adecvată; eliminarea excrețiilor corporale, mișcarea și menținerea unor poziții corporale dorite, somnul și odihna, îmbrăcare și dezbrăcare, menținerea unei temperaturi corporale normale, menținerea curățeniei corporale și protejarea tegumentelor, evitarea pericolelor din mediul de viață și evitarea traumatizării altora, comunicarea cu semenii prin exprimarea emoțiilor, trebuințelor, temerilor și opiniilor, practicarea cultului religios la care aparține, munca, ce dă sens și valoare vieții, participarea la activități distractive, învățarea, descoperirea, satisfacerea curiozității și folosirea serviciilor medicale accesibile/disponibile.

Cele *11 activități vitale* pentru un pacient, în opinia Nancy Roper, sunt următoarele: menținerea unui mediu de viață sigur și sănătos, comunicarea cu semenii, respirația, satisfacerea minimului de hrană și apă, eliminarea excrețiilor, îmbrăcarea și curățenia corporală, controlul temperaturii corporale, mobilitatea corporală, munca și jocul, exprimarea sexualității, somnul.

Calitatea vieții este determinată de Alison Carr prin:

- ✓ gradul în care speranțele și ambițiile proprii se realizează în viața cotidiană;
- ✓ percepția poziției în viață a persoanei, în contextul cultural și axiologic în care trăiește și în raport cu scopurile, aspirațiile, standardele și preocupările proprii;
- ✓ evaluarea stării proprii de sănătate, prin raportare la un model ideal;
- ✓ lucrurile care sunt considerate importante în viața persoanelor.

Prezentarea sintetică a unor instrumente destinate evaluării calității vieții în practica medicală a fost studiată de numeroși cercetători, între care se remarcă Ann Bowling, Orley și Kuyken, Leplège și Hunt [65, 140, 146]. O trecere recentă în revistă a principalelor instrumente pentru evaluarea calității vieții în domeniul medical evidențiază existența a peste 800 de instrumente generice și specifice.

Se ridică firesc întrebarea: la ce servesc aceste instrumente în domeniul sanitar? O sinteză parțială a opiniilor în acest domeniu se concretizează în următoarele direcții:

- ✓ Depistarea și supravegherea problemelor psihosociale ce apar în îngrijirea pacientului.
- ✓ Realizarea de anchete populaționale pentru evidențierea problemelor de sănătate, la nivel social.
- ✓ Evaluarea beneficiilor aduse de tratamentele medicale pentru pacienți.
- ✓ Integrarea instrumentelor pentru calitatea vieții în procedurile complexe ale auditului medical.
- ✓ Sunt măsurători ale rezultatelor activității medicale, ce pot fi folosite la evaluarea eficienței serviciilor medicale.
- ✓ Evaluarea rezultatelor obținute în testările clinice, mai ales cele solicitate de companiile de medicamente, care au ca indicator central ameliorarea calității vieții pacienților.
- ✓ Folosirea acestor instrumente în analizele de cost-beneficiu, ce se practică tot mai mult în domeniul sanitar [57, 172].

În contextul studierii calității vieții sunt utilizate **instrumente specifice**, care sunt destinate unor grupuri speciale de pacienți și unor patologii sau grupe de patologii distincte. Mai jos prezentăm o trecere succintă în revistă a unor instrumente utilizate:

- *Rotterdam Symptom Checklist*
- *EORTC QOL-C30* (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life C30) [47, 52, 53, 69];
- *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) [162, 210];
- *Cancer Rehabilitation Scale* (CARES) [105, 200];
- *Functional Living Index for Cancer* (FLIC) [101, 141, 167];
- *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT) [76, 204, 206];
- *Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire* (BCQ) [188, 193, 194];
- *Profile of Mood States* (POMS) [144, 166, 175];
- *Medical Outcomes Study–Short Form 36* (MOS SF-36) [192, 205, 208];
- *Symptom Distress Scale* (SDS) [72, 73, 158, 159];
- *State-Trait Anxiety Index* (STAI) [174];

➤ *Caregivers Quality of Life Cancer index scale (CQoLC)* [60, 135, 142]

Alegerea unui instrument pentru a fi aplicat în studiile medicale depinde, în mod cert, de unele proprietăți psihometrice ale acestora, cum sunt: acuratețea datelor (testretest, Cronbach α , prin înjumătățire, forme alternative, Guttman etc.), validitatea (conceptuală, criterială, convergentă, divergentă etc.), specificitatea și reactivitatea la schimbare [18]. Ansamblul datelor și argumentelor invocate confirmă importanța abordării centrate pe evaluarea calității vieții în oncologie și, prin urmare, constituie un îndemn convingător și pentru cercetarea actuală.

1.6. Concluzii la capitolul 1

1. Reforma sistemului sanitar revendică o abordare nouă a serviciilor de sănătate, abordare care presupune un nivel ridicat al calității actului medical în condiții de maximă eficiență ca și premise pentru ameliorarea stării de sănătate a populației. Paradigma modernizării impune reșezarea sistemului sanitar pe principiile eficacității clinice, eficienței economice și accesibilității populației la serviciile medicale de calitate, iar din punct de vedere managerial, o gestiune eficientă și eficace, prevede extinderea componentei de ambulator în cadrul sistemului sanitar și cu precădere în sectorul serviciilor oncologice.

2. Chimioterapia efectuată în condiții de ambulatoriu este acceptată în tratamentul tuturor localizărilor cancerului. Numărul pacienților care apelează la tratamentul citostatic de ambulatoriu este în creștere. Acest fenomen se explică prin schimbarea unghiului de vedere cu privire la tratamentul specific de ambulatoriu, eficiența, siguranța și confortul terapiei prin menținerea condițiilor și a modului de viață obișnuit al pacientului, fapt care conduce la ameliorarea stării psihologice a bolnavului, evitarea efectelor negative ale mediului spitalicesc, un grad mai bun de asimilare a tratamentului și ameliorarea calității vieții pacienților oncologici.

3. Argumentele care stau la baza extinderii aplicării chimioterapiei de ambulatoriu, țin de creșterea numărului pacienților oncologici, elaborarea și implementarea regimurilor de tratament citostatic cu toxicitate redusă, dezvoltarea industriei farmaceutice și apariția medicamentelor de generație nouă sub formă tabletată, creșterea rolului terapiei de suport și a nivelului serviciilor de diagnosticare și laborator, includerea în programele de cercetare științifică a chimioterapiei de ambulatoriu.

4. Avantajele chimioterapiei de ambulatoriu sunt următoarele: permite administrarea tratamentului chimioterapic în condiții de confort și siguranță, respectă dorința pacientului de a evita spitalizarea, asigură menținerea confortului psihologic, fizic și al modului obișnuit de viață,

medicul are controlul direct și imediat al administrării tratamentului și poate acorda asistență imediată în cazul apariției unor complicații, costuri reduse în comparație cu staționarul și monitorizarea și controlul mai eficient al costurilor de tratament.

5. Din punct de vedere al politicilor de sănătate, a eficienței economice și a calității actului medical, creșterea rolului Staționarului de zi reprezintă o soluție pentru modernizarea și dezvoltarea sistemul oncologic în noile realități socio-economice.

Reeșind din cele expuse **scopul** lucrării a constatat în ameliorarea rezultatelor tratamentului citostatic a pacienților oncologici efectuat în condiții de ambulatoriu.

Au fost stabilite următoarele **obiectivele** lucrării: evaluarea comparativă a eficienței chimioterapiei efectuate în condiții de ambulatoriu și staționar pacienților cu forme avansate de cancer mamar, bronho-pulmonar și colorectal; studierea reacțiilor toxice și evaluarea calității vieții la pacienții supuși tratamentului chimioterapic în condiții de ambulator și cercetarea aspectelor socio-economice ale chimioterapiei efectuate în condițiile Staționarului de zi.

Problema principală de cercetare a fost tratamentul chimioterapic administrat pacienților cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, cancer al glandei mamare metastatic și cancer metastatic al colonului, avînd drept baza incidența și structura morbidității în Republica Moldova, tratați în condiții de ambulatoriu versus staționar și **direcții de soluționare** în cadrul studiului au fost evaluarea următoarelor variabile: eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii, durata remisiunii și timpul de supraviețuire), toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților tratați în condiții de ambulatoriu versus staționar.

2. MATERIALUL CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu

Studiul a fost realizat pe un eșantion de 386 de pacienți cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, cancer al glandei mamare metastatic și cancer metastatic al colonului, având drept bază incidența și structura morbidității în Republica Moldova, tratați în condiții de ambulatoriu (196) și staționar (190), cărora le-au fost aplicate 1512 cure de tratament chimioterapic cu scop curativ.

Criteriile generale de includere a pacienților în studiu au fost:

1. Diagnosticul de cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, histologic sau citologic confirmat la pacienți chimioterapic naivi.
2. Diagnosticul de cancer metastatic al glandei mamare, confirmat morfologic.
3. Diagnosticul de cancer metastatic al colonului, confirmat morfologic.
4. Prezența metastazelor cu dimensiuni măsurabile pe scanări tomografice, imagistica prin rezonanță magnetică, ecografie, radiologie, scintigrafie sau examene fizice.
5. Indice de performanță ECOG 0-2.
6. Durata probabilă de viață nu mai puțin de 3 luni.
7. Funcția adecvată a măduvei osoase - numărul leucocitelor în sângele periferic nu mai mic de $3,5 \times 10^9/l$, al trombocitelor nu mai mic de $150 \times 10^9/l$, Hb > 90 g/l.
8. Funcție renală adecvată (creatininemie < 115 mcml/l, uree < 8,3 mmol/l).
9. Funcție 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 ca ALT, AST să prezinte valori < 5 x limita superioară a normei).
10. Vârsta > 18 ani.
11. Frația de ejeție a ventriculului stâng, măsurată prin ecocardiografie la pacienți cu patologia cardiacă în anamneză, mai mare de 50%.
12. De la aplicarea radioterapiei a trecut o perioadă mai mare de 3 săptămâni.
13. Lipsa maladiilor concomitente decompensate.
14. Acord informat al pacientului pentru tratament specific.

Criteriile generale de excludere din studiu:

1. Insuficiență cardio - vasculară gradul III - IV.
2. Insuficiență renală.

3. Insuficiență hepatică gradul III - IV.
4. Insuficiență pulmonară decompensată.
5. Preexistentă devierilor motorii sau senzoriale în anamneză.
6. Cașexie.
7. Hipercalcemie simptomatică.
8. Metastaze simptomatice ale SNC.
9. Prezența în anamneză a unei alte maladii oncologice (cancer primar multiplu).
10. Bărbați diagnosticați cu cancer avansat al glandei pectorale.
11. Femei însărcinate, care alăptează sau sunt fără contracepția adecvată.

În studiu au fost incluși 386 de pacienți, care au urmat tratamentul chimioterapic cu scop curativ în perioada 2007 - 2014, pentru trei patologii oncologice: cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (132 pacienți), cancer metastatic al glandei mamare (127 pacienți) și cancer metastatic al colonului (127 pacienți), selectați după criteriile de includere, tratați în condiții de ambulatoriu - lotul de studiu, și în staționar - lotul de control, care au urmat câte minimum 2 (două), maximum 8 (opt) cure de chimioterapie curativă conform protocoalelor clinice, cu obiectivizarea dinamicii la 2 cure.

În grupul de bază ambulatoriu au fost incluși 196 pacienți, cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (69 pacienți), cancer metastatic al glandei mamare (63 pacienți) și cancer metastatic al colonului (64 pacienți), care au administrat tratament citostatic în IMSP Institutul Oncologic CCD Staționarul de zi în perioada 2007 - 2014, conform schemelor propuse către evaluare.

În grupul comparativ de staționar au fost incluși 190 de pacienți, cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (63 pacienți), cancer metastatic al glandei mamare (64 pacienți) și cancer metastatic al colonului (63 pacienți), care au fost tratați în condiții de staționar (secțiile de Chimioterapie № 1, 2 și 3) în perioada 2007 - 2014, conform schemelor propuse către evaluare.

Caracterizarea detaliată a fiecărui lot de pacienți este prezentată în capitolul 3.

Evaluarea statusului de performanță a fost efectuată prin scorul ECOG:

Grad 0 - Activitate normală, capabil de a efectua toate activitățile anterioare bolii fără restricție.

Grad I - Activitate fizică grea limitată, dar capabil de plimbare, muncă de natură ușoară sau sedentară, de ex. activitate casnică sau de birou (capabili să trăiască cu semne tolerabile de boală).

Grad 2 - Ambulatoriu, capabil de toate activitățile de autoîngrijire, dar incapabil de orice activitate profesională; < 50% din timp în stare de veghe în pat.

Grad 3 - Simptome severe, stă în pat sau în fotoliu > 50% din timpul de veghe, capabil numai de activități de autoîngrijire.

Grad 4 - Complet disabilic, incapabil de orice activitate de autoîngrijire, stă tot timpul în pat sau în fotoliu.

Grad 5 - Deces.

2.2. Caracteristica preparatelor și regimurilor de tratament citostatic folosite în studiu

Cisplatin - este un complex anorganic, conținând un atom central de platina legat de doi ioni de clor și două molecule de amoniac în poziția cis. Acționează ca citostatic prin legarea sa de ADN, cu care formează punți intra- și intercatenare cu ruperea moleculelor respective. Formează legături strânse cu sulfurile din grupul tiolic și cu azotul din nitrogen, astfel acționează ca un agent alchilant fazo-nespecific. Reacționează cu multe molecule biologice, dar acțiunea asupra ADN celular este considerabil mai evidentă, prin eliberarea ionului de metal greu și reacția cu atomul N-7 din acidul deoxiguanilic al ADN, formând legături transversale inter- și intracatenare ADN ("platinizarea ADN"), care îi modifică configurația și, ca rezultat, inhibă sinteza ARN, acizilor nucleici și a proteinelor celulare. Cisplatinul induce nefrotoxicitate, mielodepresie, neurotoxicitate (neuropatii periferice, neurita nervului optic, dereglarea percepției culorilor și ototoxicitate). Toxicitatea sa renală impune condiții speciale de hidratare și diureză. Este înalt emetogen. Alte reacții adverse: stomatită, anorexie, leucopenie, anemie, trombocitopenie, hiperuremie, hipocalciemie, hipomagneziemie.

Etopozid - este principalul reprezentant al epipodo-filotoxinelor, extras din rădăcinile plantei *Podophyllum peltatum* (mătrăgună), are acțiune citostatică prin inhibarea sintezei de ADN și este un derivat glicozid component de bază al podofilotoxinei. VP-16 acționează prin inhibarea formării microtubulilor, dar ulterior s-a precizat că acționează prin inhibarea topoizomerazei II, stabilizând complexul ADN-topoizomerază II. Acest complex blochează sinteza ADN și ciclul celular este oprit în faza G1. El inhibă intrarea în mitoză (profaza) a celulelor tumorale, probabil prin acțiunea de complexare a topoizomerazei II, deci blochează mitoză și în faza G2 și S, în deosebi acest efect se observă la doze mici (0,3-10 mcg/ml), iar în doze mari (peste 10 mcg/ml) provoacă liza celulelor care intră în mitoză. Reacțiile adverse

posibile sunt leucopenia, trombocitopenia (reversibile și necumulative), hipotensiunea arterială, care apare în cazul unei administrări i.v. prea rapide; alopecie reversibilă (20-80% din cazuri); greață, vărsături (30% din cazuri), tratabile cu antiemetice; rareori, parestezii periferice și reacții anafilactice (2% din cazuri), în special cu manifestări cardiopulmonare, care cedează la tratament antihistaminic.

Gemcitabina - este analog pirimidinic, care după activarea intracelulară inhibă ribonucleotid-reductaza și realizează o competiție cu deoxicitidin-trifosfatul pentru încorporarea în molecula de ADN. Citostaticul realizează o interacțiune cu procesele ce reglează ciclul celular și inhibă clearance-ul celular, acțiuni ce servesc la amplificarea inhibiției proliferării celulare. Gemcitabina este în general bine tolerată de pacienți. Reacțiile adverse posibile sunt mielosupresie frecventă, greață, vărsături moderate ca intensitate, diaree/constipație, erupții cutanate, alopecie, mucozită, creșterea tranzitorie a transaminazelor hepatice și a fosfatazei alcaline, hematurie, proteinurie în cantitate mică, sindrom hemolitic-uremic (incidența 0,25%), febra neinfecțioasă, parestezii ușoare, fibroză pulmonară și dispnee.

Antraciclinele (doxorubicin, epirubicin) - sunt antibiotice citotoxice sintetizate, descoperite din întâmplare în speciile de fungi *Streptomyces perceretis*, molecula căruia posedă un inel antracilinic de bază ce conține un nucleu glicozidic legat de zahărul daunosamină. Antraciclinele induc formarea legăturilor covalente între complexul topoizomerază cu ADN-ul și previne legarea enzimei de porțiunea ligand-religand. Interacțiunea constă în inserția unei părți din structura lor planară între două baze-perechi de ADN, determinând rupturi simple sau duble ce cauzează mutații oxidative ale proteinelor celulare pe calea hidrogen-peroxid și formarea radicalilor liberi hidroxile. În condiții de hipoxie, acești radicali se rearanjează pentru a forma metaboliți capabili să se lege covalent de ADN. Deși antraciclinele sunt asociate cu toate aceste reacții (formarea de radicali liberi de fier, legături covalente între lanțurile de ADN, interacțiune membranară), cel mai important mecanism de acțiune rămâne interacțiunea cu topoizomeraza II. Medicația se administrează intravenos în câteva minute, urmată de o bună spălare a venei. Extravazarea citostaticului poate duce la necroza locală a țesuturilor. Antraciclinele sunt contraindicate la pacienții cu afecțiune cardiacă majoră (FEVS < 45%, anghină pectorală, tulburări de ritm cardiac, infarct miocardic recent, ICC). Nu se va depăși o doză totală cumulată de 550 mg/m². Toxicitatea cardiacă este cea mai serioasă complicație pe termen lung. Cea mai frecventă este cardiomiopatia, care poate duce la insuficiența cardiacă congestivă, potențial ireversibilă la tratament. Alte efecte secundare sunt hematologice: leucopenie și trombocitopenie cu nadir în zilele 10-14 de la administrare și refacerea tabloului hematologic după 21 zile și non-hematologice: greață, vomă gradul I-II la 50% din pacienți, stomatita, alopecia reversibilă,

ulcerații și necroza cutanată în cazul extravazării subcutanate a citostaticului în timpul administrării, flebita și hiperpigmentarea pielii în locul injectării. Rar face urina hipercromă, febră, frisoane, urticarie.

Ciclofosfamida - este un agent alchilant din grupul oxazophosphorine, un derivat chimic al mecloretaminei. Particularitatea acestui agent alchilant este determinată de activarea sa după metabolizarea hepatică prin intermediul sistemului enzimatic citocromului P450, rezultând 4OH ciclofosfamidă. Aceasta reîntră în circulație și se transformă prin tautomerizare în aldofosfamida, care pătrunde în celule, determinând inhibiția diviziunii celulare prin formare de legări între helixurile ADN-ului, ce induce inhibarea replicării ADN-ului și duce la moartea celulei. Efecte adverse sunt mielosupresie, grețuri și vărsături, diaree, colită hemoragică și ulcerații ale mucoaselor. Deasemenea poate determina cistita hemoragică, hepatita toxică, fibroză pulmonară și hiperpigmentarea pielii. Ciclofosfamida prezintă efect teratogen și leucemogen.

Paclitaxel - este un agent chimioterapic novator, obținut din arbore *Taxus brevifolia*, care stimulează asamblarea microtubulilor din dimerii de tubulină și stabilizează microtubulii prin prevenirea depolimerizării, inhibând mitoza spre sfârșitul fazei G2 și începutul fazei M. Această stabilizare inhibă reorganizarea dinamică normală a rețelei de microtubuli, care este esențială pentru funcțiile celulare vitale în interfază și mitoza. În plus, paclitaxelul induce formarea de "șiruri" sau "mănunchiuri" anormale de microtubuli pe tot parcursul ciclului celular și multipli ateri de microtubuli în cursul mitozei. A fost raportată și posibilitatea taxanelor de a induce transcripția factorilor și enzimelor ce modulează proliferarea, apoptoza și inflamația. Inhibă chemotaxisul, migrarea, generarea de peroxid de hidrogen. Administrat intravenos, se distribuie rapid în toate țesuturile, cu excepția sistemului nervos central. Are un timp de înjumătățire mare, este metabolizat preferențial în ficat, este excretat de bilă și se elimină prin masele fecale. Toxicitatea de bază este hipersensibilitate acută ce se manifestă cu hipotensiune, dispnee, bronhospasm și urticarie. Din acest motiv pacienții trebuie să fie premedicați cu Dexametazon, Difenilhidramin și antagoniști H_2 (Ranitidin). Alte efecte secundare sunt mielotoxicitatea (neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie, pancitopenie), dar se pot întâlni și greață, vomă, scăderea toleranței la infecții, hipo- sau hipertensiune arterială, bradicardie, modificări ale ECG, neuropatie periferică, reacții alergice.

5 Fluorouracil - este un analog pirimidinic, care este un antimetabolit al precursorului normal al ADN: uracilul. 5-FU este activat de către o enzimă de conversie la un nucleozid (Fd-UMP), după care acționează ca un „fals” metabolit, întrerupe sinteza ADN prin încorporare frauduloasă în structura ADN și ARN, având efect citostatic maxim în faza S a ciclului celular. Timp de înjumătățire bifazic inițial este de 20 minute, eliminat în 20 ore; este metabolizat în ficat

și excretat de rinichi în urina și de plămâni ca CO₂. 5-Fluorouracil traversează bariera hematoencefalică și bariera placentară. Reacțiile adverse posibile sunt mielosupresie ușoară, greață, vărsături, stomatite, ulcerația mucoaselor TGI, esofagita, diaree, alopecie, hiperpigmentarea cutanată, rar ataxie cerebeloasă, vasoconstricția arterială, 2-10% din pacienți prezintă modificări ECG, crize anginoase, hipotensiune, aritmie cardiacă, infarct miocardic, șoc cardiogen, produce ocazional dureri precordiale și unele semne de neurotoxicitate (somnolență).

Acidul folinic (Folinatul de calciu, Leucovorin) - este un antidot al acidului folic și un antagonist al agenților antineoplazici din clasa antimetaboliților. Cu toate acestea, acidul folinic este un vitamer pentru acid folic (vitamina B₉). Acidul folinic este utilizat ca antidot în terapia cu Metotrexat (doze mari) în scop de "salvare". De asemenea, este utilizat în combinație sinergică cu agent chimioterapic 5-Fluorouracil în tratamentul cancerului colorectal și potențiază efectul fluoruracilului prin inhibarea timidilatsintetazei. Efectele adverse mai notabile s-au dovedit a fi tulburările gastrice și reacțiile alergice.

Oxaliplatin - un nou complex de platină, de generația a III-a, agent alkilant, care comportă o activare metabolică în două trepte cu formarea de punți pe filamentele de ADN, ce induc leziuni urmate de apoptoză. În diverse protocoale de polichimioterapie doza este de 85-100 mg/m², în perfuzie intravenoasă timp de 120 min. În timpul perfuzării pot apărea simptome neurologice acute (tulburări neurosenzoriale și neuromotorii). Incidența laringospasmului poate fi diminuată prin evitarea consumului băuturilor și alimentelor reci sau inspirarea aerului rece, timp de câteva zile după perfuzia cu Oxaliplatin. Toxicitatea principală este neurologică (neuropatia senzitivă cu risc de 10% de dezvoltare la doze totale de 850 mg/m², sindromul de disestezie acută faringo-laringiană la 2% din pacienți). Complicații neurologice pot apărea în timpul perfuziei și după ea, uneori până la o săptămână, în formă de parestezii, disestezii „în mână” sau cu distribuție periorală, neuropatie senzorială cronică, tulburări motorii, ataxie, uneori de grad III-IV și cu durată de până la câteva luni. Laringospasm apare în primele 2 ore după perfuzie și poate dura până la 5 zile; este provocat de cădere temperaturile scăzute și poate fi ameliorat prin consum de alimente calde și pansamente calde aplicate local. Alte efectele secundare sunt mielosupresie de gradul I-II (pe toate cele 3 linii celulare), anemie hemolitică, greață, vărsături, diaree de intensitate moderată, sindromul colinergic, stomatită, alopecie, rash cutanat, ototoxicitate, nefrotoxicitate, anafilaxie.

Capecitabina (Xeloda) - este un precursor, ce se activează la nivelul tumorii în urma unor serii de reacții enzimatică, în forma sa activă - 5-Fluorouracil. Prima etapă a conversiei are loc în ficat, unde este transformat în 5-deoxi-5-fluorocidină de către carboxilesterază. Apoi se transformă în 5-deoxi-5-fluorouridină de către citidin-deaminază, atât în ficat, cât și în țesutul

tumoral. Următoarea etapă a metabolismului are loc selectiv în tumoare, unde sub acțiunea timidin- și uridinfosfotazei, are loc hidroliza cu transformare în 5-FU. Deoarece comparativ cu cele sănătoase, celulele tumorale posedă o activitate fosforilică marcată, în tumoare concentrația de 5-FU este mai înaltă. Acțiunea citostatică se datorează inhibării diviziunii celulare prin formarea unui ARN anormal structurat (Fluorouracilul fiind încorporat în structura sa), îndeosebi în cel ribozomal și acțiunii directe de inactivare a timidilat sintetazei, ceea ce duce la deficiență enzimatică și acumulare de deoxiuridin monofosfat și respectiv blocarea sintezei ADN (inhibiție enzimatică). În afară de aceasta, 5-FU se încorporează direct în structura ADN, astfel inactivându-l. Efectul citostatic maxim al Capecitabinei se produce în faza S a ciclului celular. De regulă, Capecitabina este administrată în doza de 2000-2500 mg/m² zilnic pe parcursul a 14 zile. Această doză produce creșterea nivelului în plasmă peste doua ore de la administrare per orală, ceea ce clinic poate fi comparat cu perfuzia continuă de 5-FU. Reacțiile adverse posibile sunt diareea, mucozitele, sindromul mână-picior (amorțeală, furnicături, eritem, descuamare, vezicule, dureri). Cel mai frecvent reacțiile adverse sunt bine tolerate și reversibile după un interval mic de la finalizarea terapiei.

Caracteristica regimurilor de tratament:

Pacienții au fost structurați în funcție de centrul de tratament (Staționar de zi CCD sau secțiile de Chimioterapie în staționarul IMSP IO) și au fost divizați în trei subgrupuri:

A. Primul subgrup a inclus 132 pacienți cu diagnosticul de cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (stadiul IIIb și IV), care au fost divizați în două loturi comparative: I lot - pacienții tratați ambulatoriu (69 pacienți) și lot II - pacienții tratați în condiții de staționar (63 de pacienți), cărora li s-a aplicat tratamentul PChT cu scop curativ, conform schemei EP (Etopozid și Cisplatin) și GP (Gemcitabin și Cisplatin) - a câte 66 de persoane.

Pacienții au administrat citostaticele în următoarele regimuri:

EP-Schema (Cisplatin/Etoposid).

Indicații: Cancer bronho-pulmonar non-microcelular

Tabelul 2. 1. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic EP

Ziua	medicație	doza (mg/m ²)	diluția	volum (ml)	Timp	mod de administrare
1, 3, 5	Etoposid	120 mg/m ²	0,9% NaCl	500 - 1000	60-120'	i.v.
1	Cisplatin	75 mg/m ²	0,9% NaCl	500	60'	i.v.

Premedicație - cu 30 minute înainte de ChT:

- Dexametazon 8-12 mg i.v. sau i.m.
- Ondansetron 8-16 mg i.v.
- în 250 ml NaCl 0,9%;

Cisplatin necesită regim de hiperhidratare - 2000 ml NaCl 0,9% .

Următorul ciclu: ziua 22-29.

P.S. La greață: Metoclopramid oral 2-4 tab. 20-40 mg / zilnic

GC-Schema (Gemcitabin /Cisplatin).

Indicații: Cancer bronho-pulmonar non-microcelular

Tabelul 2.2. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic GC

Ziua	medicație	doza (mg/m ²)	diluția	volum (ml)	Timp	mod de administrare
1 8	Gemcitabin	1000 mg/m ²	0,9% NaCl	250 - 500	30'	i.v.
1	Cisplatin	75 mg/m ²	0,9% NaCl	500	60'	i.v.

Premedicație - cu 30 minute înainte de ChT:

- Dexametazon 8-12 mg i.v. sau i.m.
- Ondansetron 8-16 mg i.v.
- în 250 ml NaCl 0,9%;

Cisplatin necesită regim de hiperhidratare - 2000 ml NaCl 0,9% .

Următorul ciclu: ziua 22-29.

P.S. La greață: Metoclopramid oral 2-4 tab. 20-40 mg / zilnic

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 condiții de ambulatoriu (63 de paciente) și al II lot - pacientele tratate în condiții de staționar (64 de paciente), cărora li s-a aplicat tratamentul PChT cu scop curativ, după program cu includerea antraciclinelor (CAF2, AC, FAC, FEC, EC) - 62 de paciente și cu Paclitaxel în monoterapie - 65 de paciente.

Pacientele din al II-lea subgrup au administrat citostaticele în următoarele regimuri:

CAF2-Schema (Ciclofosfamid/Doxorubicin/5-Fluorouracil).

Indicații: Cancerul glandei mamare

Tabelul 2. 3. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic CAF2

Ziua	medicație	doza (mg/m ²)	Diluția	volum (ml)	Timp	mod de administrare
1 8	5 - Fluorouracil	500 mg/m ²	0,9% NaCl	100	5-30'	i.v.
1 8	Doxorubicin	30 mg/m ²	0,9% NaCl	100	15'	i.v.
1 8	Ciclofosfamid	600 mg/m ²	0,9% NaCl	500	60'	i.v.

Premedicație - cu 30 minute înainte de ChT:

- Ondansetron 8 mg i.v.
- Dexametazon 8 mg i.v. sau i.m.
- în 250 ml NaCl 0,9%.

Postmedicație - hidratare 200-500 ml NaCl 0,9% .

Următorul ciclu: ziua 22-29.

P.S. La greață: Metoclopramid oral 2-4 tab. 20-40 mg / zilnic

AC-Schema (Doxorubicin/ Ciclofosfamid).

Indicații: Cancerul glandei mamare

Tabelul 2. 5. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic AC

Ziua	medicație	doza (mg/m ²)	diluția	volum (ml)	timp	mod de administrare
1	Doxorubicin	60 mg/m ²	0,9% NaCl	100	15'	i.v.
1	Ciclofosfamid	600 mg/m ²	0,9% NaCl	500	30-60'	i.v.

Premedicație - cu 30 minute înainte de ChT:

- Ondansetron 8-16 mg i.v.
- Dexametazon 8-12 mg i.v. sau i.m.
- în 250 ml NaCl 0,9%.

Postmedicație - hidratare 500 ml NaCl 0,9%.

Următorul ciclu: ziua 22.

P.S. La greață: Metoclopramid oral 2-4 tab. 20-40 mg / zilnic

FAC-Schema (5-Fluorouracil /Doxorubicin/ Ciclofosfamid).

Indicații: Cancerul glandei mamare

Tabelul 2. 4. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic FAC

Ziua	Medicație	doza (mg/m ²)	diluția	volum (ml)	Timp	mod de administrare
1	5-Fluorouracil	600 mg/m ²	0,9% NaCl	100	30'	i.v.
1	Doxorubicin	60 mg/m ²	0,9% NaCl	100	15'	i.v.
1	Ciclofosfamid	600 mg/m ²	0,9% NaCl	500	60'	i.v.

Premedicație - cu 30 minute înainte de ChT:

- Ondansetron 8-16 mg i.v.
- Dexametazon 8-12 mg i.v. sau i.m.
- în 250 ml NaCl 0,9%.

Postmedicație - hidratare 500 ml NaCl 0,9% .

Următorul ciclu: ziua 22.

P.S. La greață: Metoclopramid oral 2-4 tab. 20-40 mg / zilnic

FEC-Schema (5-Fluorouracil /Epirubicin/ Ciclofosfamid).

Indicații: Cancerul glandei mamare

Tabelul 2. 6. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic FEC

Ziua	medicație	doza (mg/m ²)	Diluția	volum (ml)	timp	mod de administrare
1	5-Fluorouracil	500 mg/m ²	0,9% NaCl	100	15-30'	i.v.
1	Epirubicin	100 mg/m ²	0,9% NaCl	100	15'	i.v.
1	Ciclofosfamid	500 mg/m ²	0,9% NaCl	500	30-60'	i.v.

Premedicație - cu 30 minute înainte de ChT:

- Ondansetron 8-16 mg i.v.
- Dexametazon 8-12 mg i.v. sau i.m.
- în 250 ml NaCl 0,9%.

Postmedicație - hidratare 500 ml NaCl 0,9%.

Următorul ciclu: ziua 22.

P.S. La greață: Metoclopramid oral 2-4 tab. 20-40 mg / zilnic

EC-Schema (Epirubicin/ Ciclofosfamid).

Indicații: Cancerul glandei mamare

Tabelul 2. 7. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic EC

Ziua	medicație	doza (mg/m ²)	diluția	volum (ml)	timp	mod de administrare
1	Epirubicin	75-90 mg/m ²	0,9% NaCl	250	15-30'	i.v.
1	Ciclofosfamid	600 mg/m ²	0,9%NaCl	500	30-60'	i.v.

Premedicație - cu 30 minute înainte de CHT:

- Ondansetron 8-16 mg i.v.
- Dexametazon 8-12 mg i.v. sau i.m.
- în 250 ml NaCl 0,9%.

Postmedicație - hidratare 500 ml NaCl 0,9%.

Următorul ciclu: ziua 22.

P.S. La greață: Metoclopramid oral 2-4 tab. 20-40 mg / zilnic

Paclitaxel (monoterapie).

Indicații: Cancerul glandei mamare

Tabelul 2. 8. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic cu Paclitaxel

Ziua	medicație	doza (mg/m ²)	diluția	volum (ml)	Timp	mod de administrare
1	Paclitaxel	175 mg/m ²	0,9% NaCl	500	180'	i.v.

Premedicație:

- cu 12 ore, 6 ore și cu 30 minute înainte de perfuzie:

Dexametazon 20 mg per os, i.m. sau i.v.;

- cu 30 minute înainte de perfuzie:

Ondansetron 12 mg i.v.

Dimedrol 1% - 5ml i.v.

Ranitidin 50 mg i.v.

- cu 250-500 ml NaCl 0,9%.

Postmedicație - hidratare 250-500 ml NaCl 0,9% .

Următorul ciclu: ziua 22-29.

C. Al III-lea subgrup a inclus 127 de pacienți cu diagnosticul de cancer colorectal metastatic, care au fost divizați în două loturi comparative: I lot - pacienții tratați în condiții de

ambulatoriu (64 de pacienți) și al II lot - pacienții tratați în condiții de staționar (63 de pacienți), care au administrat chimioterapia combinată cu scop curativ după protocolul Mayo - 64 de pacienți și XELOX - 63 de pacienți.

Pacienții au administrat citostaticele în următoarele regimuri:

Schema-Mayo (5-Fluorouracil-Calcium folinate).

Indicații: Cancerul colorectal

Tabelul 2.9. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic Mayo

ziua	Medicație	doza (mg/m ²)	diluția	volum (ml)	Timp	mod de administrare
1-5	Leucovorin	20 mg/m ²	0,9% NaCl	200	15'	i.v.
1-5	5-Fluorouracil	425 mg/m ²	0,9% NaCl	-	5'	i.v. bolus

Premedicație cu Sol. Metoclopramid 10 mg - 2 ml i.v. bolus.

Postmedicație - hidratare 200-500 ml NaCl 0,9%.

Următorul ciclu: ziua 22-29.

XELOX -Schema (Oxaliplatin/ Capecitabin).

Indicații: Cancerul colorectal

Tabelul 2. 10. Schema ciclului de tratament chimioterapeutic XELOX

Ziua	Medicație	doza (mg/m ²)	diluția	volum (ml)	timp	mod de administrare
1	Oxaliplatin	130 mg/m ²	NaCl 0,9%	500	>120'	i.v.
1-14	Capecitabin	2000 mg/m ²	-	-	-	per os, în 2 prize

Premedicație - cu 30 minute înainte de ChT:

- Dexametazon 8-12 mg i.v. sau i.m.
- Ondansetron 8-16 mg i.v.
- în 250ml NaCl 0,9%;

Postmedicație - hidratare 500 ml NaCl 0,9%.

Comprimate de Capecitabina s-au administrat per oral de 2 ori pe zi, dimineața și seara, la maxim 30 de minute după masă, cu 200 ml de apă plată.

Următorul ciclu: ziua 22.

Aspecte tactice ale tratamentului medical:

Pacienților, incluși în studiul inițial, le-au fost administrate cel puțin 2 cicluri de tratament chimioterapic curativ cu evaluarea răspunsului tumoral. În caz de control al procesului, confirmat subiectiv și obiectiv (remisiune completă, remisiune parțială sau stabilizare), tratamentul a fost continuat cu aplicarea aceluiași regim până la 4-8 cicluri.

În cazul înregistrării simptomelor de toxicitate insuportabilă s-a recurs la optimizarea tratamentului de suport și/sau corecția dozelor preparatelor aplicate conform principiilor contemporane acceptate. Tratamentul de susținere a inclus, după caz, antiemetice, tratament de dezintoxicație, hepatoprotectori, administrarea de antibiotice, corticoterapia, analgezice și coanalgezice, benzodiazepine, spasmolitice, bronhodilatatoare etc.

Ajustarea dozelor pentru fiecare medicament, a fost efectuată pe baza examenului fizic și datelor de laborator - hemogramă și analiza biochimică a sîngelui, înainte de fiecare cură de tratament. Reducerea dozelor a fost permisă în caz de granulocitopenie gravă, trombocitopenie, stomatită, diaree, neutropenie febrilă, infecție documentată sau hemoragie, parestezii de gradul 3 conform clasificării OMS, Criteriilor de toxicitate ale National Institutes of Health și National Cancer Institute SUA.

Tratamentul a fost revizuit în caz de apariție a simptomelor evidente de avansare a maladiei sau dacă toxicitatea, în urma aplicării regimului de tratament, a fost considerată a fi inacceptabilă. Terapia a fost sistată în cazul în care la pacient s-a dezvoltat aritmie simptomatică sau bloc cardiac (altele decât primul grad), o scădere a FEVS cu mai mult de 10%, un declin în FEVS mai mic de 50%, cu sau fără simptome clinice de ICC, oricare altă toxicitate cu dezvoltarea insuficienței de organ majoră, sau o reacție de hipersensibilitate semnificativă.

S-a permis efectuarea radioterapiei la punctele de durere cu scop paliativ, în cazul în care leziunea iradiată nu a fost unica leziune țintă măsurabilă. Se permitea tratamentul cu bisfosfonate pacienților cu metastaze osale cu sindrom algic pronunțat și hipercalemiemie asimptomatică. Altă terapie antineoplazică în timpul studiului nu a fost permisă.

S-a permis efectuarea tratamentului simptomatic prescris de medic internist pentru patologiiile comcomitente, care nu se încadrau în lista criteriilor de excludere.

Pacienții care au necesitat o amânare a tratamentului pentru o perioadă mai mare de cinci săptămâni au fost retrași din studiu.

2.3. Metodologia evaluării rezultatelor tratamentului

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

Monitorizarea clinică minuțioasă, studiul asupra simptomelor de bază și reacțiilor adverse (greață, vomă, stomatită, neuropatie periferică, diaree etc.) cu apreciere a gradului de toxicitate și investigații de laborator - examenul biochimic a serului sanguin și analiza urinei s-au efectuat la fiecare 3-4 săptămâni. Hemograma s-a efectuat săptămânal.

Răspunsul la tratament a fost determinat după tipurile de răspuns conform prevederilor OMS, care s-au bazat pe parametrii bidimensionali ale tumorii măsurabile (suma celor mai mari diametre perpendiculare, fără specificarea numărului maxim de leziuni) cu determinarea răspunsului la tratament prin evaluarea schimbărilor față de valoarea inițială:

Remisiune completă (RC) - dispariția tuturor manifestărilor tumorale determinată de 2 observații, timp de cel puțin 4 săptămâni.

Remisiune parțială (RP) - este definită când suma celor mai mari diametre tumorale ale leziunilor alese ca țintă a scăzut cu mai mult de 50% timp de cel puțin 4 săptămâni, fără noi metastaze și progresie tumorală în nici un sediu.

Boală staționară (BS) - reducerea cu mai puțin de 50% a dimensiunilor tumorale sau creșterea cu cel mult 25% a dimensiunilor tumorale într-una sau mai multe localizări sau a simptomelor tumorale.

Boală progresivă (BP) - creșterea cu cel puțin 25% a dimensiunilor tumorale în una sau mai multe localizări și a simptomelor tumorale sau apariția de noi leziuni diagnosticate în sedii multiple.

Rata de răspuns (RR) - reprezintă numărul de pacienți care au răspuns la tratament: răspuns complet (RC) + răspuns parțial (RP), împărțit la numărul de pacienți evaluați în studiul.

Timpul până la progresie - intervalul de timp măsurat de la începerea tratamentului până la evidențierea unei creșteri tumorale mai mare de 25%.

Durata remisiunii - reprezintă intervalul de timp măsurat de la constatarea remisiunii până la evidențierea unei creșteri tumorale mai mare de 25% din valoarea produsului diametrelor tumorale, măsurate în cadrul a două examene fizice succesive.

Supraviețuirea mediană - mediana timpului de supraviețuire pentru un grup reprezintă perioada de supraviețuire a jumătate din subiecții acelu grup. Se poate determina utilizând graficul Kaplan-Meier, trasând o linie orizontală de la valoarea de 50% a axei verticale până intersectează curba de supraviețuire - de unde se trasează o dreaptă verticală și se află probabilitatea supraviețuirii pe axa orizontală.

Durata supraviețuirii (durata vieții) - intervalul de timp dintre data inițierii tratamentului până la data decesului.

Boală măsurabilă - modificări în suma celor mai mari diametre perpendiculare, fără specificarea numărului maxim de leziuni. Mărimea tumorii: trebuie evaluată, cu prilejul fiecărui examen clinic, prin măsurarea scăderii mărimii tumorii sau a mărimii metastazelor (scăderea produsului a două diametre perpendiculare măsurate în centimetri) și îmbunătățirea clinică nemăsurabilă ca recalcifierea leziunilor osoase osteolitice, scăderea dimensiunilor remarcată la nivelul unor formațiuni dificil de măsurat cum ar fi cele intraabdominale.

Beneficiu clinic reunește trei parametri obiectivi: statusul de performanță, durerea și pierderea ponderală. Aprecierea unui parametru pe o durată de cel puțin 4 săptămâni fără deprecieri ale celorlalți reprezintă „beneficiu clinic”, care este o modalitate de evaluare a eficacității unui protocol de chimioterapie.

Reluarea de evoluție constă în evoluția bolii după o fază staționară sau de RP.

Reșuta reprezintă reapariția bolii după o perioadă de RC, fiind obligatorie definirea localizării leziunilor nou apărute.

Recidiva este reapariția bolii într-o zonă inițial interesată, se specifică caracterul local, regional sau loco-regional.

Principalii indicatori ai eficacității au fost rata de răspuns, timpul până la progresia bolii, durata remisiunii și timpul de supraviețuire.

2.4. Principiile evaluării toxicității tratamentului

Evaluarea toxicității regimurilor de tratament studiate a fost efectuată conform clasificării OMS a efectelor toxice acute și subacute ale unui tratament anticanceros și Criteriile de toxicitate ale National Institutes of Health, National Cancer Institute SUA (Versiunea 2) [25]. Principalele reacții adverse înregistrate în timpul aplicării regimurilor de tratament studiate au fost estimate pe baza examenului clinic și probelor paraclinice: analiza biochimică, analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, ECG, examinarea radiologică și ultrasonografică în

funcție de necesitate. Monitorizarea principalilor indicatori s-a efectuat la fiecare serie de tratament.

Tabelul 2. 11. Criteriile de toxicitate conform clasificării OMS, NIH și NCI SUA - *Versiunea 2* ale unui tratament anticanceros (gradele de toxicitate)

Toxicitate	Gradul 0	Gradul I	Gradul II	Gradul III	Gradul IV
Hematologică					
Hemoglobina	LN	100 g/l – LN	80-99 g/l	65-79 g/l	<65 g/l
Leucocite	> 4,0 x 10 ⁹ /l	3,0-3,9 x 10 ⁹ /l	2,0-2,9 x 10 ⁹ /l	1,0-1,9 x 10 ⁹ /l	1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofile	LN	1500-1990/mm ³	1000-1490/mm ³	500-990/mm ³	<500/mm ³
Trombocite	LN	75,0 x 10 ¹² /l – LN	50,0-74,9 x 10 ¹² /l	25,0-49,0 x 10 ¹² /l	<25,0 x 10 ¹² /l
Simptome generale					
Pierdere ponderală	<5%	5-9%	10-19%	>20%	-
Oboseală (astenie, letargie, stare de rău)	Absentă	Ușoară, fără afectarea activității normale	Moderată (ex. status de performanță scăzut cu un nivel ECOG) sau cu dificultăți în unele activități	Severă (ex. status de performanță scăzut cu >2 nivele ECOG) sau cu dificultăți în unele activități	Invalidată sau pacient total fixat la pat
Afecțiuni dermatologice					
Alopecie	Absentă	Ușoară	Pronunțată	-	-
Sindromul mână-picior	Absent	Modificări cutanate sau dermatită ne dureroasă	Modificări cutanate dureroase, fără afectare funcțională	Modificări cutanate dureroase, cu afectare funcțională	-
Alterarea funcției hepatice					
Bilirubina	LN	<1,5 x LN	1,5-3,0 x LN	>3,0 x LN	>3,0-10,0 x LN
Transaminaze (ALT, AST)	LN	<2,5 x LN	2,6-5,0 x LN	5,1-20,0 x LN	>20,0 x LN
Fosfataza alcalină	LN	<2,5 x LN	2,6-5,0 x LN	5,1-20,0 x LN	>20,0 x LN
Hepatomegalie	Absentă	-	-	Prezentă	Prezentă
Modificări renale					
Creatinină	LN	<1,5 x LN	1,5-3,0 x LN	3,1-6,0 x LN	>6,0 x LN
Hemoglobinurie	Absentă	Prezentă	-	-	-
Proteinurie	LN sau < de 0,15g în 24 ore	1+ sau 0,15 - 1,0g în 24 ore	2-3 + sau 1,0-3,5g în 24 ore	4 + sau > 3,5g în 24 ore	Sindrom nefrotic
Insuficiență renală	Absentă	-	-	Necesită dializă, dar e reversibilă	Necesită dializă, dar e ireversibilă

Toxicitate	Gradul 0	Gradul I	Gradul II	Gradul III	Gradul IV
Manifestări gastro-intestinale					
Greață	Absentă	Capabil să mănânce, aport alimentar rezonabil	Scădere semnificativă a aportului alimentar	Aport alimentar nesemnificativ, necesită hidratare	-
Vomă	Absentă	1 episod în 24 ore	2-5 episoade în 24 ore	> 6 episoade în 24 ore, sau necesită hidratare i/v	Necesită alimentație parenterală sau terapie intensivă; colaps
Stomatită (mucozită orofaringiană)	Absentă	Ulcerații nedureroase, eritem, durere moderată în absența leziunilor	Eritem dureros, edem sau ulcere, dar poate înghiți	Eritem dureros, edem sau ulcere, necesită hidratare i/v	Ulcerații severe, necesită alimentație parenterală
Diaree	Absentă	2-3 scaune /zi	4-6 scaune /zi sau nocturne	> 7 scaune/zi sau incontinență sau necesită hidratare i/v	Consecințe fiziologice care necesită terapie intensivă, colaps hemodinamic
Anorexie	Absentă	Pierderea Apetitului	Scăderea semnificativă a aportului oral	Necesită administrarea de fluide i/v	Necesită suport nutrițional
Infecție sau neutropenie febrilă					
Neutropenie febrilă fără infecție documentată	Absență	-	-	Prezentă	Sepsis potențial letal
Infecție fără neutropenie febrilă	Absență	-	-	Prezentă	Sepsis potențial letal
Durere					
Cefalee, otalgii, dureri toracice, abdominale, pelviene, osoase, neuropatice, mialgii, artralгии, dismenoree	Absente	Ușoară, fără impotența funcțională	Moderate: dureri sau analgetice care determină impotență funcțională dar fără afectarea activității zilnice	Severă: dureri sau analgetice cu afectarea activității zilnice	Invaliditate
Afectarea pulmonară					
Dispnee	Norma	-	Dispnee de efort	Dispnee la nivele normale de activitate	Dispnee de repaus sau necesitând suport ventilator.

Toxicitate	Gradul 0	Gradul I	Gradul II	Gradul III	Gradul IV
Modificări neurologice					
Neuropatie motorie	Absentă	Slăbiciune subiectivă, dar fără modificări obiective	Slăbiciune obiectivă ușoară, cu impotență funcțională, dar fără afectarea activității zilnice	Slăbiciune obiectivă, cu afectarea activității zilnice	Paralizie
Neuropatie senzitivă	Absentă	Pierderea reflexelor osto-tendinoase profunde, sau parestezii, fără impotență funcțională	Afectare senzorială obiectivă sau parestezii cu impotență funcțională, dar fără afectarea activității zilnice	Afectare senzorială sau parestezii, cu afectarea activității zilnice	Afectare senzorială permanentă cu impotență funcțională
Amețeli	Absente	Fără impotență funcțională	Cu impotență funcțională dar fără afectarea activității zilnice	Cu afectarea activității zilnice	Invalidate sau fixare la pat
Insomnie	Absență	Dificultăți ocazionale, fără impotență funcțională	Dificultăți cu impotență funcțională dar fără afectarea activității zilnice	Dificultăți cu afectarea activității zilnice	-
Modificări de dispoziție, anxietate, depresie, accese de furie	Absente	Ușoară, fără impotență funcțională	Moderate, cu impotență funcțională dar fără afectarea activității	Severă, cu afectarea activității zilnice	Periculos pentru sine însuși sau cu tendințe suicidale
Afectare cardio-vasculară (generală)					
Edem	Absent	Asimptomatic, nu necesită terapie	Simptomatic, necesită terapie	Simptomatic, cu limitări funcționale, refractar la terapie sau impunând întreruperea ChT	Anasarca
Hipotensiune arterială	Absentă	Există, dar nu necesită tratament (inclusiv hipotensiune ortostatică)	Necesită administrare de lichide sau alte tratamente, dar nu spitalizare; fără consecințe fiziologice	Necesită tratament și spitalizare, dar fără consecințe fiziologice persistente	Șoc (asociat cu acidoză și disfuncție organică datorită hipoperfuziei tisulare)

Toxicitate	Gradul 0	Gradul I	Gradul II	Gradul III	Gradul IV
Hipertensiune arterială	Absentă	Asimptomatic creșteri tranzitorii cu >20mm Hg (diastolică) sau cu peste 150/100 mm Hg, nu necesită tratament	Simptomatic, creștere recurentă sau persistentă cu >20mm Hg sau cu peste 150/100 mm Hg, nu necesită tratament	Necesită inițierea și intensificarea tratamentului	Criză hipertensivă
Flebită (superficială)	Absentă	-	Prezentă	-	-

2.5. Principiile evaluării calității vieții

Modelul de chestionar aplicat a fost Rotterdam Symptom Checklist pentru evaluarea calității vieții pacienților oncologici. Chestionarul este structurat în câteva compartimente, care explorează starea funcțională, fizică, simptomele, statutul psihologic și situația socială și a fost completat de 150 de respondenți incluși în studiul de față. Modelul chestionarului aplicat este prezentat în Anexa 1 la lucrare.

Rotterdam Symptom Checklist (autor principal Johanna de Haess, 1990) este o metoda de cercetare standardizată și acreditată, cuprinde 39 de itemi și 3 subscale principale:

1. Scala suferinței fizice produse de cancer - 22 de itemi (ex.: M-am simțit obosit(ă). Am avut dureri musculare. M-am simțit lipsit de energie/lipsit de putere);
2. Scala suferinței psihice generată de cancer - 8 itemi (ex.: Am fost foarte nervos, iritabil. Am fost deprimat. Am fost cuprins de stări de încordare nervoasă);
3. Scala activităților zilnice - 8 itemi (ex.: Să urcați scările de la locuință; Să faceți plimbări mai lungi, departe de locuință; Să faceți cumpărăturile pentru familie).

Respondentul putea să-și exprime părerea personală bifând unul din gradele de semnificație (variante de răspuns) din cuprinsul anchetei.

Aprecierea generală a stării de sănătate se face pe o scală de la 1 (foarte proastă) la 7 (excelentă).

Fiecare item poate avea un scor cuprins în intervalul de valori 1-4 puncte, cu excepția scalei activităților cotidiene, unde valorile sunt în intervalul 1-7 puncte. Se poate calcula și un scor global al întregului chestionar, care poate lua valori între 39-155 de puncte. Cu cât scorurile sunt mai mari în cadrul primelor două scale, starea de sănătate a pacientului este mai gravă sau

nefavorabilă. La scala activităților zilnice și la scala aprecierii generale a stării de sănătate, scorurile mari indică o funcționalitate mai bună a pacientului.

Chestionarul a fost aplicat prin completare individuală de fiecare respondent, cu asistență tehnică minimă din partea personalului medical în unele cazuri și a durat, în medie, 8 - 15 minute. Pentru obiectivitatea datelor am respectat un set de condiții care țin de alegerea perioadei de timp și a locației pentru completarea anchetei, asigurând, totodată, un grad sporit de confort al respondenților. Pentru creșterea gradului de obiectivitate a răspunsurilor chestionarul a respectat anonimatul respondentului, instrucțiunile de completare au fost concepute de așa manieră, încât respondentul să înțeleagă sensul lucrării, am subliniat în mod special, că la întrebările chestionarului nu există răspunsuri corecte sau incorecte și în discuția preliminară, am subliniat importanța și valoarea părerilor personale pentru acuratețea cercetării științifice.

2.6. Procesarea statistică a materialului investigativ

Cercetarea științifică de față este un studiu neexperimental - descriptiv. După volumul eșantionului au fost efectuate studiile integral și selectiv.

Acumularea datelor primare a fost efectuată prin două metode:

- metoda directă (intervievarea),
- metoda indirectă (extragerea datelor din documentația medicală respectivă).

Datele acumulate au fost prelucrate la calculatorul personal. Analiza datelor a fost realizată utilizând componenta Excel al suitei Microsoft Office 2010 și programul EpiInfo 7.1. cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție.

Compararea statistică

În cadrul studiului au fost utilizate comparațiile după criteriul t-Student pentru valorile medii, χ^2 - pentru frecvențe.

Timpul până la progresia bolii a fost definit ca intervalul de timp de la data inițierii tratamentului până la momentul constatării progresiei bolii.

Supraviețuirea a fost definită ca intervalul de timp dintre data inițierii tratamentului până la data decesului. Pentru a afișa datele de supraviețuire au fost utilizate curbele Kaplan-Meier. Curba de supraviețuire scalariformă are următoarele caracteristici:

- ✓ fiecare treaptă corespunde producerii unui sau mai multor evenimente prestabilite (intervalele fiind în funcție de evenimentele produse)
- ✓ nivelul de supraviețuire este de 100% la originea curbei, până la momentul producerii primului deces, unde se prăbușește până la noua valoare calculată care constituie un nou palier
- ✓ supraviețuirea este estimată de fiecare dată când se realizează evenimentul prestabilit, omisiunile sunt neglijate.

Pentru a compara curbele de supraviețuire a fost folosit testul log-rank.

Analiza calității vieții a fost efectuată prin compararea scorurilor medii ale valorilor, măsurarea gradului de legătură statistică dintre variabilele cantitative, coeficientul de corelație r al lui Pearson (coeficient de corelație liniară) și metodele neparametrice sau de distribuție liberă - Testul U Mann-Whitney.

A fost efectuată prognozarea evoluției incidenței și prevalenței prin maladii oncologice utilizând metoda regresiei liniare.

În contextul temei noastre ne-am propus abordarea aspectelor economice din perspectiva evaluării economice de tipul minimizării costurilor. Pentru a evalua și unele aspecte economice ce țin de tratamentul medicamentos a pacienților cu patologie oncologică, atât în condiții de staționar, cât și în condiții ambulatorii și a compara rezultatele obținute, 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 și estimarea efortului financiar.

Pentru a putea face unele pronosticuri privind evoluția cheltuielilor, am prognozat costul unui caz tratat în secția Chimioterapie și Staționarul de zi pentru anii 2015-2019 prin metoda regresiei liniare.

2.7. Concluzii la capitolul 2

A fost efectuat un studiu clinic controlat, neexperimental - descriptiv și analitic al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer avansat, tratați în condiții de ambulatoriu versus staționar. Eșantionul reprezentativ a inclus 386 pacienți cărora le-au fost aplicate 1512 cure de tratament chimioterapic în scop curativ, randomizați pentru administrarea următoarelor scheme de tratament:

I subgrup - pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, tratați după programele Cisplatin cu Gemcitabin și Cisplatin cu Etopozid;

II subgrup - pacientele cu cancer mamar metastatic, tratate după programele standard de chimioterapie pe baza de antraciclina și MChT cu Paclitaxel;

III subgrup - pacienții cu cancer metastatic al colonului, tratați după programele Mayo și XELOX.

Toți pacienții au fost împărțiți în două loturi :

- lotul de studiu - pacienții tratați în condiții de ambulatoriu (Staționar de zi CCD IMSP IO)
- lotul comparativ - pacienții tratați în condiții de staționar (Secțiile de chimioterapie Nr.1, Nr.2 și Nr. 3 ale IMSP IO).

În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii, durata remisiunii și timpul de supraviețuire), toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților tratați în condiții de ambulatoriu versus staționar.

3. REZULTATELE STUDIULUI

3.1. Rezultatele tratamentului chimioterapic al pacienților cu cancer pulmonare non-microcelulare avansate

În perioada 2007-2014 în studiu au fost înrolați 132 de pacienți chimioterapic naivi cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (stadiul IIIb și IV), care au fost divizați în două loturi comparative: I lot de studiu - pacienții tratați ambulatoriu (69 de persoane) și al II lot comparativ - pacienții tratați în condiții de staționar (63 de persoane), cărora li s-au aplicat 481 cure de tratament PChT conform schemei EP (Etopozid și Cisplatin) și GP (Gemcitabin și Cisplatin) - a câte 66 persoane (Tab. 3.1).

Tabelul 3. 1. Repartizarea pacienților în funcție de tipul curei și condițiile de tratament (abs.).

	EP (pacienți)	GP (pacienți)	EP (cure)	GP (cure)
Ambulatoriu	33	36	131	122
Staționar	33	30	126	102
Total	66	66	257	224

Vârsta medie a persoanelor incluse în lotul general constituie $58,9 \pm 0,49$, cu valoarea minimă de 44 ani și maximă de 72 ani. Diferență statistic semnificativă între subloturi cu privire la vârsta medie a pacienților nu se atestă: în lotul ambulatoriu - $59,0 \pm 1,18$ ani și în lotul de staționar - $58,9 \pm 0,77$ ani ($p > 0,05$).

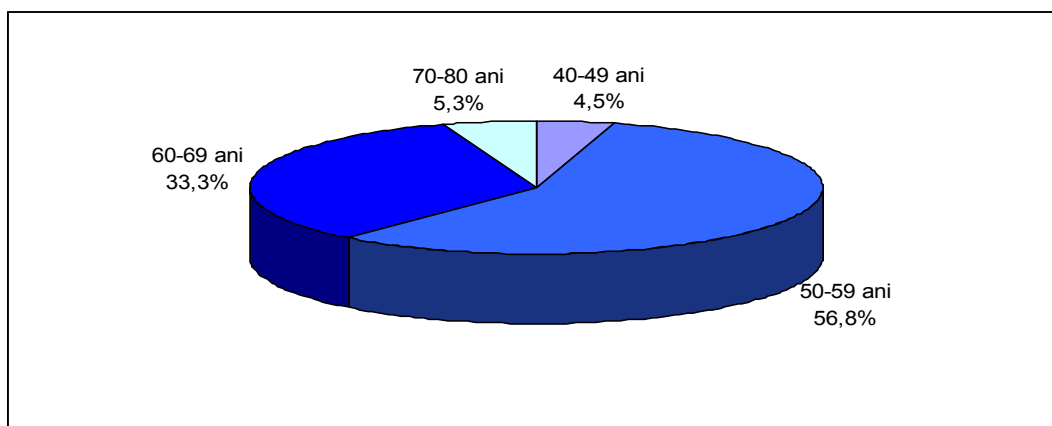


Fig. 3. 1. Structura pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular avansat, în funcție de grupul de vârstă (%).

Pacienții din fiecare sublot de tratament au fost divizați în funcție de schema ciclului de tratament chimioterapic efectuat. Vârsta medie a pacienților a fost următoarea: în sublotul pacienților tratați cu Etopozid și Cisplatin - $59,0 \pm 0,83$ ani, iar a celor tratați cu Gemcitabin și Cisplatin - $58,9 \pm 0,54$ ani. În aceste subgrupuri nu se atestă diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Repartizând pacienții în funcție de grupul de vârstă, putem observa că puțin peste jumătate au vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani - 75 ($56,8 \pm 4,31\%$) cazuri, iar o treime sunt în grupul de vârstă 60-69 ani - 44 ($33,3 \pm 4,10\%$) persoane (Figura 3.1).

Partea predominantă a pacienților a fost de sex masculin - 116 persoane ($87,9 \pm 2,84\%$).

Majoritatea pacienților incluși în studiul au avut o stare bună sau excelentă de performanță (ECOG 0-1) - 99 ($75,0 \pm 3,94\%$) de persoane. Diferență statistic semnificativă între subgrupuri nu se atestă (Tab. 3.2).

Tabelul 3. 2. Repartizarea pacienților în funcție de valoarea ECOG, schema ciclului și condițiile de tratament.

Cura	Indicele ECOG	Ambulatoriu		Staționar		P
		Abs.	P $\pm$ ES, %	Abs.	P $\pm$ ES, %	
EP	1	19	$57,6 \pm 8,60$	25	$75,8 \pm 7,46$	$\chi^2=2,455$, gl=1, $p > 0,05$
	2	14	$42,4 \pm 8,60$	8	$24,3 \pm 7,46$	
GP	0	3	$8,3 \pm 4,61$	2	$6,7 \pm 4,55$	$\chi^2=0,066$, gl=2, $p > 0,05$
	1	27	$75,0 \pm 7,22$	23	$76,7 \pm 7,72$	
	2	6	$16,7 \pm 6,21$	5	$16,7 \pm 6,80$	

Pacienții incluși în studiu au fost în stadiile avansate sau cu avansarea procesului după tratamentul specific efectuat anterior.

Tabelul 3. 3. Repartizarea pacienților în funcție de stadiul bolii, schema tratamentului și condițiile de tratament.

Cura	Stadiul bolii	Ambulatoriu		Staționar		P
		Abs.	P $\pm$ ES, %	Abs.	P $\pm$ ES, %	
EP	IIIB	6	$18, \pm 6,712$	9	$27,3 \pm 7,75$	$\chi^2=0,887$, gl=2, $p > 0,05$
	IV	24	$72,7 \pm 7,75$	22	$66,7 \pm 8,21$	
	avans.	3	$9,1 \pm 5,0$	2	$6,1 \pm 4,15$	
GP	IIIB	5	$13,9 \pm 5,76$	4	$13,3 \pm 6,21$	$\chi^2=0,429$, gl=1, $p > 0,05$
	IV	31	$86,1 \pm 5,76$	26	$86,7 \pm 6,21$	

Șapte pacienți au efectuat radioterapie, înainte de intrarea în studiu: 3 ($4,5 \pm 2,56\%$) în lotul ambulatoriu și 4 ($6,1 \pm 2,94\%$) în lotul din staționar. Câte doi ($3,0 \pm 2,11\%$) pacienți din fiecare lot de tratament au suportat intervenție chirurgicală. Repartizarea pacienților în funcție de stadiul bolii și tratament efectuat nu diferă din punct de vedere statistic, fapt care confirmă uniformitatea subgrupurilor studiate (Tab. 3.3).

În ambele loturi comparative în circa 50% din cazuri la pacienți a fost prezentă varianta histologică a cancerului pulmonar pavimentos, urmată de tipurile adenocarcinom și nediferențiat. Alte variante histologice ale cancerului pulmonar reprezintă un sfert de cazuri (Figura 3.2). Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($\chi^2=6,941$; $gl=8$, $p>0,05$).

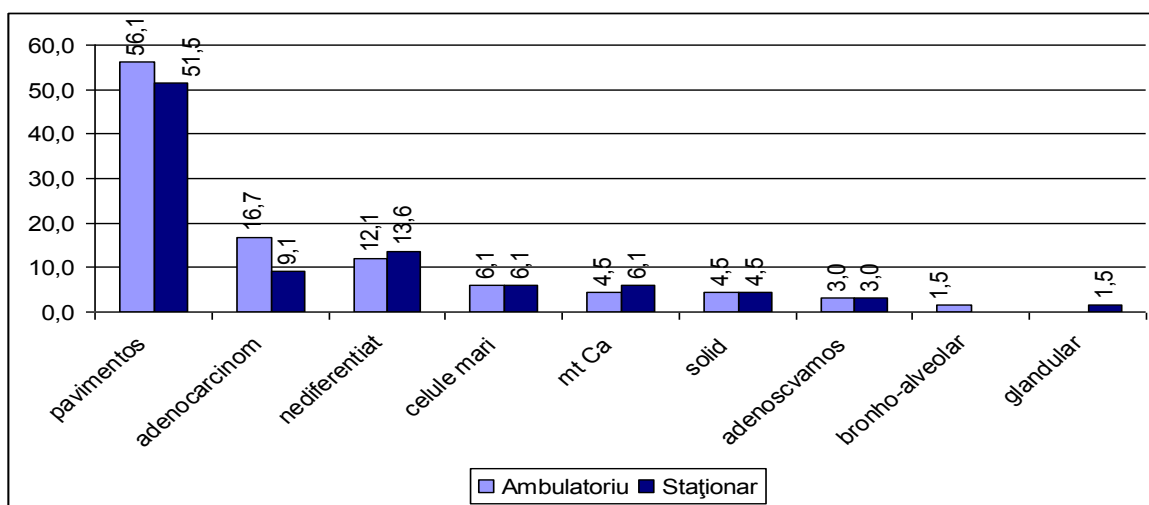


Fig. 3. 2. Ratele pacienților în funcție de tipul histologic al cancerului pulmonar non-microcelular avansat (%).

În răspunsul așteptat a fi atins în urma aplicării tratamentului o importanță majoră o au numărul focarelor metastatice și masa tumorală prezentă. La pacienții incluși în studiul de față au fost diagnosticate până la 4 localizări de metastazare a procesului cu media $2,5 \pm 0,08$. Media focarelor în ambele loturi comparative este egală - $2,5 \pm 0,12$, diferență statistic semnificativă nu se atestă ($p>0,05$).

Intensitatea tratamentului în cadrul cercetării actuale a fost măsurată prin numărul mediu de cure aplicate unui pacient, valoarea căruia în lotul general a constituit $3,6 \pm 0,11$ cicluri, cu valorile cuprinse între 2 și 6 cure de tratament. Numărul mediu de cicluri administrate unui pacient conform programului GP a fost de $3,5 \pm 0,14$ și $3,8 \pm 0,15$ cure în lotul EP, diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($p>0,05$). La fel, nu există diferență statistic semnificativă între valorile medii de cure administrate în condiții de staționar - $3,6 \pm 0,16$ cure și ambulatoriu - $3,7 \pm 0,14$ ($p>0,05$). Valorile medii ale numărului de cure PChT administrate

pacienților cu CBPNMC avansat în funcție de ciclul aplicat și condițiile de tratament nu diferă din punct de vedere statistic, ceea ce confirmă similitudinea intensității tratamentului efectuat în subgrupurile studiate (Fig. 3.3.).

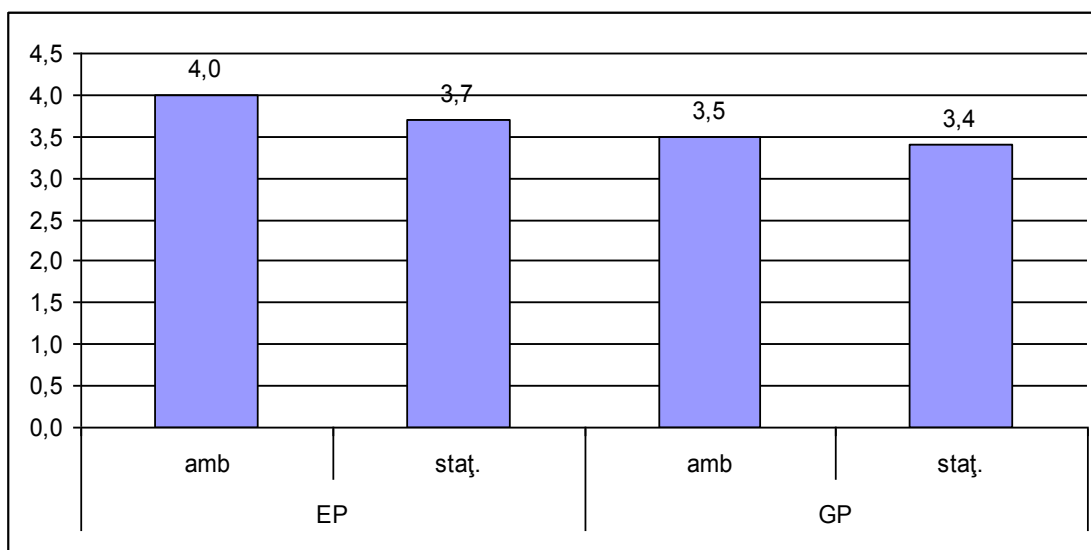


Fig. 3. 3. Valoarea medie a numărului de cure de PChT petrecute pacienților cu CBPNMC avansat în funcție de ciclul aplicat și condițiile de tratament (abs.).

Remisiunea completă nu a fost atinsă în nici unul din cazurile pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular avansat încadrați în prezenta cercetare.

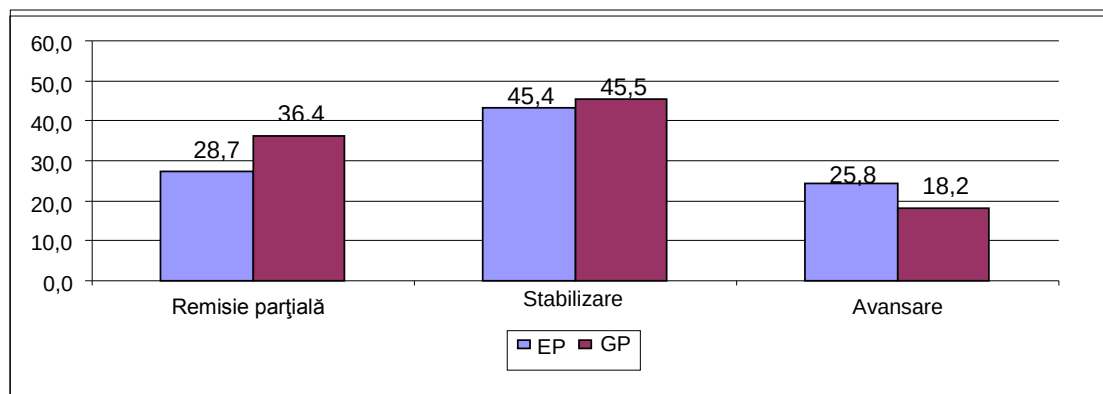


Fig. 3. 4. Ratele variantelor de răspuns la tratament la pacienții incluși în studiu în funcție de schema de tratament administrată (%).

Remisiunea parțială a fost atinsă la 43 ($32,6 \pm 4,08\%$) persoane, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p > 0,05$). În lotul cu Gemcitabina remisiunea parțială a fost atinsă la 24 ($36,4 \pm 5,92\%$) pacienți, iar stabilizarea procesului la 30 ($45,5 \pm 6,13\%$) pacienți. În lotul pacienților tratați după programul EP remisiunea parțială a fost obținută la 19 ($28,7 \pm 5,48\%$) și

stabilizarea procesului la 30 (45.4±6,13%) pacienți. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă. La 29 (22,0±3,60%) persoane din lotul general a survenit avansarea procesului, dintre care 17 (25,8±5,38%) persoane tratate după schema EP și 12 (18,2±4,75%) persoane tratate după schema GP ($p>0,05$) (Fig. 3.4).

Nu există diferență statistic semnificativă nici în cazul comparației cu privire la eficacitatea tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu CBPNMC avansat în funcție de condițiile de tratament: ambulatoriu sau staționar ($p>0,05$) (Tab. 3.4).

Tabelul 3. 4. Eficacitatea tratamentului chimioterapic la pacienții cu CBPNMC avansat în funcție de cura aplicată și condițiile de tratament.

Cura de PChT	Rezultatul obținut	Ambulatoriu		Staționar		P
		Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
EP (n=66)	RP	11	33,3±8,20	8	24,2±7,46	$\chi^2=0,666$, gl=2, $p>0,05$
	BS	14	42,42±8,60	16	48,5±8,70	
	BP	8	24,24±7,46	9	27,3±7,75	
GP (n=66)	RP	14	38,9±8,12	10	33,3±8,61	$\chi^2=0,257$, gl=2, $p>0,05$
	BS	16	44,4±8,28	14	46,7±9,11	
	BP	6	16,7±6,21	6	20,0±7,30	

În lotul pacienților tratați în condiții de ambulator remisiunea parțială a fost atinsă la 25 (36,2±5,79%) pacienți, stabilizarea procesului la 30 (43,5±5,97%) pacienți, iar avansarea procesului a fost constatată la 14 (20,3±5,84%) pacienți. Rata de răspuns obiectiv a fost de 36,2±5,79% (25 din 69 pacienți).

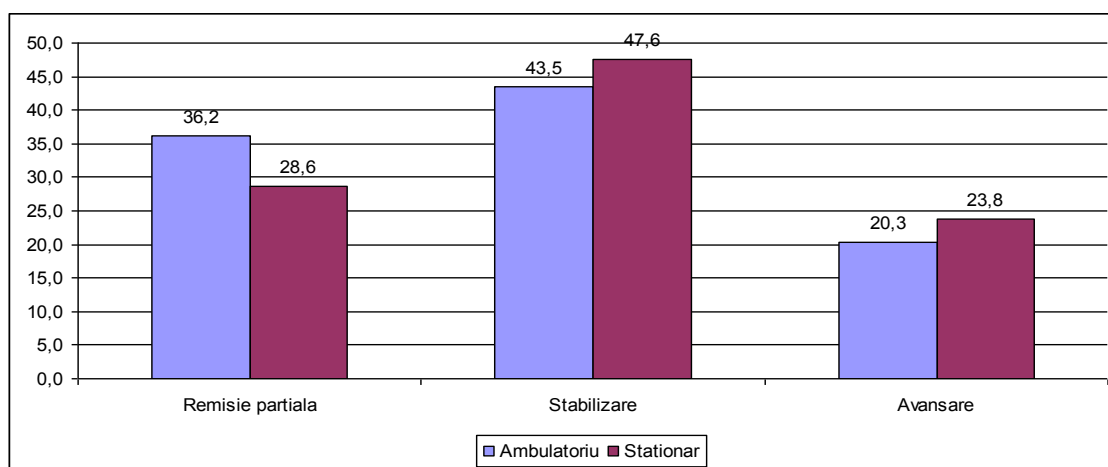


Fig. 3. 5. Ratele variantelor de răspuns la tratament la pacienții incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului (%).

În lotul pacienților tratați în condiții de staționar remisiunea parțială a fost obținută la 18 ($28,6 \pm 5,69\%$), stabilizarea procesului la 30 ($47,6 \pm 6,29\%$) pacienți, iar avansarea s-a constatat la 15 ($23,8 \pm 5,37\%$) pacienți. Rata de răspuns obiectiv a fost de $28,6 \pm 5,69\%$ (18 din 63 pacienți) (Fig. 3.5).

Durata remisiunii obținute în lotul general al bolnavilor constituie $6,2 \pm 0,34$ luni, cu durata minimă de o lună și maximă de 23 luni, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p > 0,05$). DR la pacienții tratați după programul GP a fost de $6,6 \pm 0,60$ luni, comparativ cu $5,8 \pm 0,31$ luni în lotul de pacienți tratați după programul EP ($p > 0,05$). Durata remisiunii la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de $6,4 \pm 0,45$ luni, comparativ cu $6,0 \pm 0,51$ luni pentru pacienții tratați în condiții de staționar, diferență statistică nu se atestă (Wilcoxon=0,625; $gl=1$, $p > 0,05$). Valorile medii și mediana duratei remisiunii la pacienții cu CBPNMC avansat în funcție de condițiile de tratament sunt redată în tabelul 3.5.

Tabelul 3. 5. Valorile medii și mediana duratei remisiunii la pacienții cu CBPNMC avansat în funcție de condițiile de tratament.

	Valoarea medie			Mediana		
	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%
Ambulatoriu	6,4	0,45	5,48-7,24	6,0	0,46	5,10-6,90
Staționar	6,0	0,51	5,04-7,02	5,0	0,42	4,18-5,82

Analizând timpul până la progresia bolii, constatăm că valoarea medie în lotul studiat este $6,8 \pm 0,57$ luni, cu valoarea min de 2 luni și max de 26 luni. Diferență statistic semnificativă între loturile comparate nu a fost constată: în ambulator – $6,6 \pm 0,65$ luni și în staționar - $7,1 \pm 1,05$ luni (Wilcoxon=0,040; $gl=1$, $p > 0,05$). Valorile medii și mediana timpului până la progresia bolii la pacienții cu CBPNMC avansat în funcție de condițiile de tratament sunt redată în tabelul 3.6.

Tabelul 3. 6. Valorile medii și mediana timpului până la progresie la pacienții cu CBPNMC avansat în funcție de condițiile de tratament.

	Valoarea medie			Mediana		
	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%
Ambulatoriu	6,6	0,65	5,33-7,88	6,0	0,40	5,22-6,78
Staționar	7,1	1,05	4,99-9,12	6,0	0,41	5,19-6,81

Analizând aceeași variabilă în funcție de tipurile curelor aplicate la fel s-a demonstrat lipsa diferenței statistice semnificative între loturile comparate: timpul până la progresia bolii la pacienții tratați cu Cisplatin și Gemcitabina a fost de $7,9 \pm 1,23$ luni, comparativ cu $5,9 \pm 0,24$ luni pentru pacienții din lotul cu Cisplatin și Etoposid ($p > 0,05$).

Unul din cei mai importanți indicatori în evaluarea eficacității tardive a tratamentului pacienților cu cancer este durata supraviețuirii, valoarea medie a căreia în lotul studiat este de $9,9 \pm 1,63$ luni cu valori cuprinse între 3 și 43 luni. Diferență la capitol dat între tipul curelor de chimioterapie nu a fost atestată, această fiind egală cu $9,6 \pm 0,32$ luni la pacienții tratați după programul EP și $10,2 \pm 0,88$ luni la pacienții tratați după programul GP ($p > 0,05$). Comparând durata vieții în funcție de condițiile în care s-a aplicat tratamentul chimioterapic, nu am constatat diferență statistic semnificativă - DS la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de $9,8 \pm 1,68$ luni, comparativ cu $10,0 \pm 1,61$ luni pentru pacienții tratați în condiții de staționar (Log Rank=0,460; gl=1, $p > 0,05$). Pentru o vizualizare obiectivă au fost utilizate curbele de supraviețuire Kaplan-Meier (Figura 3.6)

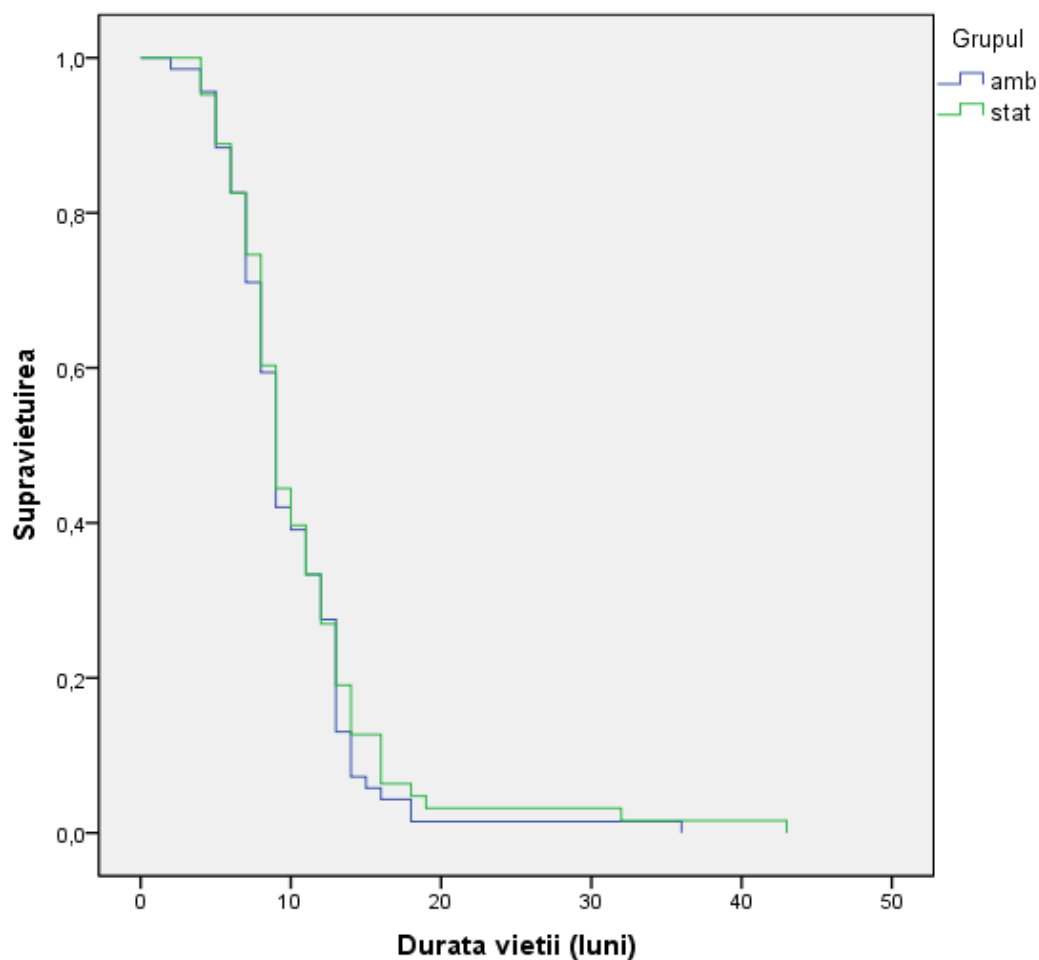


Fig. 3. 6. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier ale pacienților cu CBPNMC avansat în funcție de condițiile de tratament în lotul general.

Analiza comparativă a eficacității tratamentului PChT administrat pacienților cu CBPNMC avansat în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat, că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii, durata remisiunii și durata supraviețuirii nu prezintă diferențe statistice semnificative. Intensitatea și eficacitatea tratamentului au fost identice în ambele loturi.

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

În cadrul cercetării curente a fost efectuat un studiu comparativ al tratamentului chimioterapic administrat pacientelor cu cancer mamar metastatic în condiții de ambulatoriu versus staționar. Eșantionul reprezentativ a inclus 127 paciente, cărora li s-au aplicat 554 cure de tratament. În lotul ambulatoriu au fost incluse 63 de paciente și în lotul din staționar - 64 paciente, cărora li s-a aplicat tratament PChT curativ conform programul care include antraciclinele (62 de paciente) și Paclitaxel (65 de paciente).

Vârsta medie a persoanelor incluse în lotul general a fost de $53,2 \pm 0,99$ ani, fiind cuprinsă între limitele 29-72 ani. Ponderea mai mare o are grupului de vârstă de 50-59 ani - 52 ($40,9 \pm 4,36\%$) paciente, urmat de persoane cu vârsta cuprinsă între 60-69 ani - 39 ($30,7 \pm 4,09\%$) paciente (Figura 3.7).

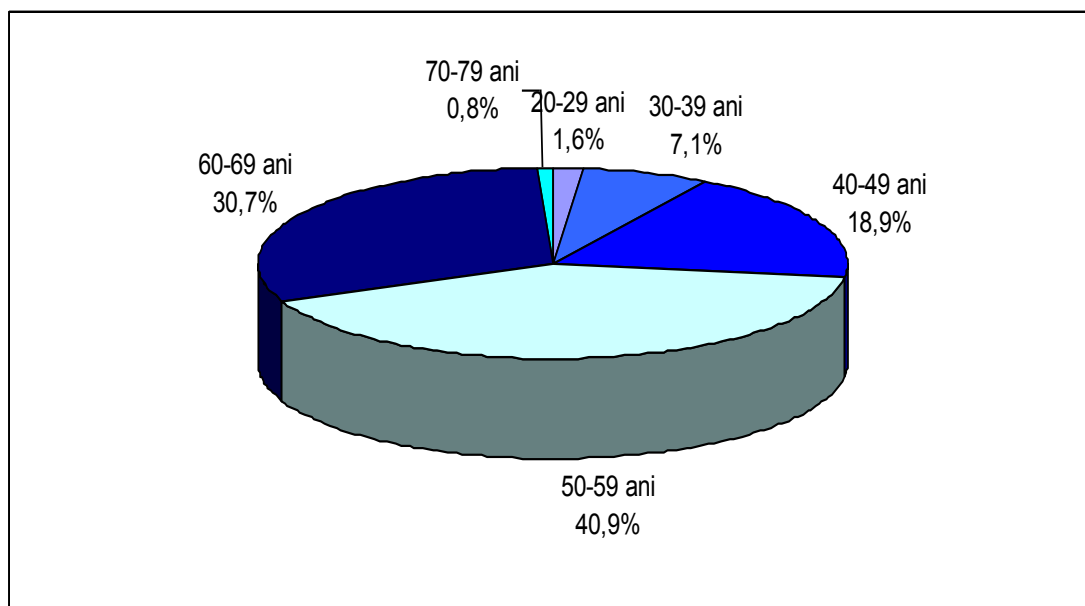


Fig. 3. 7. Structura pe grupuri de vârstă a pacientelor cu cancer mamar metastatic incluse în studiu (%).

Diferență statistic semnificativă între loturile comparate cu privire la vârsta medie a pacienților în funcție de condițiile de tratament nu se atestă: în lotul ambulatoriu - $52,0 \pm 1,28$ ani și în lotul de staționar - $55,0 \pm 1,55$ ani ($p > 0,05$).

Efectuând analiza comparativă a pacienților din fiecare sublot de tratament în funcție de schema ciclului de tratament chimioterapic efectuat, am dedus, că vârsta medie a pacienților în sublotul tratat cu includerea antraciclinelor a fost de $59,0 \pm 0,83$ ani și în sublotul tratat cu Paclitaxel a fost de $48,9 \pm 0,54$ ani, fapt ce nu atestă diferență statistic semnificativă la acest capitol ($p < 0,05$) (Tab. 3.9).

Tabelul 3. 9. Repartizarea pacienților cu cancer mamar metastatic în funcție de vârstă și condițiile tratamentului.

	Ambulatoriu n=63		Staționar n=64	
	Abs.	P $\pm$ ES, %	Abs.	P $\pm$ ES, %
20-29 ani	2	$3,2 \pm 2,21$	0	$0,0 \pm 0,00$
30-39 ani	6	$9,5 \pm 3,70$	3	$4,7 \pm 2,64$
40-49 ani	12	$19,0 \pm 4,95$	12	$18,8 \pm 4,88$
50-59 ani	30	$47,6 \pm 6,29$	22	$34,4 \pm 5,94$
60-69 ani	12	$19,0 \pm 4,95$	27	$42,2 \pm 6,17$
70-79 ani	1	$1,6 \pm 1,57$	0	$0,0 \pm 0,00$

Majoritatea pacienților cu cancer mamar incluse în studiul curent au avut un status de performanță înalt - 83 ($82,3 \pm 3,90\%$) de persoane. Diferență statistic semnificativă între subgrupuri în funcție de schemele de tratament ChT (antracicline versus taxane) și condițiile de tratament nu se atestă ($p > 0,05$), paciențele fiind repartizate proporțional în subgrupe. (Tab. 3.11).

Tabelul 3.11. Repartizarea pacienților în funcție de valoarea ECOG, schema ciclului și condițiile de tratament.

	Ambulatoriu n=63	Staționar n=64	P	Paclitaxel n=65	CAF n=62	P
ECOG – 1	54	49	$\chi^2=1,541$; gl=1; $p > 0,05$	57	44	$\chi^2=4,029$; gl=1; $p > 0,05$
ECOG – 2	9	15		8	18	

Majoritatea pacienților - 95 ($74,8 \pm 3,96\%$) au fost incluse în cercetarea curentă cu diagnosticul de avansare a procesului după tratamentul combinat sau complex efectuat anterior, urmate de paciențele în stadiul IV al bolii depistată inițial - 32 ($25,2 \pm 3,85\%$) de persoane. Diferență statistic semnificativă între loturi în funcție de condițiile de tratament nu se atestă ($\chi^2=2,182$; gl=3; $p > 0,05$). (Tab. 3.10).

Tabelul 3. 10. Repartizarea pacienților cu cancer mamar metastatic în funcție de stadiul bolii, schema ciclului și condițiile de tratament.

	Ambulatoriu n=63	Staționar n=64	p	Paclitaxel n=65	CAF n=62	p
St. IV	17	15	$\chi^2=2,182$;	19	10	$\chi^2=3,79$;
Avansare	46	49	gl=3; $p>0,05$	46	52	gl=3; $p>0,05$

De asemenea, nu se atestă diferență statistic semnificativă între loturi în funcție de schemele de tratament ChT - antracicline versus taxane ($\chi^2=3,79$; gl=3; $p>0,05$)

Varianta histologică a cancerului mamar la pacientele incluse în studiu a fost reprezentată de carcinomul invaziv-ductal - în $67,1\pm5,10\%$ cazuri. Alte forme histologice ale cancerului mamar au fost prezente într-un număr considerabil mai mic de cazuri. Citologic diagnosticul a fost stabilit în $26,6\pm4,99\%$ cazuri (Figura 3.8). În dependență de condițiile de tratament diferență statistic semnificativă în funcție de varianta histologică a tumorii nu s-a constatat ($\chi^2=6,92$; gl=4; $p>0,05$).

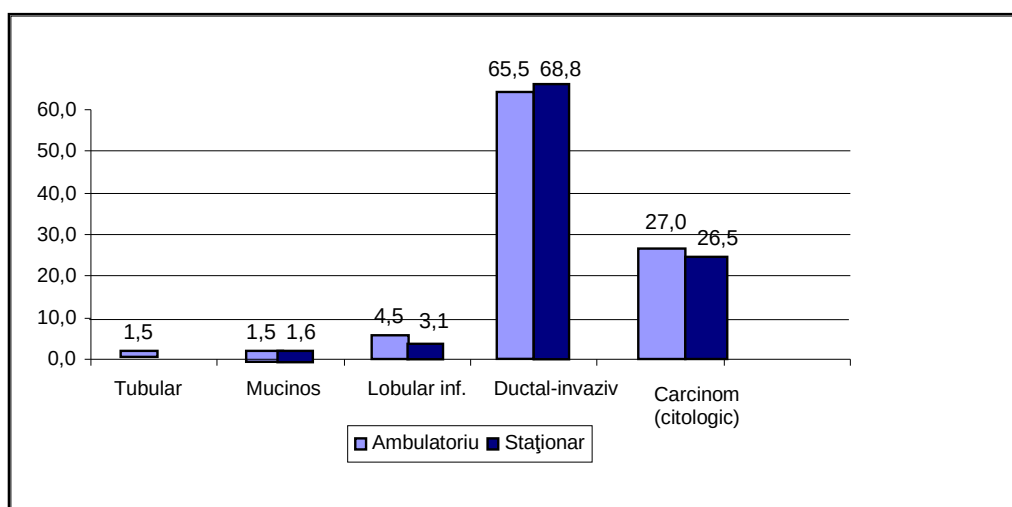


Fig. 3. 8. Pondere varianta morfologică a tumorii la pacientele cu CMM în funcție de condițiile de tratament (%).

Toate pacientele cu cancer mamar, incluse în lotul general din cadrul cercetării, au avut cel puțin un focar metastatic la distanță și în mediu - câte $2,3\pm0,11$ focare. Nu a fost stabilită diferență statistică între subgrupuri la acest compartiment, valorile fiind practic egale: la pacientele tratate în condiții de ambulatoriu - $2,3\pm0,14$ focare versus $2,32\pm0,18$ focare în condiții de staționar și la pacientele tratate cu antracicline - $2,3\pm0,13$ focare versus $2,4\pm0,20$ focare cu Paclitaxel respectiv ($p>0,05$).

Numărul mediu al curelor de tratament în lotul general a constituit $4,3 \pm 0,14$, cu valorile cuprinse între 2 și 8 cure. La pacientele în supgrupul tratat cu antraciclina intensitatea tratamentului a fost de $5,0 \pm 0,15$ cure, iar la cel cu Paclitaxel - $3,7 \pm 0,23$ cure, astfel fiind stabilită o diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$). În condiții de ambulatoriu și staționar intensitatea tratamentului a fost identică și diferență statistică nu a fost observată ($p > 0,05$), numărul mediu al curelor petrecute fiind în condiții de ambulatoriu - $4,4 \pm 0,19$, și în staționar - $4,8 \pm 0,20$ cure.

Schematic intensitatea tratamentului pacientelor cu cancer mamar incluse în cercetarea actuală este redată în figura 3.9.

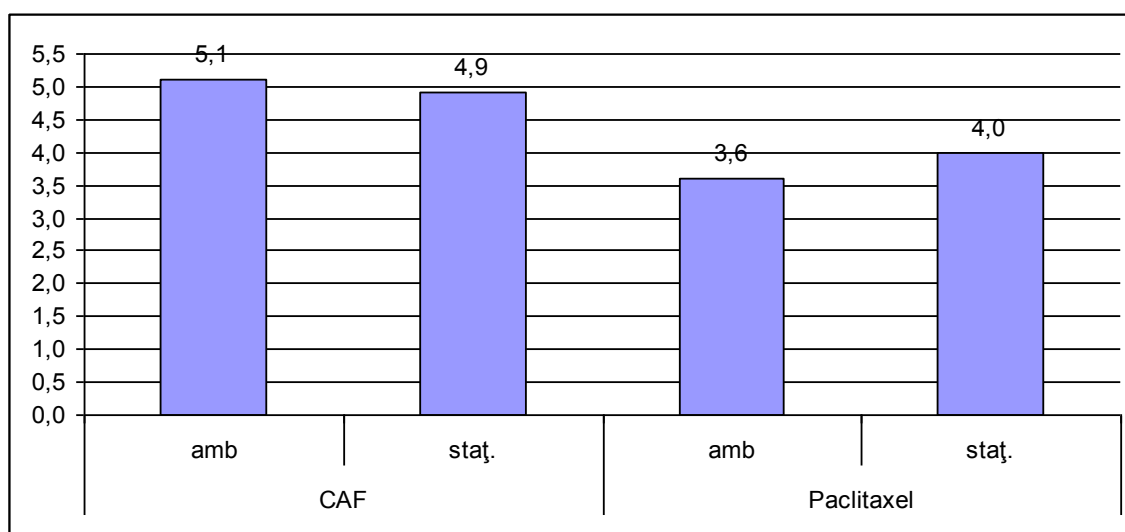


Fig. 3. 9. Valoarea medie a numărului de cure de PChT administrate pacientelor cu CMM în funcție de ciclul aplicat și condițiile de tratament (abs.).

În lotul general, în urma aplicării tratamentului chimioterapic, a fost obținută remisiunea completă la 9 ($8,7 \pm 2,97\%$) paciente, dintre care, la 2 ($6,5 \pm 4,41\%$) persoane în urma tratamentului cu includerea antraciclinelor și la 7 ($10,8 \pm 5,45\%$) persoane în urma tratamentului cu Paclitaxel. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($p > 0,05$). De asemenea, nu există diferență statistic semnificativă între lotul de ambulatoriu - 6 ($9,5 \pm 5,13\%$) cazuri și cel de staționar - 3 ($5,8 \pm 4,37\%$) cazuri ($p > 0,05$).

În urma tratamentului aplicat au fost obținute remisiuni parțiale în proporții egale la fiecare tip de ChT: cu includerea antraciclinelor remisiunea parțială s-a atins în 33 ($53,2 \pm 8,84\%$) cazuri, iar la pacientele tratate cu Paclitaxel remisiunea parțială a fost obținută în 28 ($43,1 \pm 8,54\%$) cazuri ($p > 0,05$). În lotul ambulatoriu remisiunea parțială a fost obținută la 27 ($42,9 \pm 8,87\%$) paciente, iar în lotul din staționar la 34 ($53,4 \pm 8,71\%$) paciente. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($p < 0,05$).

În obținerea stabilizării procesului s-au dovedit a fi mai eficiente curele de tratament chimioterapeutic cu Paclitaxel - 26 (40,0±8,59%) cazuri, pe când la pacientele tratate cu antracicline - stabilizarea a fost obținută mai rar - 10 (16,2±6,08%) cazuri ($p<0,01$). În lotul ambulatoriu stabilizarea procesului a fost obținută la 17 (26,7±7,35%) paciente, iar în lotul din staționar la 18 (29,4±7,80%) paciente. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($p<0,05$).

În 21 (16,8±3,60%) cazuri din total lot, tratamentul aplicat nu a fost efectiv și s-a constatat avansarea procesului tumoral: la pacientele tratate cu Paclitaxel - în 4 (6,2±4,98%) cazuri și la pacientele tratate cu antracicline - în 17 (27,5±8,78%) cazuri ($p<0,01$). În cadrul fiecărui lot, în funcție de condițiile de tratament, nu a fost constatată o diferență statistic semnificativă: în lotul de studiu ambulatoriu - 13 (20,9±6,44%) cazuri și în lotul comparativ de staționar - 8 (12,8±6,73%) cazuri, ($p<0,05$).

Tabelul 3. 12. Eficacitatea tratamentului chimioterapic la pacientele cu cancer mamar metastatic în funcție de cura aplicată și condițiile de tratament.

Cura de ChT	Eficacitatea tratamentului	Ambulatoriu n=63		Staționar n=64		P
		Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Cu includerea antraciclinelor (n=62)	RC	2	6,5±4,41	0	0,0±0,00	$\chi^2=16,5$; gl=3; $p<0,01$
	RP	14	45,2±8,94	19	61,3±8,75	
	BS	4	12,9±6,02	6	19,4±7,10	
	BP	11	35,5±8,59	6	19,4±7,10	
Paclitaxel (n=65)	RC	4	12,5±5,85	3	9,1±5,00	$\chi^2=0,270$;g l=3; $p>0,05$
	RP	13	40,6±8,68	15	45,5±8,67	
	BS	13	40,6±8,68	13	39,4±8,51	
	BP	2	6,3±4,28	2	6,1±4,15	

Rata de răspuns obiectiv în lotul de ambulatoriu a fost de 52,3±6,97% (33 din 63 de paciente) și în lotul din staționar - 57,2±7,46% (37 din 64 paciente). Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($p<0,05$).

Durata medie a remisiunii în întreg lotul de paciente cu cancer mamar avansat a fost de 13,7±1,20 luni fiind considerabil mai mare la pacientele tratate cu Paclitaxel - 16,8±1,60 luni vizavi de cele tratate cu antracicline - 7,2±0,78 ($p<0,001$). Condițiile în care a fost aplicat tratamentul: ambulatoriu (13,3±1,70 luni) sau staționar (14,3±1,61 luni), nu au influențat DR pacientelor (Wilcoxon=0,781, gl=1, $p>0,05$) (Tab. 3.13).

Tabelul 3. 13. Valorile medii și mediana duratei remisiunii la paciențele cu cancer mamar metastatic în funcție de condițiile de tratament.

	Valoarea medie			Mediana		
	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%
Ambulatoriu	13,3	1,70	9,96-16,61	9,0	0,94	7,15-10,85
Staționar	14,3	1,61	11,14-17,44	10,0	0,77	8,50-11,50

Timpul mediu până la progresia bolii în lotul general a fost de $16,5 \pm 2,04$ luni, oscilând între 3 și 67 luni, fără diferență statistic semnificativă în funcție de condiții efectuării tratamentului chimioterapic. Astfel în lotul de studiu ambulatoriu TTP a constituit $18,2 \pm 3,51$ luni și în lotul de control din staționar $14,8 \pm 2,01$ luni (Wilcoxon=0,028, gl=1, $p > 0,05$) (Tab. 3.14). Atunci când la paciențele tratate după program cu includerea antraciclinelor (CAF₂, AC, FAC, FEC, EC) timpul până la progresia bolii a constituit $9,8 \pm 0,96$ luni, iar la cele tratate cu Paclitaxel - $18,4 \pm 2,39$ luni ($p < 0,001$).

Tabelul 3. 14. Valorile medii și mediana timpului până la progresie la paciențele cu cancer mamar metastatic în funcție de condițiile de tratament.

	Valoarea medie			Mediana		
	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%
Ambulatoriu	18,2	3,51	11,35-25,10	12,0	3,27	5,59-18,40
Staționar	14,8	2,01	10,82-18,71	12,0	3,43	5,27-18,73

Durata supraviețuirii pacienților cu cancer mamar metastatic, incluse în studiul de față, a variat între 6 și 88 luni, valoarea medie a DS pacienților din lotul general a fost de $23,0 \pm 1,48$ luni, fii

nd mai mare la paciențele tratate cu Paclitaxel - $28,4 \pm 1,96$ luni față de cele tratate cu antracicline - $15,4 \pm 0,93$ luni.

Condițiile de aplicare a curelor de tratament, ambulatorii sau staționar, nu au influențat durata vieții pacienților cu cancer mamar metastatic și au constituit $21,0 \pm 2,11$ luni în lotul de studiu și $25,4 \pm 1,97$ luni în lotul de control respectiv (Log-Rank=0,613, gl=1, $p > 0,05$). Pentru o vizualizare obiectivă au fost utilizate curbele de supraviețuire Kaplan-Meier ale pacienților cu cancer mamar metastatic în funcție de condițiile aplicării tratamentului în lotul general (Figura 3.10).

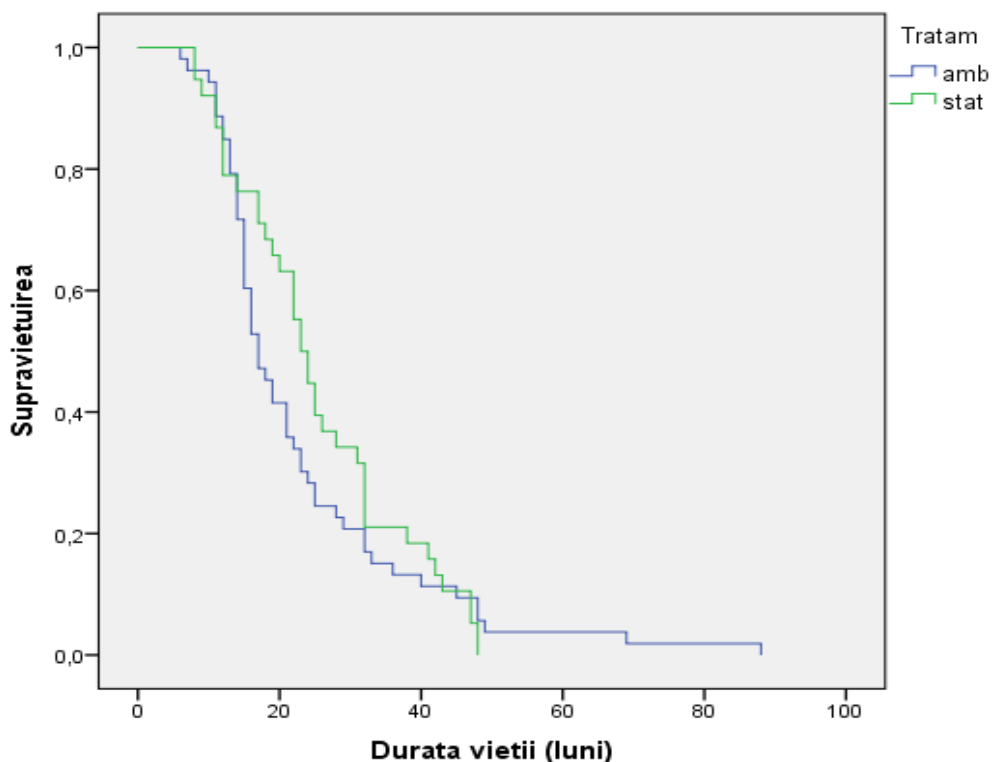


Fig. 3. 10. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier ale pacienților cu cancer mamar metastatic în funcție de condițiile de tratament în lotul general.

3.3. Rezultatele tratamentului chimioterapic al pacienților cu cancer colorectal metastatic

În cadrul cercetării curente au fost comparate rezultatele tratamentului chimioterapic aplicat pacienților cu cancer colorectal metastatic în funcție de condițiile de administrare a tratamentului chimioterapeutic curativ: ambulatoriu versus staționar. Eșantionul reprezentativ a inclus 127 pacienți, cărora li s-au aplicat în total 477 cure de tratament.

Pacienții au fost divizați în două loturi comparative: I lot de studiu - pacienții tratați în condiții de ambulatoriu (64 de pacienți) și al II lot comparativ - pacienții tratați în condiții de staționar (63 de pacienți), care au administrat chimioterapia combinată cu scop curativ după protocolul Mayo - 64 de pacienți și XELOX - 63 de pacienți.

Repartizarea pacienților în funcție de vârstă, sex, status de performanță, stadiu și răspândirea procesului de bază, structura histologică și intensitatea tratamentului efectuat nu diferă din punct de vedere statistic, fapt care confirmă uniformitatea loturilor studiate.

În lotul general au fost incluși pacienți cu vârsta cuprinsă între 24 și 76 de ani, media fiind $58,2 \pm 1,03$ ani. Ponderea mai mare o are grupului de vârstă de 60-69 ani - 46 ($36,2 \pm 4,26\%$) cazuri, urmată de vârsta 50-59 ani cu 35 ($27,6 \pm 3,96\%$) cazuri. Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 70 de ani) au fost în lotul pacienților cu CCRM cel mai reprezentativ și a constituit 17,3 % din lotul general. (Figura 3. 11).

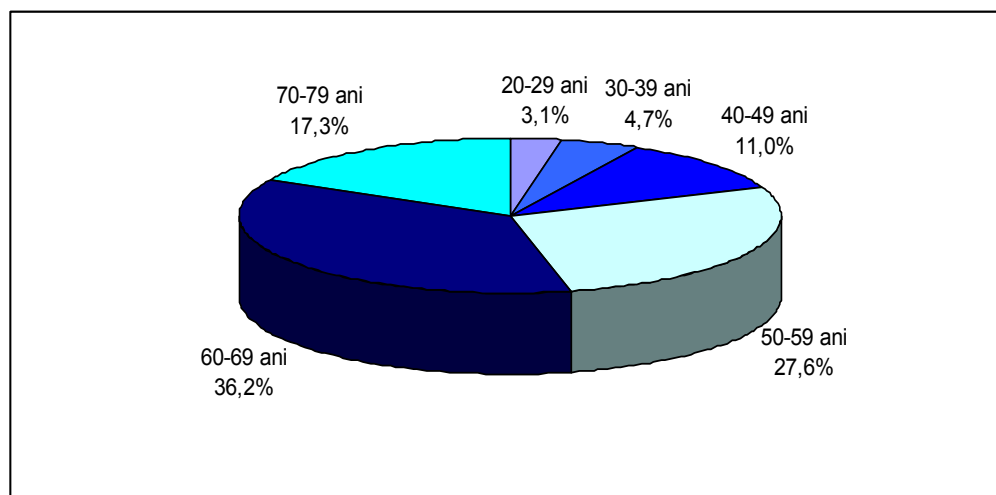


Fig. 3. 11. Structura pe grupuri de vârstă a pacienților cu cancer metastatic al colonului (%).

Vârsta medie a pacienților tratați după schema Mayo este considerabil mai mare decât a celor tratați după programul XELOX: $60,4 \pm 1,03$ ani și $51,4 \pm 2,36$ ani, respectiv ($p < 0,001$). Cura de tratament XELOX a fost utilizată în 38,7% cazuri la pacienții cu vârsta până la 50 ani, pe când schema Mayo a fost aplicată la pacienți tineri mai rar - 12,5% cazuri (Figura 3.12).

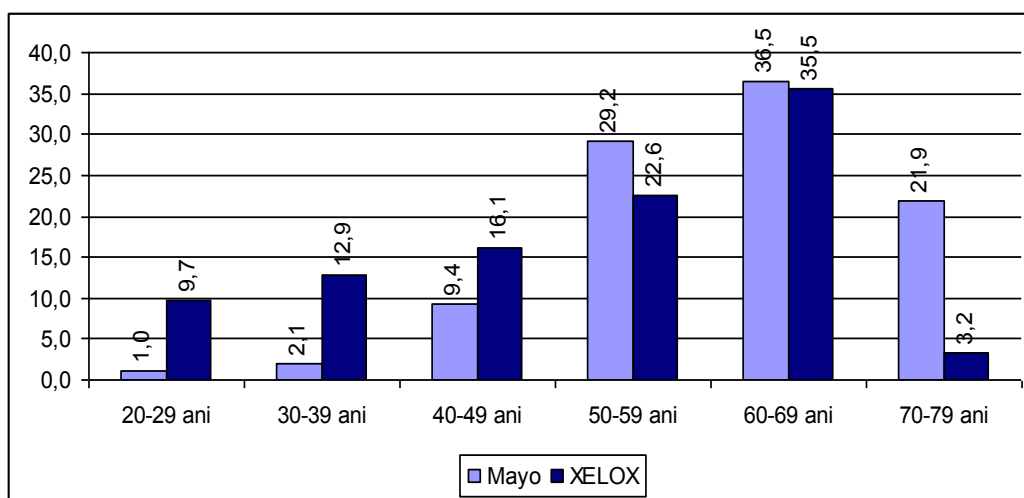


Fig. 3. 12. Ratele pacienților cu cancer colorectal metastatic în funcție de cura aplicată și grupa de vârstă (%).

Diferență statistic semnificativă între vârsta medie a pacienților tratați în condiții de ambulatoriu ($59,8 \pm 1,23$ ani) și în staționar ($56,6 \pm 1,64$ ani) nu a fost depistată (Figura 3.13).

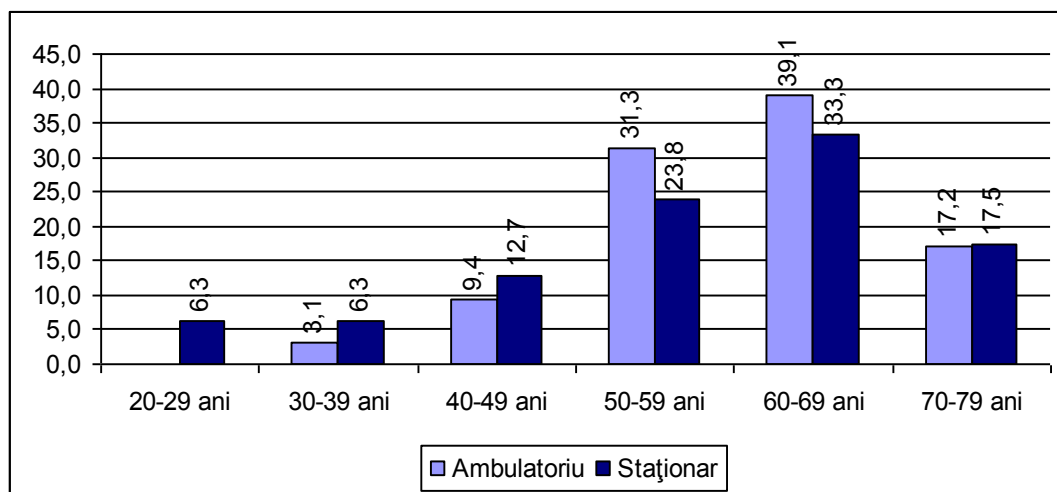


Fig. 3. 13. Ratele pacienților cu cancer colorectal metastatic în funcție de vârstă și condițiile aplicării tratamentului (%).

Partea predominantă a pacienților cu cancer colorectal metastatic a fost de sex masculin - 79 ($62,2 \pm 4,30\%$) cazuri. Diferențe statistic semnificative în funcție de schema chimioterapică și condițiile efectuării tratamentului specific nu au fost atestate ($p > 0,05$).

Statusul de performanță la majoritatea pacienților a fost ECOG 0-1 - 97 ($75,6 \pm 3,81\%$) cazuri, fără diferențe în funcție de schema utilizată sau condițiile de tratament (Tab. 3.17).

Tabelul 3. 17. Repartizarea pacienților cu cancer colorectal metastatic în funcție de schema utilizată și condițiile de tratament.

Cura	Valoarea ECOG	Ambulatoriu n=64		Staționar n=63		P
		Abs.	P $\pm$ ES, %	Abs.	P $\pm$ ES, %	
Mayo	0	1	3,1 $\pm$ 3,08	0	-	$\chi^2=1,07$, gl=1, $p > 0,05$
	1	24	75,0 $\pm$ 7,65	24	75,0 $\pm$ 7,65	
	2	7	21,9 $\pm$ 7,31	8	25,9 $\pm$ 7,65	
XELOX	1	24	75,0 $\pm$ 7,65	24	77,4 $\pm$ 7,51	$\chi^2=0,001$, gl=1, $p > 0,05$
	2	8	25,9 $\pm$ 7,65	7	22,6 $\pm$ 7,51	

Majoritatea pacienților incluși în studiu au avut inițial stadiul IV al procesului - 93 ($73,2 \pm 3,93\%$) cazuri și 34 ($26,8 \pm 3,93\%$) de pacienți din lotul general au fost diagnosticați cu avansarea procesului de bază după tratamentul specific efectuat anterior. Repartizarea în funcție de stadiul procesului, atât pentru bolnavii tratați în condiții de ambulatoriu, cât și pentru cei

tratați în condiții de staționar, nu diferă ($\chi^2=0,732$; $gl=1$; $p>0,05$), structura menținându-se indiferent de schema chimioterapică administrată ($\chi^2=0,172$; $gl=1$; $p>0,05$).

Varianța histologică a tumorii la toți bolnavii (100%) a fost adenocarcinomul.

Numărul de focare metastatice în lotul general al pacienților cu cancer al colonului a constituit $1,7\pm0,07$ focare, fiind practic egal în toate subgrupurile, după cum urmează: pacienți tratați în condiții de ambulatoriu - $1,7\pm0,09$ focare vs în staționar - $1,7\pm0,1$ focare și după programul Mayo - $1,7\pm0,08$ focare vs XELOX - $1,7\pm0,15$ focare. Tumora primară a fost prezentă în lotul pacienților tratați ambulatoriu în $39,6\pm5,21\%$ de cazuri și în lotul de staționar în $37,9\pm4,95\%$ cazuri. Diferențe statistic semnificative în funcție de schema chimioterapică și condițiile efectuării tratamentului specific nu au fost atestate ($p>0,05$).

Pacienților incluși în studiu le-au fost administrate de la 2 până la 6 cure de tratament PChT, media fiind egală cu $3,8\pm0,12$ cicluri. Diferență statistic semnificativă în funcție de schema aplicată sau condițiile de tratament nu se atestă ($p>0,05$). Intensitatea tratamentului a fost identică în toate loturile (Figura 3.14).

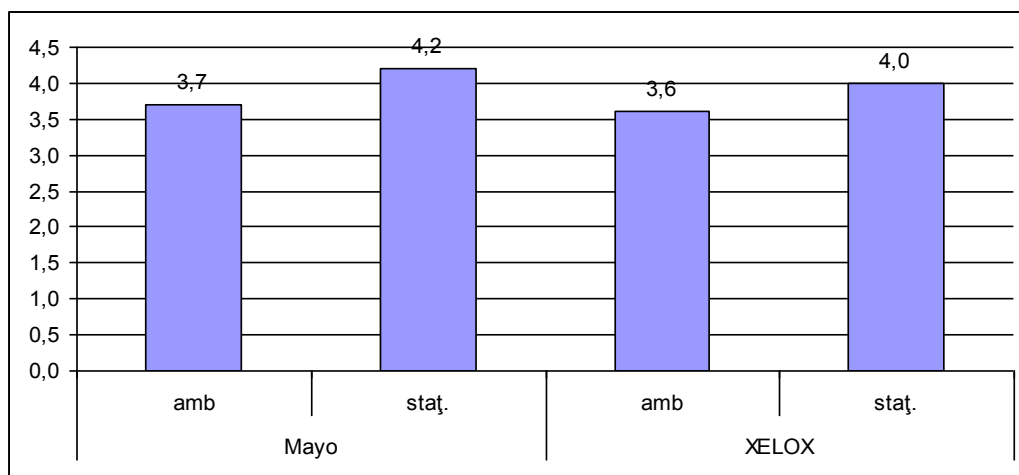


Fig. 3. 14. Numărul mediu al curenților de tratament aplicate pacienților cu CCRM în funcție de schema utilizată și condițiile de tratament (abs.).

În urma tratamentului aplicat, la 2 ($1,6\pm1,10\%$) pacienți a fost obținută remisiunea completă, câte un caz pentru fiecare program de tratament. Cu toate că în urma aplicării schemei de tratament XELOX remisia parțială a survenit în 17 ($26,6\pm6,14\%$) cazuri, iar aplicarea schemei Mayo a condus la obținerea remisiei parțiale în 15 ($23,8\pm6,28\%$) cazuri, diferență statistic semnificativă în dependență de schema de terapie aplicată între loturi comparate nu se atestă ($\chi^2=3,22$; $gl=3$; $p>0,05$) (Figura 3.15).

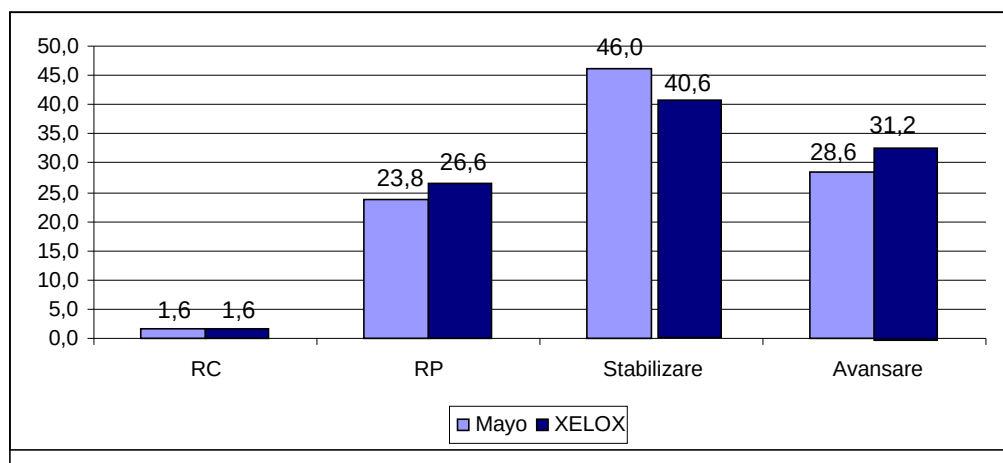


Fig. 3. 15. Ratele eficacității tratamentului la bolnavii cu cancer colorectal metastatic în funcție de tratamentul chimioterapic administrat (%).

Condițiile de tratament, ambulatoriu sau staționar, nu au influențat eficacitatea tratamentului ($\chi^2=0,228$; $gl=3$; $p>0,05$): remisiunea completă a fost atinsă la 2 ($1,6\pm1,10\%$) pacienți în ambele loturi comparate, remisia parțială a survenit în 17 ($26,6\pm6,14\%$) cazuri în lotul ambulator și în 15 ($23,8\pm6,15\%$) cazuri în lotul de staționar, stabilizarea procesului tumoral în 25 ($39,1\pm6,18\%$) cazuri în lotul ambulatoriu și în 23 ($38,1\pm6,25\%$) cazuri în lotul de staționar. (Figura 3.16).

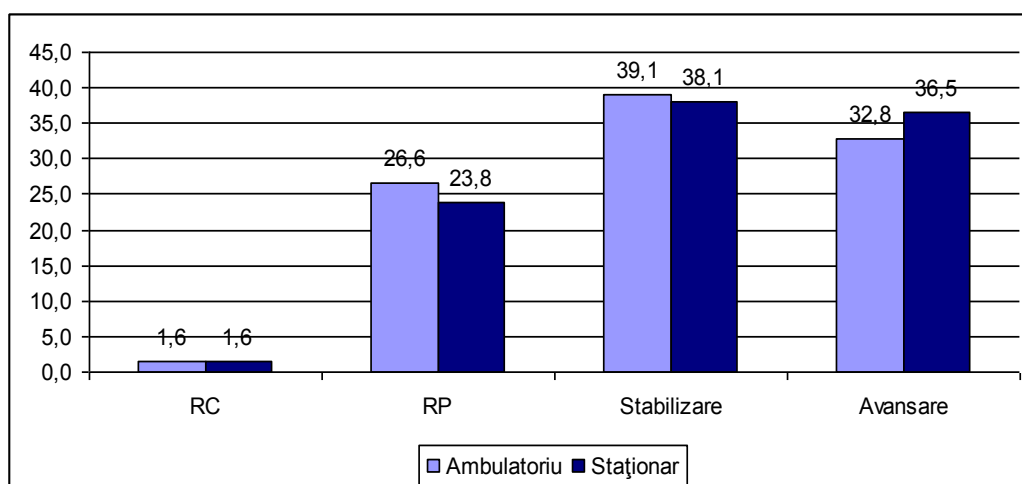


Fig. 3. 16. Ratele eficacității tratamentului la bolnavii cu cancer colorectal metastatic în funcție de condițiile tratamentului administrat (%).

Rata răspunsului în lotul de ambulatoriu a fost - $29,6\pm5,39\%$ (19 din 64 de pacienți) și în lotul din staționar - $27,5\pm5,18\%$ (17 din 63 pacienți). Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($p<0,05$).

Durata remisiunilor obținute la toți pacienții cu cancer colorectal metastatic incluși în studiu este cuprinsă între 2 și 16 luni cu media de $5,9 \pm 0,31$ luni, dintre care, la pacienții tratați după programul Mayo a constituit $5,6 \pm 0,35$ luni, iar la pacienții tratați cu XELOX $6,3 \pm 0,68$ luni ($p > 0,05$). Durata remisiunilor obținute în funcție de condițiile de tratament au fost egale: în lotul ambulatoriu fiind de $5,9 \pm 0,43$ luni și în lotul de staționar - $5,9 \pm 0,46$ luni, fără diferență statistic semnificativă (Wilcoxon=2,361; gl=1; $p > 0,05$) (Tab. 3. 18).

Tabelul 3. 18. Valorile medii și mediana duratei remisiunii la pacienții cu cancer colorectal metastatic în funcție de condițiile de tratament.

	Valoarea medie			Mediana		
	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%
Ambulatoriu	5,9	0,43	5,08-6,76	5,0	0,50	4,02-5,98
Staționar	5,9	0,46	5,04-6,13	4,0	1,12	1,78-6,21

Limitele timpului până la progresia bolii variază în lotul general de la 2 la 19 luni, cu media $6,1 \pm 0,57$ luni, dintre care, la pacienții tratați după programul Mayo a constituit - $5,6 \pm 0,61$ luni și $7,5 \pm 1,38$ luni la cei tratați după programul XELOX, diferență statistic semnificativă nu se atestă ($p > 0,05$). De asemenea, nu se atestă diferențe statistic semnificative la acest capitol și în funcție de condițiile de tratament (Wilcoxon=0,011; gl=1; $p > 0,05$): TPP în lotul de ambulator a fost - $6,1 \pm 0,81$ luni și în lotul de staționar - $6,0 \pm 0,84$ luni (Tab. 3. 19).

Tabelul 3. 19. Valorile medii și mediana timpului până la progresie la pacienții cu cancer colorectal metastatic în funcție de condițiile de tratament.

	Valoarea medie			Mediana		
	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%	Valoarea	ES	Intervalul de încredere, 95%
Ambulatoriu	6,1	0,81	4,52-7,70	4,0	0,61	2,81-5,19
Staționar	6,0	0,84	4,36-7,64	5,0	2,0	1,08-8,92

Durata medie de supraviețuire la pacienții cu cancer al colonului incluși în studiul actual este de $14,1 \pm 0,45$ luni, valorile fiind cuprinse între 3 și 32 luni.

Durata supraviețuirii în funcție de schema de tratament chimioterapic aplicată nu diferă între ele: la pacienții tratați după programul Mayo - $13,5 \pm 0,53$ luni și la pacienții tratați cu XELOX - $15,7 \pm 0,89$ luni, fără diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$). DS în funcție de

condițiile de tratament, este următoarea: în lotul ambulatoriu - $14,1 \pm 1,68$ luni și staționar - $14,0 \pm 1,96$ luni, diferență statistic semnificativă nu se atestă (Log-Rank=1,199; gl=1; $p > 0,05$). Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier sunt redată în figura 3.17.

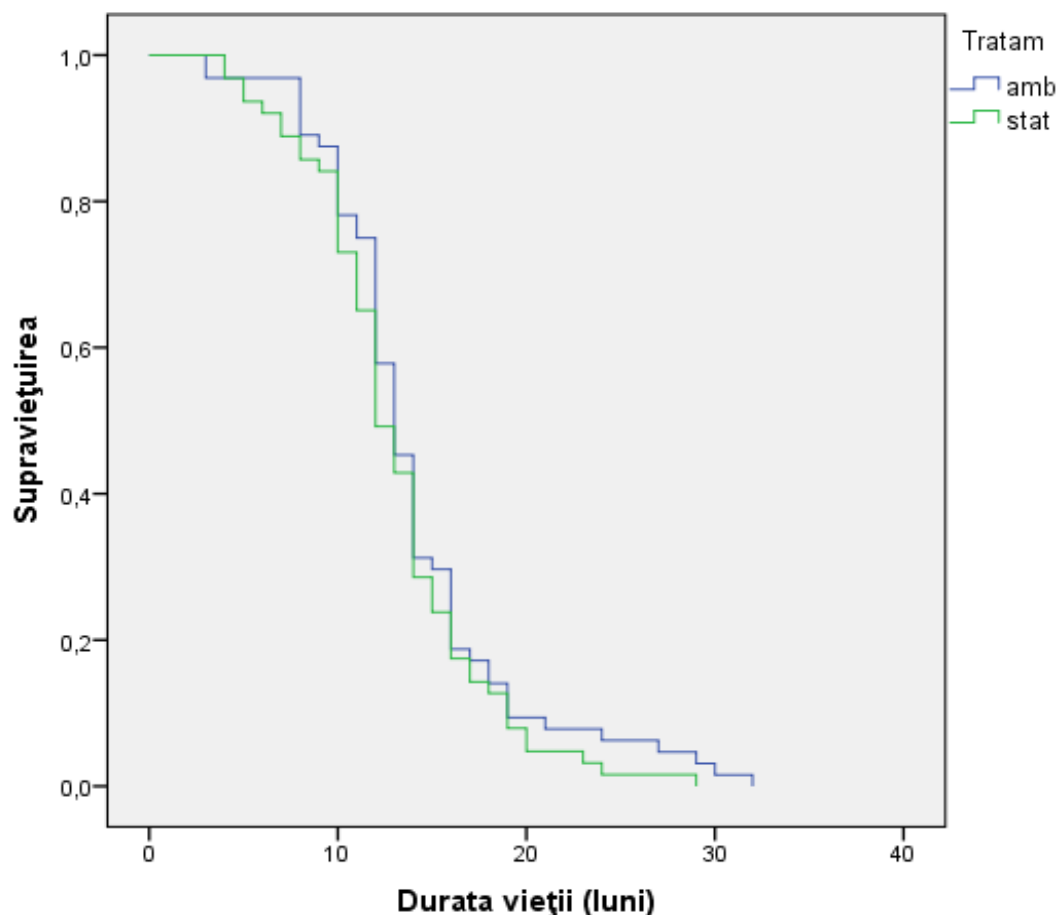


Fig. 3. 17. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier ale pacienților cu cancer colorectal metastatic în funcție de condițiile de tratament în lotul general.

3.4. Evaluarea reacțiilor toxice la pacienții supuși tratamentului chimioterapic efectuate în condiții de ambulatoriu și staționar

Agenții chimioterapici citotoxici reprezintă o medicație agresivă, grevată de efecte secundare, din care motiv a fost evaluată toxicitatea tratamentului chimioterapic în studiul dat și comparată în funcție de condițiile de tratament pentru fiecare tip de ChT: EP, GP, programele standard de chimioterapie pe baza de antracicline, Paclitaxel, Mayo și XELOX.

Așadar, s-a constatat că în cadrul curei de tratament citostatic **Etopozid+Cisplatin** principalele efecte toxice (hematologice și non-hematologice) înregistrate pe parcursul

tratamentului chimioterapic a pacienților au fost starea de greață, voma, inapetența, leucopenia, anemia, alopecia și slăbiciunea (Tab. 3.7).

Tabelul 3. 7. Prezența semnelor de toxicitate la pacienții cu CBPNMC avansat tratați după programul EP în funcție de condițiile de tratament.

	Ambulatoriu n=131		Staționar n=122		P
	Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	
Grețuri	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
Inapetență	17	13,0±2,94	10	8,2±2,48	p>0,05
Dureri	9	6,9±2,21	10	8,2±2,48	p>0,05
Neutropenie	9	6,9±2,21	11	9,0±2,59	p>0,05
Vomă	7	5,3±1,96	20	16,4±3,35	p<0,01
Dereglări renale	5	3,8±1,67	5	4,1±1,79	p>0,05
Febrilitate	5	3,8±1,67	1	0,8±0,82	p>0,05
Depresie	4	3,1±1,50	7	5,7±2,11	p>0,05
Dispnee	4	3,1±1,50	3	2,5±1,40	p>0,05
Parestezii	4	3,1±1,50	2	1,6±1,15	p>0,05
Trombocitopenie	4	3,1±1,50	4	3,3±1,61	p>0,05
Cefalee	3	2,3±1,31	9	7,4±2,37	p>0,05
Infecții	2	1,5±1,07	1	0,8±0,82	p>0,05
Ototoxicitate	2	1,5±1,07	2	1,6±1,15	p>0,05
Dereglări hepatice	1	0,8±0,76	2	1,6±1,15	p>0,05
Hipotensiune	1	0,8±0,76	2	1,6±1,15	p>0,05
Vertije	1	0,8±0,76	3	2,5±1,40	p>0,05
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
Scădere ponderală	0	0,0±0,00	3	2,5±1,40	p>0,05

La marea majoritatea pacienților au fost prezente următoarele semne de toxicitate: grețuri - 240 (95,0±1,22%) cazuri și slăbiciune - 221 (87,4±2,09%) cazuri. Este important să menționăm, că la pacienții care s-au tratat în condiții de ambulatoriu slăbiciunile au fost mai frecvente decât la pacienții din staționar, dar nu a fost sesizată o diferență statistic semnificativă (p<0,05). La pacienții tratați în condiții de staționar starea de vomă a fost înregistrată mai frecvent (p<0,001) decât în cazul pacienților tratați în ambulator și doar în staționar au fost înregistrate cazuri de insomnie și hipertensiune arterială ca reacții adverse la tratament (p<0,01).

La pacienții cu cancer pulmonar tratați prin intermediul schemei **Gemcitabin+Cisplatin** s-au înregistrat reacții specifice tratamentului aplicat. La fel ca la cei tratați cu Etopozid și Cisplatin au ieșit în evidență grețurile - 224 (98,2±0,87%) cazuri și slăbiciunea în 214

(93,9±1,59%) cazuri. Mai frecvente au fost 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%) și dereglări ale funcției renale - 19 (8,3±1,83%) cazuri. Nu se atestă diferențe a manifestărilor de toxicitate în funcție de condițiile aplicării tratamentului, semnificative din punct de vedere statistic ($p>0,05$).

Tabelul 3. 8. Prezența semnelor de toxicitate la pacienții cu CBPNMC avansat tratați cu cura GP în funcție de condițiile de tratament.

	Ambulatoriu n=126		Staționar n=102		P
	Abs.	P±ES	Abs.	P±ES	
Grețuri	124	98,4±1,11	100	98,0±1,37	$p>0,05$
Slăbiciune	119	94,4±2,04	95	93,1±2,50	$p>0,05$
Alopecie	112	88,2±2,17	98	96,6±2,50	$p>0,05$
Leucopenie	40	31,7±4,15	31	30,4±4,55	$p>0,05$
Anemie	31	24,6±3,84	23	22,5±4,14	$p>0,05$
Vomă	25	19,8±3,55	22	21,6±4,07	$p>0,05$
Cefalee	19	15,1±3,19	18	17,6±3,77	$p>0,05$
Dureri	18	14,3±3,12	16	15,7±3,60	$p>0,05$
Trombocitopenie	17	13,5±3,04	11	10,8±3,07	$p>0,05$
Dereglări renale	10	7,9±2,41	9	8,8±2,81	$p>0,05$
Inapetență	8	6,3±2,17	7	6,9±2,50	$p>0,05$
Flebita	4	3,2±1,56	4	3,9±1,92	$p>0,05$
Neutropenie	4	3,2±1,56	4	3,9±1,92	$p>0,05$
Artralgii	3	2,4±1,36	2	2,0±1,37	$p>0,05$
Depresie	3	2,4±1,36	6	5,8±1,87	$p>0,05$
Febrilitate	3	2,4±1,36	3	2,9±1,67	$p>0,05$
Cardialgii	2	1,6±1,11	2	2,0±1,37	$p>0,05$
Hipertensiune	2	1,6±1,11	2	2,0±1,37	$p>0,05$
Insomnie	2	1,6±1,11	2	2,0±1,37	$p>0,05$
Scădere ponderală	2	1,6±1,11	2	2,0±1,37	$p>0,05$
Vertije	2	1,6±1,11	2	2,0±1,37	$p>0,05$
Dereglări hepatice	1	0,8±0,76	2	2,0±1,37	$p>0,05$
Ototoxicitate	1	0,8±0,76	1	1,0±0,98	$p>0,05$
Glicemie	0	0,0±0,00	1	1,0±0,98	$p>0,05$

Analiza comparativă a efectelor secundare administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar la pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular avansat tratați prin intermediul schemei GP a relevat, că profilul de toxicitate a fost asemănător.

Toxicitatea curelor de tratament chimioterapic cu **antracicline**, administrate pacientelor cu cancer mamar avansat încadrate în cercetarea actuală, s-a manifestat cel mai pronunțat prin grețuri - 307 (94,5±1,27%) cazuri și slăbiciune - 256 (78,8±2,27%) cazuri, fără diferență statistic semnificativă în funcție de condițiile de tratament. Mai puțin frecvente au fost următoarele

semne de toxicitate: alopecie - 69 (21,2±2,27%) cazuri, leucopenie și inapetență - a câte 80 (24,6±2,39%) cazuri, anemie - 35 (10,8±1,72%) cazuri, depresie - 31 (9,5±1,63%) cazuri și vomă - 23 (7,1±1,42%) cazuri.

Este important de menționat că a fost atestată diferența statistic semnificativă ($p<0,01$) în toxicitatea manifestată prin vomă, care în lotul de staționar a fost constatată în 11,7±2,53% de cazuri comparativ cu 2,5±1,21% de cazuri în lotul ambulatoriu (Tab. 3.15).

Tabelul 3. 15. Simptomele de toxicitate la pacienții cu cancer mamar metastatic tratați după programe cu includerea antraciclinelor în funcție de condițiile de tratament.

	Ambulatoriu n=163		Staționar n=162		p
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Grețuri	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	$p>0,05$
Inapetență	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	$p<0,01$
Cardialgii	3	1,8±1,05	3	1,9±1,06	$p>0,05$
Cistita	3	1,8±1,05	0	0,0±0,00	$p>0,05$
Dereglări ale funcției hepatice	3	1,8±1,05	4	2,5±1,22	$p>0,05$
Osalgii	2	1,2±0,86	4	2,5±1,22	$p>0,05$
Flebita	2	1,2±0,86	0	0,0±0,00	$p>0,05$
Neutropenie	2	1,2±0,86	3	1,9±1,06	$p>0,05$
Cefalee	1	0,6±0,61	1	0,6±0,62	$p>0,05$
Dereglări ale funcției renale	1	0,6±0,61	1	0,6±0,62	$p>0,05$
Dispnee	1	0,6±0,61	2	1,2±0,87	$p>0,05$
Glicemie	1	0,6±0,61	0	0,0±0,00	$p>0,05$
Hipertensiune	1	0,6±0,61	2	1,2±0,87	$p>0,05$
Infecții	1	0,6±0,61	0	0,0±0,00	$p>0,05$
Insomnie	1	0,6±0,61	2	1,2±0,87	$p>0,05$
Dureri	0	0,0±0,00	2	1,2±0,87	$p>0,05$
Artralgii	0	0,0±0,00	1	0,6±0,62	$p>0,05$
Febrilitate	0	0,0±0,00	1	0,6±0,62	$p>0,05$
Scădere ponderală	0	0,0±0,00	1	0,6±0,62	$p>0,05$
Trombocitopenie	0	0,0±0,00	1	0,6±0,62	$p>0,05$

La pacienții cu cancer mamar tratați cu **Paclitaxel** cea mai pronunțată manifestare toxică a fost slăbiciunea, care s-a întâlnit în 156 (68,1±3,08%) de cazuri. Grețurile au fost semnalate mult mai rar în comparație cu celelalte loturi incluse în studiul nostru - 173 (75,5±3,30%) cazuri, atestându-se o diferență statistic semnificativă ($p<0,001$) între pacienții tratați în condiții de ambulatoriu - la 69 (61,0±3,00%) de pacienți și cele din staționar - la 104

(89,7±2,83%) de paciente, la care această reacție este cea mai frecventă. Alte efecte toxice (hematologice și non-hematologice) înregistrate la paciente pe parcursul tratamentului chimioterapic cu Paclitaxel au fost leucopenia, anemia, alopecia, depresia, neuropatia periferică, osalgiile, intensificarea durerii, hiperemia tegumentelor și insomnia (Tab. 3.16). Nu se atestă diferențe a manifestărilor de toxicitate în funcție de condițiile aplicării tratamentului, semnificative din punct de vedere statistic ($p>0,05$).

Tabelul 3. 16. Prezența semnelor de toxicitate la pacientele cu cancer mamar metastatic tratate cu Paclitaxel în funcție de condițiile de tratament.

	Ambulatoriu n=113		Staționar n=116		P
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Slăbiciune	81	71,7±4,24	75	64,7±4,44	$p>0,05$
Grețuri	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	$p>0,05$
Depresie	13	11,5±3,00	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	$p<0,05$
Dureri	10	8,8±2,67	6	5,2±2,06	$p>0,05$
Trombocitopenie	9	8,0±2,55	5	4,3±1,89	$p>0,05$
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	$p>0,05$
Vomă	4	3,5±1,74	7	6,0±2,21	$p>0,05$
Inapetență	4	3,5±1,74	8	6,9±2,06	$p<0,05$
Diaree	2	1,8±1,24	4	3,4±1,69	$p>0,05$
Cefalee	2	1,8±1,24	5	4,3±1,89	$p>0,05$
Hipertensiune	2	1,8±1,24	7	6,0±2,21	$p>0,05$
Artralгии	1	0,9±0,88	6	5,2±2,06	$p>0,05$
Stomatita	1	0,9±0,88	1	0,7±1,89	$p>0,05$
Glicemie	1	0,9±0,88	0	0,0±0,00	$p>0,05$
Neutropenie	1	0,9±0,88	0	0,0±0,00	$p>0,05$
Scădere ponderală	0	0,0±0,00	1	0,7±1,89	$p>0,05$
Cardialгии	1	0,9±0,88	0	0,0±0,00	$p>0,05$

La pacienții cu cancer colorectal metastatic tratați conform schemei chimioterapice **Mayo** s-au dezvoltat multiple manifestări toxice, cele mai frecvente fiind slăbiciunea - 309 (87,0±1,78%) cazuri și grețurile - 281 (79,2±2,16%) cazuri. La pacienții care au fost tratați după programul Mayo frecventă manifestare toxică a fost diareea - în 54 (21,3±3,56%) de cazuri. Alte manifestări toxice înregistrate în lotul general, în mai puțin de 10% cazuri, au fost leucopenia, depresia, stomatita, anemia și voma. Diferențe statistice semnificative între loturile comparate nu se atestă (Tab. 3.20).

Este important de menționat faptul, că la pacienții tratați în condiții de ambulatoriu grețurile au fost mai puțin pronunțate, la fel și inapetența s-a întâlnit mai rar decât la pacienții din staționar, atestându-se o diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$).

Tabelul 3.20. Manifestările toxice ale tratamentului cancerului colorectal metastatic conform schemei Mayo în funcție de condițiile de tratament.

	Ambulatoriu n=256		Staționar n=248		P
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Slăbiciune	220	85,9±2,17	223	89,9±3,03	$p > 0,05$
Grețuri	185	72,3±2,80	240	97,0±1,72	$p < 0,001$
Inapetență	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	$p > 0,05$
Anemie	6	2,3±0,95	10	4,1±3,03	$p > 0,05$
Vomă	9	3,5±1,15	8	3,0±1,72	$p > 0,05$
Dureri	8	3,1±1,09	8	3,0±1,72	$p > 0,05$
Neuropatie	4	1,6±0,78	0	0,0±0,00	$p > 0,05$
Alopecie	4	1,6±0,78	3	1,0±1,00	$p > 0,05$
Neutropenie	4	1,6±0,78	3	1,0±1,00	$p > 0,05$
Trombocitopenie	4	1,6±0,78	5	2,0±1,41	$p < 0,05$
Vertije	2	0,8±0,55	5	2,0±1,41	$p > 0,05$
Dereglările funcției hepatice	1	0,4±0,39	3	1,0±1,00	$p > 0,05$
Parestezii	1	0,4±0,39	0	0,0±0,00	$p > 0,05$
Flebita	1	0,4±0,39	3	1,0±1,00	$p > 0,05$
Cardialgii	1	0,4±0,39	0	0,0±0,00	$p > 0,05$
Hipotensiune arterială	1	0,4±0,39	0	0,0±0,00	$p > 0,05$
Febrilitate	0	0,0±0,00	1	0,4±0,39	$p > 0,05$
Hipertensiune arterială	0	0,0±0,00	1	0,4±0,39	$p > 0,05$
Glicemie	0	0,0±0,00	1	0,4±0,39	$p > 0,05$
Scădere ponderală	0	0,0±0,00	1	0,4±0,39	$p > 0,05$
Dispnee	0	0,0±0,00	1	0,4±0,39	$p > 0,05$

Manifestările toxice de bază ale ciclurilor de tratament **Oxaliplatin+Xeloda** utilizate în tratamentul cancerului colonului au fost: grețuri - 235 (90,4±1,83%) cazuri și slăbiciune - 223 (85,8±2,17%) cazuri. Alte reacții toxice au fost mai puțin pronunțate: inapetență - 73 (28,1±2,79%), neuropatie periferică - 52 (20,0±2,48%), vomă - 42 (16,2±2,28%), anemie - 28 (10,8±1,92%) și leucopenie - 25 (9,8±2,62%) cazuri. Alte manifestări toxice s-au întâlnit în lotul general în mai puțin de 10% cazuri, ca diaree, neutropenie, alopecie, hipotensiune arterială, durerile și depresie. Dar este important să menționăm, că sindromul palmo-plantar, caracteristic pentru schema dată de tratament a fost înregistrat la 22 (8,5±2,52%) de pacienți din lotul general.

Analiza comparativă a efectelor secundare ale administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar la pacienții cu cancer metastatic colorectal tratați prin intermediul schemei XELOX a relevat, că profilul de toxicitate a fost asemănător, fără diferențe statistic semnificative (Tab. 3.21).

Tabelul 3. 21. Manifestările toxice ale tratamentului cancerului colorectal metastatic conform schemei XELOX în funcție de condițiile de tratament.

	Ambulatoriu n=131		Staționar n=129		P
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Grețuri	117	89,3±2,70	118	91,5±2,46	p>0,05
Slăbiciune	113	86,3±3,01	110	85,3±3,12	p>0,05
Inapetență	38	29,0±3,96	41	31,8±4,10	p>0,05
Neuropatie	25	19,1±3,43	27	20,9±3,58	p>0,05
Vomă	20	15,3±3,14	22	17,1±3,31	p>0,05
Anemie	12	9,2±2,52	13	10,1±2,65	p>0,05
Leucopenie	12	9,2±2,52	13	10,1±2,65	p>0,05
Sindromul palmo-plantar	11	8,3±2,32	11	8,5±2,46	p>0,05
Diaree	10	7,6±1,83	10	7,7±2,46	p>0,05
Alopecie	9	6,6±1,83	10	7,7±2,46	p>0,05
Depresie	9	6,6±1,83	8	6,2±2,12	p>0,05
Trombocitopenie	6	4,6±1,83	5	3,9±1,83	p>0,05
Dureri	6	4,6±1,83	7	5,4±1,99	p>0,05
Stomatita	2	1,5±1,07	1	0,8±0,77	p>0,05
Laringospasm	2	1,5±1,07	1	0,8±0,77	p>0,05
Neutropenie	2	1,5±1,07	2	1,6±1,09	p>0,05
Nefrotoxicitate	2	1,5±1,07	1	0,8±0,77	p>0,05
Hipotensiune arterială	1	0,8±0,76	2	1,6±1,09	p>0,05
Cardialgii	1	0,4±0,39	2	1,6±1,09	p>0,05
Scădere ponderală	0	0,0±0,00	1	0,4±0,39	p>0,05
Glicemie	0	0,0±0,00	1	0,4±0,39	p>0,05
Vertije	0	0,0±0,00	1	0,8±0,77	p>0,05

Analiza comparativă a efectelor secundare ale administrării tratamentului chimioterapic în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat, că profilul de toxicitate a fost asemănător. În opinia noastră, diferențele statistic semnificative constatate a manifestărilor toxice descrise mai sus, sunt cauzate de schimbarea condițiilor de mediu a pacienților și prezența altor bolnavi cu stări și simptome mai grave, însoțite de vomă etc., variabile cu acțiune psihologică și emoțional negativă.

3.5. Evaluarea calității vieții la pacienții supuși tratamentului chimioterapic în condiții de ambulatoriu și staționar

În scopul evaluării calității vieții pacienților cu tumori maligne metastatice ale colonului, glandei mamare și bronho-pulmonare, tratați în condiții de ambulatoriu și staționar, am utilizat chestionarul privind calitatea vieții în oncologie *Rotterdam symptom checklist*, care explorează starea fizică și simptomele, statusul psiho-emoțional și situația socială. Materialul de studiu al prezentei cercetări însumează un număr de 150 pacienți, care au urmat tratamentul chimioterapic în IMSP IO pe o perioadă de șapte ani (2007-2014). Dintre aceștia, un număr de 75 pacienți, reprezentând 50%, au făcut parte din lotul de studiu ambulatoriu, în timp ce un grup de 75 pacienți, reprezentând alte 50%, au constituit lotul comparativ din staționar.

Au fost propuse pentru completare 192 de chestionare pacienților diagnosticați cu cancer bronho-pulmonar avansat, mamar și colorectal metastatic, care urmau tratamentul chimioterapic curativ conform protocoalelor clinice și schemelor propuse către evaluare.

Chestionarele au fost propuse pentru completare cu explicațiile de rigoare privind scopul studiului și modalitatea de completare. Chestionarele au fost completate în mod individual de către pacienți, cu respectarea anonimatului. Din totalul anchetelor distribuite pacienților, au fost recuperate de 150 de plicuri, conținând răspunsurile la chestionare. Din totalul celor anchetați, pacienții repondenți reprezintă un procent de 78,1%.

Ambele grupuri de pacienți au fost selectate proporțional după categorii de vârstă, sex, educație, localizarea procesului oncologic. Deasemenea s-a efectuat corelarea din punct de vedere al gradului de extindere a procesului și a schemelor de tratament chimioterapic aplicate. Pacienții au fost supuși tratamentului specific conform localizărilor procesului malign, stadiului bolii, vârstei, bazate pe standardele de terapie actuale.

În perioada studiului starea somatică a pacienților examinați a fost satisfăcătoare sau de gravitate medie (ECOG 0-2).

Gradul de educație a majorității pacienților a fost de nivel mediu.

Printre pacienții repondenți au predominat femeile - 92 (61,3%), care au fost mai receptive și deschise la propunerea de a completa chestionarul. Structura fiecărui lot în funcție de sex a fost proporțional prezentată ($\chi^2=1,105$; $gl=1$; $p>0,05$).

Vârsta medie a bolnavilor participanți în acest studiu a fost cuprinsă între 25 și 76 ani cu media $55,2 \pm 0,77$ ani (Figura 3. 18). Vârsta medie a pacienților din ambulatoriu ($54,4 \pm 1,22$ ani) și staționar ($56,1 \pm 0,93$ ani) nu atestă diferență statistic semnificativă ($p>0,05$).

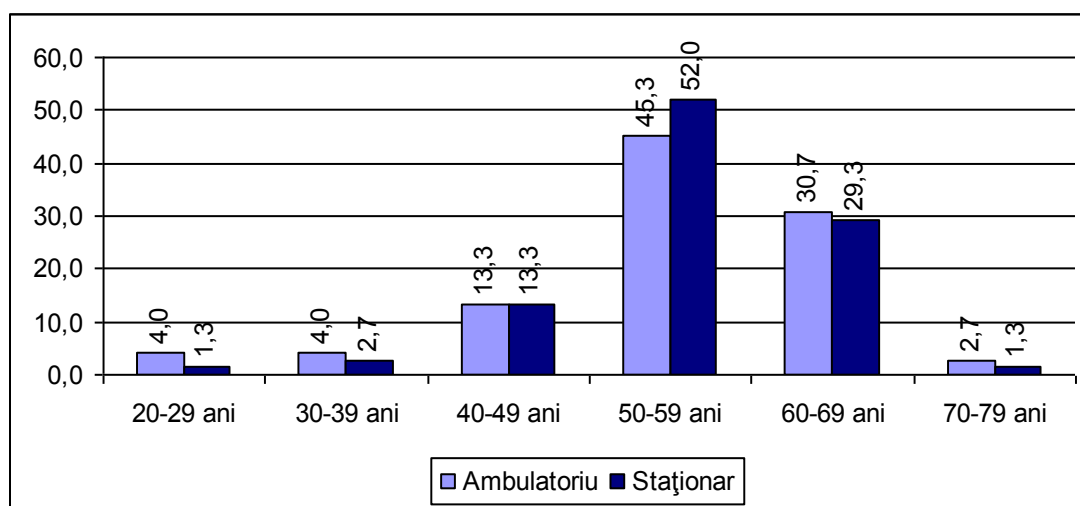


Fig. 3. 18. Ponderea pacienților în funcție de grupa de vârstă și condițiile de tratament (%).

În primul compartiment al chestionarului a fost propusă evaluarea influenței simptomelor clinice asupra calității vieții pacienților.

La întrebarea cu privire la influența inapetenței asupra calității vieții jumătate din pacienții tratați în condiții de ambulatoriu au menționat lipsa acestei influențe - 37 ($49,3 \pm 5,77\%$) cazuri, pe când la cei din staționar lipsa poftei de mâncare a influențat cu diferită intensitate viața cotidiană - 68 ($90,7 \pm 3,36\%$) cazuri ($\chi^2=31,512$; $gl=3$; $p<0,001$).

Cu toate că în cadrul analizei toxicității chimioterapiei greața reprezintă unul din semnele principale de manifestare, în opinia a jumătate dintre pacienții tratați ambulatoriu, ea nu a influențat deloc calitatea vieții - 38 ($50,7 \pm 5,77\%$) cazuri. În staționar starea de greață nu a influențat calitatea vieții numai a 6 ($8,0 \pm 3,13\%$) pacienți, totodată, grețurile fiind caracterizate intens negativ de ei: influența *foarte puternică* a fost menționată de 7 ($9,3 \pm 3,36\%$) bolnavi din staționar în comparație cu lipsa acestora în ambulatoriu ($\chi^2=43,382$; $gl=3$; $p<0,001$).

Voma repetată a influențat negativ calitatea vieții pacienților din ambulatoriu în 28 ($37,3 \pm 5,59\%$) cazuri și în 46 ($61,3 \pm 5,62\%$) cazuri - la cei din staționar, fiind *pronunțată* la 17 ($22,7 \pm 4,83\%$) persoane ($\chi^2=14,813$; $gl=3$; $p<0,01$).

Durerile gastrice au influențat negativ calitatea vieții a jumătate pacienți din staționar - 37 ($49,3 \pm 5,77\%$) cazuri și la 25 ($33,3 \pm 5,44\%$) pacienți din ambulatoriu. Este important de remarcat, că nici un pacient nu a menționat o influență negativă *foarte pronunțată* a acestui simptom asupra calității vieții ($\chi^2=8,776$; $gl=2$; $p<0,05$).

Pirozitatea a influențat calitatea vieții a 23 ($30,7 \pm 5,32\%$) pacienți tratați ambulatoriu și a 35 ($46,7 \pm 5,76\%$) persoane tratate în staționar ($\chi^2=13,685$; $gl=3$; $p<0,01$). La pacienții din staționar a fost stabilită o legătură de corelație directă cu durerile stomacale $r_{xy}=0,656$, care lipsește la pacienții din ambulatoriu $r_{xy}=0,212$.

Constipațiile, la fel au fost prezente mai frecvent la pacienții din staționar - 50 ($66,7 \pm 5,44\%$) cazuri, motivul fiind schimbarea condițiilor cu care sunt obișnuiți la domiciliu. Printre pacienții tratați ambulatoriu această acuză a fost prezentă în 30 ($40,0 \pm 5,66\%$) cazuri, dintre care 22 ($29,3 \pm 5,26\%$) pacienți au atribuit acestei influențe calificativul *puțin* ($\chi^2=14,367$; $gl=3$; $p<0,01$).

Lipsa de energie și putere a fost resimțită practic de toți pacienții internați pentru tratament chimioterapic în staționar - 72 ($96,0 \pm 2,26\%$) cazuri în comparație cu 57 ($76,0 \pm 4,93\%$) cazuri la pacienții tratați în ambulatoriu. La pacienții internați în staționar acest simptom a fost mai pronunțat ($\chi^2=16,432$; $gl=3$; $p<0,001$).

Un sfert din pacienții tratați în condiții de ambulatoriu - 19 ($25,3 \pm 5,02\%$) nu s-au simțit oboșiți în timpul tratamentului chimioterapic, pe când în staționar doar câteva persoane nu au resimțit oboseala - 3 ($4,0 \pm 2,26\%$) cazuri. În acest caz s-a atestat o diferență statistic semnificativă în ceea ce ține de nivelul de oboseală în funcție de condițiile de tratament ($\chi^2=19,276$; $gl=3$; $p<0,01$).

Stările de amețală au fost distribuite în mod egal în ambele subgrupuri de pacienți, dar intensitatea lor a fost mai pronunțată la pacienții din staționar ($\chi^2=12,915$; $gl=3$; $p<0,01$) (Figura 3. 19)

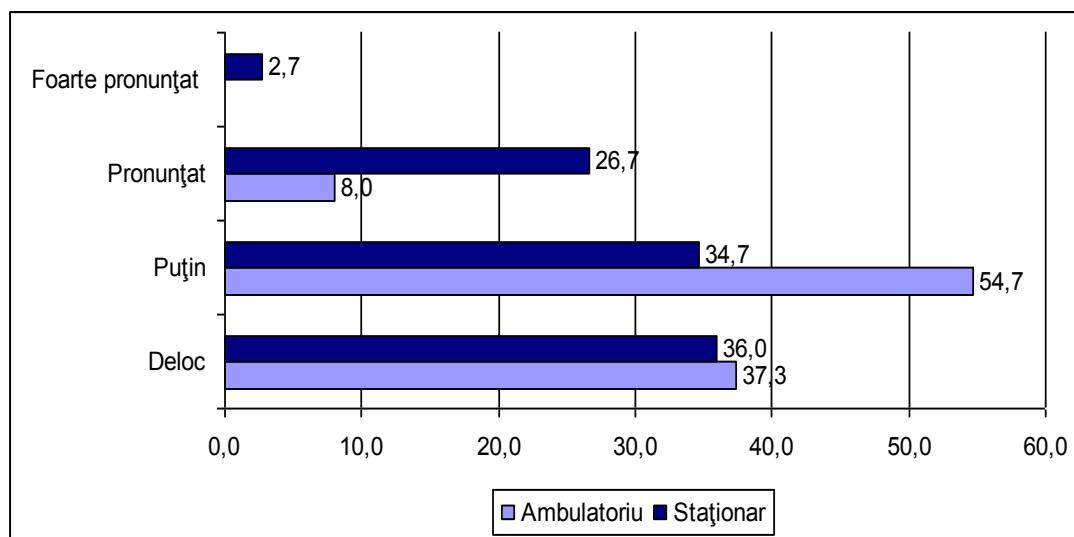


Fig. 3. 19. Ratele nivelului de influență a stărilor de amețală asupra calității vieții în funcție de condițiile de tratament (%).

Durerile lombare au influențat calitatea vieții în mod egal în ambele subgrupuri 46 ($61,3 \pm 5,62\%$) cazuri la pacienții cu tratament ambulatoriu și 50 ($66,7 \pm 5,44\%$) cazuri la pacienții din staționar. Totuși, la pacienții din staționar aceste dureri au fost *pronunțate* și *foarte pronunțate* - 26 ($34,7 \pm 5,50\%$) cazuri, iar la pacienții din ambulatoriu nu a fost nici o mențiune de

influență *foarte pronunțată* a dorsalgiiilor asupra calității vieții. Așadar, putem constata o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește nivelul de influență a durerilor lombare asupra calității vieții ($\chi^2=10,524$; $gl=3$; $p<0,05$).

În jumătate din cazuri pacienții tratați în condiții de ambulatoriu au avut dureri musculare 38 ($50,7\pm 5,77\%$), iar pacienții aflați în staționar au avut mialgii de diferită intensitate în 54 ($72,0\pm 5,18\%$) cazuri ($\chi^2=10,194$; $gl=3$; $p<0,05$).

Dificultățile legate de somn au fost prezente la 54 ($72,0\pm 5,18\%$) pacienți tratați ambulatoriu, și practic la toți pacienții din staționar - 72 ($96,0\pm 2,26\%$) persoane, din care la 41 ($54,7\pm 5,75\%$) bolnavi aceste dificultăți au fost *pronunțate* sau *foarte pronunțate* ($\chi^2=24,175$; $gl=3$; $p<0,001$).

Lipsa de orice speranță pentru viitor i-a îngrijorat mai mult pe pacienții aflați la tratament în condiții de staționar - 47 ($62,7\pm 5,59\%$) cazuri, această grijă fiind *pronunțată* sau *foarte pronunțată* în 21 ($28,0\pm 5,18\%$) de cazuri, decât pe cei cu tratament în regim ambulatoriu - 37 ($49,3\pm 5,77\%$) de cazuri, inclusiv 5 ($6,7\pm 2,88\%$) cazuri cu răspunsul *pronunțat* sau *foarte pronunțat* ($\chi^2=12,316$; $gl=3$; $p<0,001$).

Cu toate că pacienții tratați în condiții de ambulatoriu purtau și povara activităților casnice, ei nu s-au simțit considerabil mai îngrijorați de starea sănătății și de alte probleme ale vieții, ba dimpotrivă - au fost mai optimiști și datorită faptului că erau încurajați de cei apropiați (Tab. 3.22).

Tabelul 3.22. Repartizarea pacienților în funcție de îngrijorarea de starea propriei sănătăți, de alte probleme ale vieții și condițiile de tratament (abs.).

	Ambulatoriu	Staționar	P
Deloc	13	4	$\chi^2=5,998$; $gl=3$; $p>0,05$
Puțin	25	27	
Pronunțat	28	30	
Foarte pronunțat	9	14	

O diferență statistic semnificativă s-a constatat în răspunsurile cu privire la interesul și apetitul sexual. Astfel, interesul și apetitul sexual apreciat drept „scăzut” la 46 ($61,3\pm 5,62\%$) pacienții care administrau tratamentul în ambulatoriu și la de 68 ($90,7\pm 3,36\%$) persoane tratate în staționar ($\chi^2=36,578$; $gl=3$; $p<0,001$).

Pacienții aflați la tratament în staționar s-au simțit mai frecvent foarte nervoși și iritabili - 32 (42,7±5,71%) cazuri versus 21 (28,0±5,18%) cazuri atestate la pacienții tratați ambulatoriu. Răspunsurile la acest item a relevat o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=15,939$; $gl=3$; $p<0,01$).

Starea de agitație a fost resimțită mai pronunțat în condițiile de staționar - 55 (73,3±5,11%) cazuri, 5 (6,7±2,88%) bolnavi menționând un nivel *foarte pronunțat* al ei. La 39 (52,0±5,77%) pacienții tratați în condiții de ambulatoriu nivelul de agitație a influențat *puțin* sau *pronunțat* calitatea vieții cotidiene ($\chi^2=15,466$; $gl=3$; $p<0,01$). Efectuând analiza de corelație între starea de nervozitate (item 2) și starea de agitație (item curent) a fost stabilită o corelație de intensitate medie la pacienții din ambulatoriu $r_{xy}=0,591$ și o corelație slabă la pacienții din staționar $r_{xy}=0,306$. Putem presupune o consecutivitate mai mare în aspectele ce țin de calitatea vieții la pacienții din ambulatoriu, cei din staționar fiind mai derutați în senzațiile sale.

Deprimarea, supărarea, melancolia și tristețea au fost mai frecvente, cu nivel diferit de afectare a calității vieții la bolnavii din staționar ($\chi^2=8,223$; $gl=3$; $p<0,05$) (Fig. 3.20).

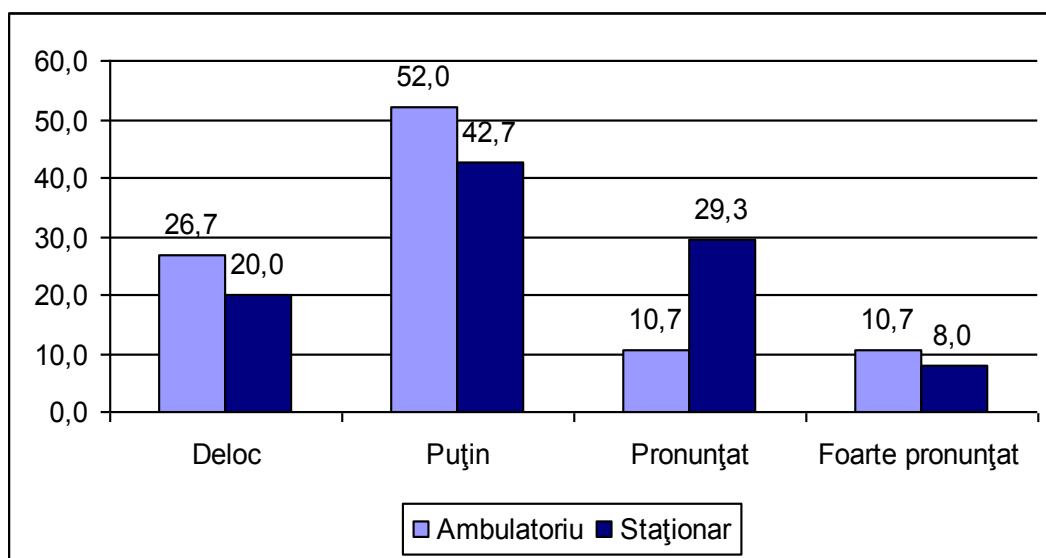


Fig. 3. 20. Ponderea pacienților în funcție de condițiile de tratament și nivelul manifestării stărilor deprimante asupra calității vieții (%).

Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieții și anume, cefalea, diareea, frisoane, furnicături și la mâini sau la picioare, dureri în gură la mestecarea și înghițirea hranei, alopecia, senzații de arsuri sau dureri la ochi, de uscăciune în gură, probleme cu respirația, stări de încordare nervoasă, de neliniște și îngrijorare, probleme de concentrare a atenției a relevat lipsa diferenței statistic semnificative în funcție de condițiile de aplicare a tratamentului - ambulatoriu sau staționar. Acestea 12 itemi sunt reprezentate în Tabelul 3.23.

Tabelul 3.23. Repartizarea cazurilor de influență negativă a unor simptome clinice asupra calității vieții pacienților oncologici în funcție de condițiile de tratament (abs.).

	Ambulatoriu	Staționar	χ^2 ; gl=3; p>0,05
Am avut dureri de cap	41	54	$\chi^2=7,333$
Am fost cuprins de stări de încordare nervoasă	48	57	$\chi^2=7,500$
Am avut stări de neliniște și îngrijorare	57	67	$\chi^2=5,777$
Am avut accese de diaree	17	19	$\chi^2=2,868$
Am avut de mai multe ori frisoane	25	36	$\chi^2=3,499$
Am avut furnicături și la mâini sau la picioare	41	45	$\chi^2=2,309$
Am avut probleme de concentrare a atenției	35	39	$\chi^2=2,724$
Am avut dureri în gură la mestecarea și înghițirea hranei	19	25	$\chi^2=1,937$
Mi-a căzut părul de pe cap	57	57	$\chi^2=4,624$
Am avut senzații de arsuri sau dureri la ochi	30	20	$\chi^2=5,118$
Am avut probleme cu respirația	27	34	$\chi^2=5,110$
Am avut senzația de uscăciune în gură	48	60	$\chi^2=7,900$

Una din activitățile zilnice ce țin de igiena personală (spălat, pieptănat, îmbrăcat etc.) o pot face absolut fără dificultăți 67 (89,3±3,56%) pacienți din ambulatoriu și 48 (64,0±5,54%) bolnavi din staționar, atestându-se la acest capitol o diferență statistică semnificativă ($\chi^2=15,119$; gl=3; p<0,001).

Plimbarea prin locuință poate fi efectuată fără ajutor de 69 (92,0±3,13%) pacienți tratați în condiții de ambulatoriu și un număr mai mic de pacienți tratați în staționar - 51 (68,0±5,39%) cazuri ($\chi^2=15,695$; gl=2; p<0,001).

Activitățile casnice ușoare de genul curățatul cartofilor, spălatul veselei etc. sunt îndeplinit fără dificultăți de 69 (92,0±3,13%) bolnavi din ambulatoriu și 46 (61,3±5,62%) pacienți din staționar ($\chi^2=23,769$; gl=3; p<0,001).

Scările la locuință sunt escaladate ușor de 61 (81,3±4,50%) dintre pacienții tratați ambulatoriu și 41 (54,7±5,75%) bolnavi din staționar. Întâlnesc dificultăți la această activitate 10 (13,3±3,93%) persoane tratate ambulatoriu și 29 (38,7±5,62%) persoane din staționar ($\chi^2=13,721$; gl=2; p<0,001).

Activitățile casnice mai dificile (spălat haine manual, aspirat praful, cărat găleți cu apă, bătut covoare etc.) sunt imposibil de efectuat pentru 7 (9,3±3,36%) bolnavi din ambulatoriu și 18 (24,0±4,93%) persoane internate staționar ($\chi^2=34,898$; gl=3; p<0,001).

Plimbările mai lungi (departe de locuință) sunt mai accesibile pacienților tratați în ambulatoriu decât celor tratați în staționar, 74,7±5,02% cazuri și respectiv 29,3±5,26% cazuri. ($\chi^2=35,375$; gl=3; p<0,001).

S-a atestat o diferență statistică semnificativă la întrebarea cu privire la cumpărăturile pentru familie ($\chi^2=42,812$; $gl=3$; $p<0,001$), dar nu putem să o interpretăm exact, deoarece bolnavii din staționar puteau să o trateze *ad litteram* și, în acest caz, răspunsul este foarte subiectiv, reieșind din condițiile de internare. Același argument este valabil și pentru întrebarea cu privire la capacitatea de a merge la serviciu, la care pacienții din staționar au răspuns complet negativ în 72 ($96,0\pm2,26\%$) cazuri ($\chi^2=69,006$; $gl=2$; $p<0,001$).

Tabelul 3.24. Repartizarea pacienților în funcție de ocupație a pacienților anchetați și de condițiile de tratament (abs.).

	Ambulatoriu		Staționar		P
	Abs.	P $\pm$ ES, %	Abs.	P $\pm$ ES, %	
Angajat în câmpul muncii	44	58,7 $\pm$ 5,69	8	10,7 $\pm$ 3,56	$\chi^2=42,603$; $gl=2$; $p<0,001$
Neangajat în câmpul muncii	8	10,7 $\pm$ 3,56	26	34,7 $\pm$ 5,50	
Pensionar	23	30,7 $\pm$ 5,32	41	54,7 $\pm$ 5,75	

Autoevaluarea calității vieții din ultima săptămână de tratament, diferă în funcție de condițiile de aplicare a tratamentului. Nici un pacient inclus în studiu nu a selectat variantele de răspuns *Excelentă* și *Foarte proastă*. Rezultatele autoevaluării calității vieții sunt redată în tabelul 3.25 ($\chi^2=27,679$; $gl=4$; $p<0,001$).

Tabelul 3. 26. Rezultatele autoaprecierii calității vieții din ultima săptămână în funcție de condițiile de tratament.

	Ambulatoriu n=75		Staționar N=75	
	Abs.	P $\pm$ ES, %	Abs.	P $\pm$ ES, %
Bună	20	26,7 $\pm$ 5,11	5	6,7 $\pm$ 2,88
Destul de bună	11	14,7 $\pm$ 4,09	9	12,0 $\pm$ 3,75
Mulțumitoare	41	54,7 $\pm$ 5,75	40	53,3 $\pm$ 5,76
Destul de proastă	3	4,0 $\pm$ 2,26	13	17,3 $\pm$ 4,37
Proastă	0	0,00 $\pm$ 0,00	8	10,7 $\pm$ 3,56

Deoarece autorii oferă posibilitatea efectuării unui scor global al întregului chestionar, sau a unui compartiment, am decis să comparăm scorul total al compartimentelor *Simptom*, *Activitate* și scorul global al chestionarelor pentru pacienții tratați în condiții de ambulatoriu și staționar. Distribuția rezultatelor obținute fiind neparametrice, am utilizat testul Mann-Whitney.

Constatăm că calitatea vieții pacienților tratați în condiții de ambulatoriu este statistic semnificativ mai înaltă decât a celor care au primit tratament în condiții de staționar. Cu cât scorurile înregistrate pe scala *Simptom* (suferința fizică sau psihică produsă de cancer) sunt mai mari, cu atât starea de sănătate a pacientului este mai gravă sau nefavorabilă. Pe scala activităților zilnice și pe scala aprecierii generale a stării de sănătate, scorurile mari indică o funcționalitate mai bună a pacientului (Tab. 3. 24).

Tabelul 3. 25. Comparația scorurilor chestionarului cu privire la calitatea vieții în funcție de condițiile de tratament.

	Suma rangurilor ambulatoriu	Suma rangurilor staționar	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

3.6. Evaluarea aspectelor economice ale tratamentului chimioterapic efectuat în condiții de ambulatoriu și staționar

În lucrarea de față ne-am propus și o abordare a aspectelor economice din perspectiva evaluării economice de tipul minimizării costurilor.

Considerăm oportună o trecere succintă în revista a instrumentarului metodologic cu care am operat în analiza noastră. Din perspectiva glosarului termenologic utilizat în evaluarea tehnologiilor în îngrijirile de sănătate, *evaluarea economică (economic evaluation)* - este analiza comparativă a direcțiilor de acțiune în termeni de costuri și consecințe sau un set de metode formale, cantitative folosite pentru a compara strategii alternative în legătură cu folosirea resurselor și rezultatele așteptate pentru fiecare. *Analiză de minimizare a costurilor* - este metoda de evaluare economică, care compară costurile și consecințele a două sau mai multe alternative care determină rezultate identice [22, 26]. Dat fiind faptul, că rezultatele intervenției (în cazul nostru eficacitatea clinică a chimioterapiei) sunt identice, indiferent de locația aplicării tratamentului: în staționar (drept exemplu a servit secția Chimioterapie nr. 3 a IMSP Institutului Oncologic), sau în condiții de ambulator (drept exemplu a servit Staționarul de zi a CCD IMSP IO).

Pentru argumentarea și fundamentarea evaluării economice este necesară cunoașterea evoluției unor indicatori, referitori la activitatea economică desfășurată (evoluția costurilor, prețurilor, profitului, productivității, inflației etc.). Culegerea, sistematizarea și analiza valorilor individuale ale caracteristicilor unităților unei colectivități statistice la diferite momente sau pe anumite intervale de timp conduc la obținerea și analiza seriilor cronologice. *O serie cronologică* este un mod de prezentare sub formă unui șir sistematizat de valori, a evoluției unui fenomen într-o perioadă de timp. Altfel spus, o serie cronologică se obține prin înregistrarea valorilor unor caracteristici (indicatori) la momente sau intervale succesive de timp. O serie cronologică este o expresie a procesului de schimbare și dezvoltare a unei colectivități. Seriile cronologice mai sunt cunoscute sub numele de serii de timp sau serii dinamice. Evoluția lunară a internărilor, a stocurilor de medicamente, evoluția anuală a costurilor unei instituții sanitare, profitul brut etc., constituie exemple de categorii economice cu evoluție dinamică ca funcții de timp, a căror analiză conduce la analiza unor serii cronologice [1].

În urma prelucrării datelor seriilor cronologice, rezultă anumiți indicatori statistici, sub formă de mărimi absolute, relative sau medii. Indicatorii exprimați în mărimi absolute exprimă starea fenomenului analizat la un moment sau într-o anumită perioadă de timp, se exprimă în unități fizice sau valorice (lei, m, kg etc.) [1].

Din categoria indicatorilor absoluți fac parte:

- *Nivelul absolut* poate să fie înregistrat la un moment dat $t-T$ sau într-un interval de timp, când se obține prin însumare.
- *Modificarea absolută (sporul absolut)* se calculează ca diferență între doi termeni ai seriei și arată cu câte unități de măsură este mai mare sau mai mic nivelul fenomenului, după o perioadă de timp oarecare, față de o perioadă (moment) considerată bază de comparație.
- *Ritmul mediu al sporului* arată cu cât a sporit în medie, în % (procente) fenomenul analizat de la o perioadă la alta.
- *Indicele mediu de creștere* arată de câte ori a crescut, în medie, într-o perioadă, fenomenul cercetat.

Unul din principalele capitole ale oricărei analize ține de capacitatea de prognoză. Suportul unei prognoze realiste în cadrul curentului cantitativist este acordat de statistică care are în vedere posibilitatea de a face predicții. Deși nu se găsesc relații perfecte în lumea reală, prin intermediul regresiei se pot face predicții ale unei variabile, în funcție de valoarea alteia. Predicția este procesul de estimare al valorii unei variabile, cunoscând valoarea unei alte variabile. În continuare, ne vom referi doar la situația *regresiei simple* (o variabilă dependentă și

una independentă) și relația dintre cele două variabile poate fi descrisă printr-o dreaptă în cadrul norului de puncte.

Perioada supusă analizei a inclus anii 2010-2014. Au fost evaluate cheltuielile efectuate de Institutul Oncologic cu excepția costului medicamentelor. Cazurile analizate sunt similare din punct de vedere clinic și identice din punct de vedere al consumului de resurse medicamentoase. Este cunoscut faptul, că la atingerea rezultatului scontat, concură, alături de asistență medicală, și toate serviciile auxiliare ale unei instituții medico-sanitare: serviciile de întreținere, administrație, aprovizionare, curățenie, investiții- categorii care presupun cheltuieli ale instituției medicale.

Pentru a putea compara rezultatele obținute am operat cu indicatorii statistici standard: zile-pat, costul unei zile-pat, durata medie de spitalizare a unui caz tratat, costul unui caz tratat, indicatori care permit o estimare a efortului financiar al instituției.

Unul din indicatorii statistici de bază, care reflectă eficiența economică de utilizare a unui pat în staționar, este *durata medie de spitalizare pentru un caz tratat*. A fost constatat că, deși, valorile indicatorului scad în cadrul perioadei analizate de la 7,6 la 6,0 zile în secția Chimioterapie nr. 3 și de la 2,1 la 1,8 zile în Staționarul de zi, valoarea medie a duratei de spitalizare în condiții de ambulatoriu este de 3,1 ori mai mică decât în condiții de staționar (Fig. 3.21).

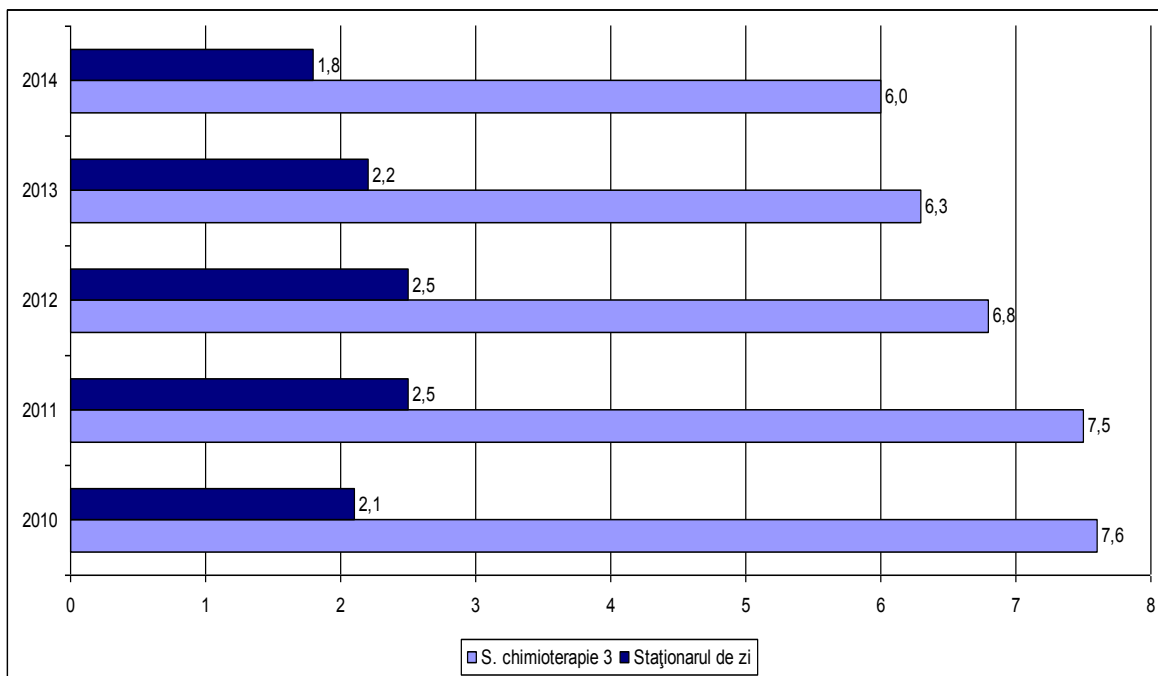


Fig. 3. 21. Durata medie de spitalizare a bolnavului la pat în s. Chimioterapie 3 și Staționarul de zi, a. 2010-2014 (zile).

O durată medie de spitalizare mai mică crește rotația patului și, respectiv, numărul de bolnavi internați și tratați, mărindu-se astfel accesibilitatea pacienților la serviciile medicale.

Pentru a evidenția unele particularități ale evoluției *costului unui caz tratat în condiții de staționar* (secția Chimioterapie nr. 3) au fost calculați indicatorii seriei cronologice pentru perioada de analiză (Tabelul 3.27).

Tabelul 3. 27. Indicatorii seriei cronologice pentru costul unui caz tratat în secția Chimioterapie nr. 3 a Institutului Oncologic, a. 2010-2014 (lei).

	2010	2011	2012	2013	2014
Costul unui caz tratat	897,0	923,0	870,0	958,0	936,0
Sporul absolut		26,0	-53,0	88,0	-22,0
Ritmul sporului		2,9	-5,7	10,1	-2,3
Valoarea 1% de spor		9,0	9,2	8,7	9,6
Ritmul creșterii		102,9	94,3	110,1	97,7
Indicele ilustrativ	100,0	102,9	97,0	106,8	104,3

Analiza indicatorilor a dat posibilitate să apreciem că:

- sporul absolut nu este constant, fiind pozitiv pentru anii 2011 și 2013, iar în anii 2012 și 2014 este negativ, valoarea maximală este înregistrată pentru anul 2013 - „+88,0” - ce atestă cele mai mari cheltuieli în această perioadă și minimală pentru anul 2012 - „-53,0” ;
- ritmul sporului este oscilant, fiind pozitiv pentru anii 2011 și 2013, și în descreștere pentru anii 2012 și 2014, cu valoarea minimă în anul 2012 „-53,0” și maximală în anul 2013 „+88,0”;
- valoarea absolută a unui procent de spor nu este constantă și variază de la 8,7 în anul 2013 la 9,6 la finele perioadei incluse în studiu (a. 2014). Valoarea acestui indicator nu este constantă, fapt care denotă instabilitatea relativă a costului unui caz tratat în condițiile secției Chimioterapie nr.3;
- ritmul creșterii maxime a fost înregistrat în anul 2013, constituind 110,1, iar creșterea minimă a fost atestată în anul 2012 - 94,3;
- indicele ilustrativ prezintă un fenomen oscilant cu valoare maximă de 127,9 în anul 2014 și minimă de 68,6 realizată în anul 2013.

Același tip de analiză prin intermediul seriei cronologice a fost efectuat și pentru evaluarea *costului unui caz tratat în Staționarul de zi* al Institutului Oncologic în perioada analizată (Tabelul 3.28).

Tabelul 3. 28. Indicatorii seriei cronologice pentru costul unui caz tratat în Staționarul de zi al Institutului Oncologic, a. 2010-2014

	2010	2011	2012	2013	2014
Costul unui caz tratat	86,0	80,0	90,0	59,0	110,0
Sporul absolut		-6,0	10,0	-31,0	51,0
Ritmul sporului		-7,0	12,5	-34,4	86,4
Valoarea 1% de spor		0,9	0,8	0,9	0,6
Ritmul creșterii		93,0	112,5	65,6	186,4
Indicele ilustrativ	100,0	93,0	104,7	68,6	127,9

Analiza indicatorilor a dat posibilitate să concluzionăm următoarele:

- sporul absolut al costului unui caz tratat este oscilant, fiind pozitiv pentru anii 2012 și 2014, iar în anii 2011 și 2013 este negativ, valoarea maximală este înregistrată în anul 2014 - „+51,0” - fapt care atestă cele mai mari cheltuieli realizate în perioada de analiză, iar valoarea minimală de „-31,0” lei per cazul tratat a fost realizată în anul 2013;
- ritmul sporului, este pozitiv, la fel, pentru anii 2012 și 2014, și în descreștere pentru anii 2011 și 2013, cu valoarea minimă în anul 2013 „-34,4” și maximală în anul 2014 „+86,4”;
- valoarea absolută a unui procent de spor oscilează între 0,6, înregistrat la finele perioadei evaluate (a. 2014) și 0,9 în a. 2011 și a. 2013;
- ritmul creșterii maxime a fost înregistrat în anul 2014, constituind 186,4, creșterea minimă a fost atestată în anul 2013 - 65,6;
- indicele ilustrativ prezintă un fenomen oscilant cu valoare maximă în anul 2014 și minimă în anul 2013, având valoarea - 68,6.

Evaluând *valoarea medie a costului unui caz tratat* realizat în perioada 2010-2014, a fost stabilit un raport de 10,8 mai mare al cheltuielilor realizate cu un caz tratat în cadrul secției Chimioterapie nr.3 comparativ cu Staționarul de zi Centrului Consultativ Diagnostic IMSP IO. Valoarea medie a costului unui caz tratat realizat în secția Chimioterapie a constituit 916,8 lei versus 85,0 lei - în Staționarul de zi. Raportul costului unui caz tratat (fara medicamente) în secția Chimioterapie nr. 3 și Staționarul de zi al Institutului Oncologic in perioada analizată este demonstrat mai jos (Tabelul 3.29).

Tabelul 3. 29. Raportul costului unui caz tratat (fara medicamente) în secția Chimioterapie nr. 3 și Staționarul de zi al Institutului Oncologic, a. 2010-2014 (lei).

	Costul unui caz tratat în secția Chimioterapie nr. 3	Costul unui caz tratat în Staționarul de zi	Raportul
Anul 2010	897	86	10,4
Anul 2011	923	80	11,5
Anul 2012	870	90	9,7
Anul 2013	958	59	16,2
Anul 2014	936	110	8,5
Valoarea medie	916,8	85,0	10,8

Costul zilei de spitalizare care acoperă cazarea, masa și îngrijirea pacientului se numește cost hotelier. Acest tarif nu acoperă cheltuielile cu investigațiile, intervențiile efectuate în spital, nici cu materialele medicale folosite ori cu medicamentele administrate pacientului pe perioada spitalizării. Se referă numai la “cazarea” pacientului în unitatea medicală.

Aspecte particulare în cadrul secției de Chimioterapie nr. 3 apar în mod suplimentar prin compartimentele de suport hotelier, care sunt în sarcina spitalului: bucătăria, ce necesită o aprovizionare ritmică, continuă și completă (stocul de alimente proaspete și conservate) și spălătoria cu particularități legate de proveniența lenjeriei sau echipamentelor de protecție.

În costurile unei zile de spitalizare se regăsesc, pe de o parte, cheltuielile directe ale unui spital, adică cele cu personalul medical, reactivii pentru investigații, medicația și hrana. Pe de altă parte, în costurile zilei de spitalizare se descarcă cheltuielile indirecte ale spitalului, adică regia. Cheltuielile indirecte diferă foarte mult de la secție la secție, în funcție de configurația ei, afirmație ce se referă și la tipul spitalizării: secție sau staționar de zi.

Reieșind din numărul diferit de posturi și angajați în secția Chimioterapie nr. 3 și Staționarul de zi, nu putem compara cheltuielile la capitolul remunerarea muncii cu contribuțiile obligatorii, dar putem afirma că din punct de vedere al legislației cheltuielile medii „per angajat” sunt mai mari în staționar, deoarece, luând în considerație regimul de activitate al unității, personalul medical prestează muncă de noapte, care conform Codului muncii al Republicii Moldova Articolul 159, se retribue cu „un adaos în mărime de cel puțin 0,5 din salariul de bază pe unitate de timp stabilit salariatului” [7].

Totodată menționăm lipsa completă a cheltuielilor la compartimentul alimentarea pacienților în Staționarul de zi, cheltuieli care în secția Chimioterapie nr. 3 constituie 23% din cheltuielile generale (fără medicamente) realizate în perioada supusă analizei.

La începutul perioadei de studiu, costul unei zile de spitalizare în s. Chimioterapie nr. 3 a fost 118,0 lei, iar în Staționarul de zi - 41,0 lei, adică de 2,9 ori mai mic. În ambele subdiviziuni prețul zilei de spitalizare a crescut spre sfârșitul perioadei analizate, și a constituit 156,0 lei în secția Chimioterapie nr.3 și 61,0 lei în Staționarul de zi. (Fig. 3.22).

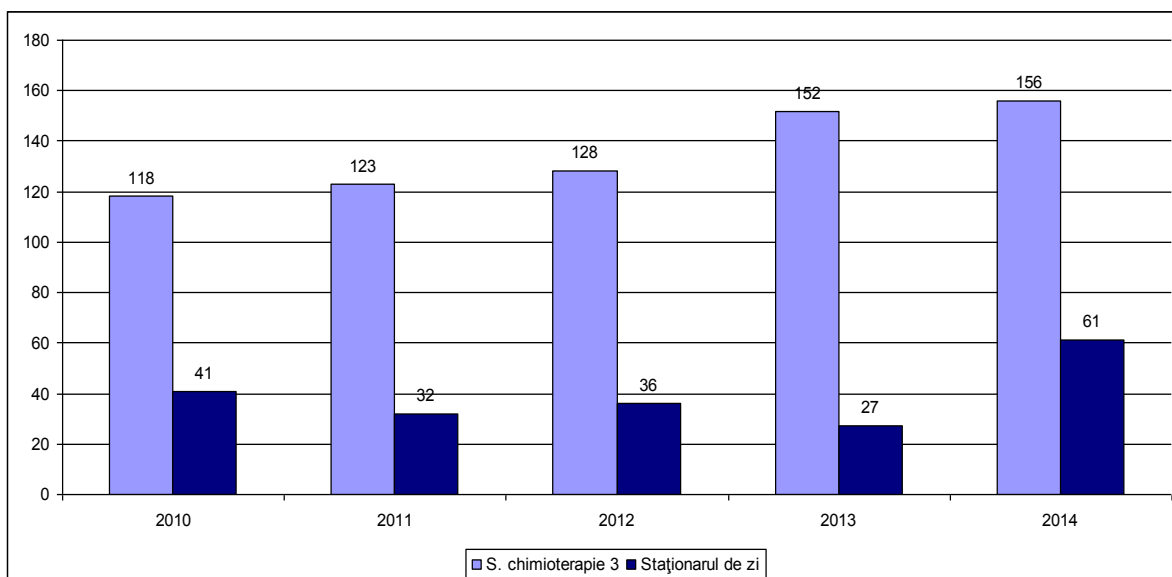


Fig. 3. 22. Costurile unei zile de spitalizare în s. Chimioterapie nr. 3 și Staționarul de zi, a. 2010-2014 (lei).

Pentru a obține o viziune de ansamblu asupra acestui cost, am procesat la calculul mediei anuale a costului unei zile de spitalizare realizate de către cele două compartimente comparate și am dedus că, s. Chimioterapie nr.3 a realizat un cost mediu al zilei de spitalizare egal cu 135,4 lei, iar în Staționarul de zi această valoare reprezintă doar 39,4 lei.

În concluzie, din punct de vedere al costurilor unei zile de spitalizare, în aceleași condiții de eficacitate, eficiența economică este de 3,4 ori mai mare în cazul Staționarului de zi (Fig. 3.23).

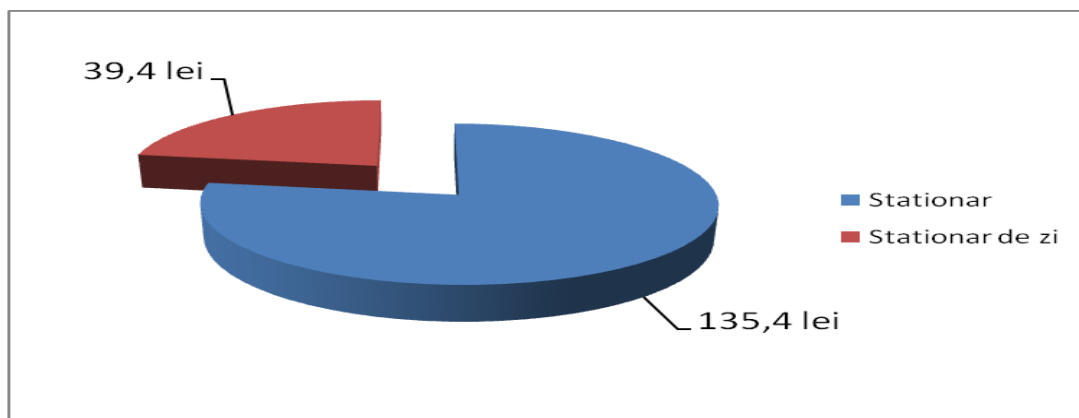


Fig. 3. 23. Valoarea medie a costului 1 pat/zi (fără medicamente) în s. Chimioterapie nr.3 și Staționarul de zi, a. 2010-2014 (lei).

Pentru a putea face o prognoză a evoluției costurilor unei zile de spitalizare în perioada 2015-2019, costuri probabil a fi realizate de secția Chimioterapie nr. 3 și Staționarul de zi, am utilizat metoda regresiei liniare. Am concluzionat, ca valoarea estimativă a costului unei zile de spitalizare în anul 2019 în s. Chimioterapie nr. 3 va fi de 208,9 lei (Fig. 3.24), iar în Staționarul de zi - 63,9 lei (Fig. 3.25).

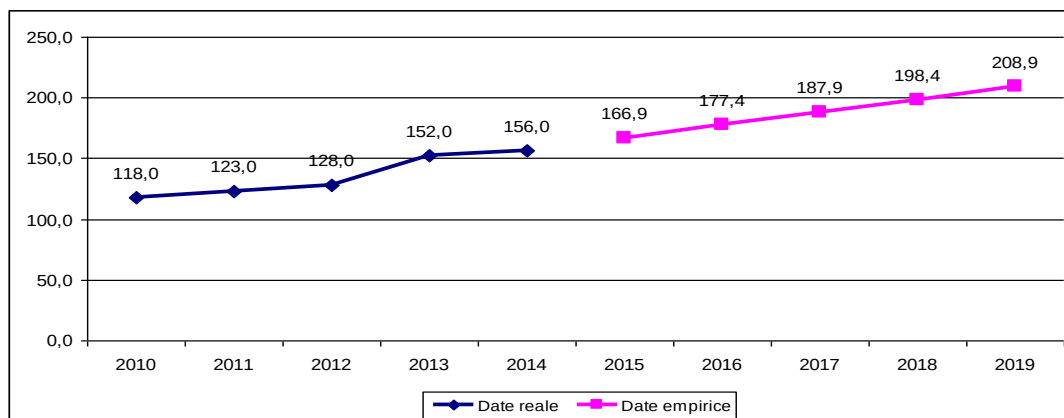


Fig. 3. 24. Costul unei zile de spitalizare în secția Chimioterapie nr. 3 apreciată prin metoda regresiei liniare, a. 2010-2019 (lei).

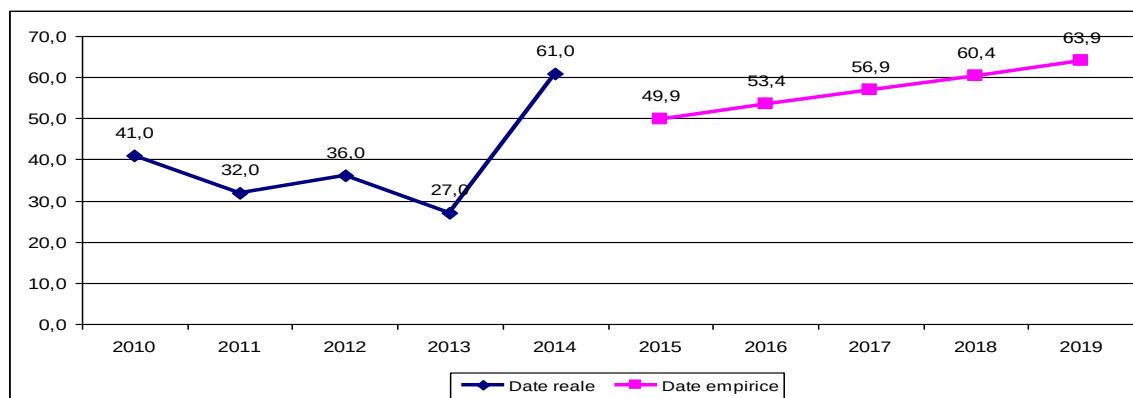


Fig. 3. 25. Costul unei zile de spitalizare în Staționarul de zi apreciată prin metoda regresiei liniare, a. 2010-2019 (lei).

Astfel, dacă la începutul perioadei de studiu, în anul 2010, costurile unei zile de spitalizare din secția Chimioterapie nr. 3 erau de 2,9 ori mai mari decât costurile realizate în aceeași perioadă în Staționarul de zi, în anul 2019 această diferență se așteaptă a fi de 3,4 ori mai mare. Luând în considerație creșterea incidenței și prevalenței bolilor oncologice, putem presupune o creștere a cheltuielilor în progresie geometrică, ce este foarte simțitor, la care se adaugă și inflația.

3.7. Concluzii la capitolul 3

În acest compartiment au fost analizate și interpretate rezultatele tratamentului chimioterapic a eșantionului reprezentativ care a inclus 386 de pacienți cu cancer pulmonare non-microcelulare avansate, cu cancer colorectal și mamar metastatic, cărora le-au fost aplicate 1512 cure de tratament chimioterapic în scop curativ.

În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii, durata remisiunii și timpul de supraviețuire), toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților tratați în condiții de ambulatoriu versus staționar.

Pacienții au fost structurați în funcție de vârstă, sex, statut de performanță, stadiu și răspândirea procesului de bază, structura histologică și intensitatea tratamentului. Toți factorii au fost uniform distribuiți între cele două grupuri comparate.

Analiza comparativă a efectelor imediate și la distanță administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat ca nu există diferențe statistice semnificative între loturile comparate în ceea ce privește rata de răspuns, durata remisiunii, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire. A fost demonstrată eficacitatea tratamentului chimioterapeutic administrat în condiții de ambulatoriu pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular, mamar și colorectal avansat cu profil de toxicitate acceptabil și asemănător.

Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieții și anume, nivelul de anxietate și depresie, menținerea rolurilor sociale și a relațiilor de familie, disconfortul și percepțiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătățirea indicatorilor calității vieții în cazul tratamentului de ambulatoriu.

Tratamentul chimioterapic în condiții de ambulatoriu, pe lângă ameliorarea calității vieții prin evitarea spitalizării și a problemelor de ordin psihosocial, asigură și impactul economic prin reducerea costurilor aferente spitalizării. Din perspectiva eficienței economice a tratamentului, s-a demonstrat posibilitatea atingerii aceleiași eficacități clinice cu o reducere substanțială a cheltuielilor în cazul tratamentului administrat în Staționarul de zi în comparație cu secțiile de chimioterapie.

4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE, DISCUȚII

Cancerul constituie o provocare majoră pentru sistemul de sănătate, reprezentând o sursă generatoare de mortalitate și morbiditate, cu implicații majore în domeniul medical și în cel socio-economic. Cercetările recente au constatat o tendință de creștere lentă, dar progresivă a morbidității și a mortalității prin cancer, revendicând de la științele medicale, abordări atât din perspectiva cercetării fundamentale, cât și dinspre cercetarea aplicativă. Analizând dinamica morbidității și mortalității prin tumori maligne din punct de vedere structural, în Republica Moldova s-a relevat faptul că, cancerul colorectal, mamar și cel bronho-pulmonar sunt cele mai frecvente tipuri de cancere diagnosticate și sunt printre primele cauze de deces prin maladia oncologică, atingând în structura generală a incidenței oncologice o pondere considerabilă, care constituie o treime din totalul de tumori maligne. Este tragic faptul că, circa 50% din pacienții depistați cu tumori maligne sunt în stadii avansate, iar în cazul cancerului pulmonar (stadiul IIIb și IV) această cifră depășește 70% [4, 5]. O metodă de elecție existentă de tratament pentru această categorie de bolnavi este chimioterapia, care poate fi efectuată atât în condiții de staționar, cât și în condiții de ambulatoriu.

În același timp, sistemul de sănătate se află sub asediul continuu și presiunea crescândă a resurselor financiare, traduse prin modestia bugetelor alocate sănătății în general și oncologiei în special. Problema care solicită soluționarea stringentă, se rezumă la ecuația simplă cu trei necunoscute: cum să tratăm calitativ în condițiile bugetelor de austeritate? La granița acestor trei necunoscute: dreptul populației la sănătate, necesitatea implementării unor servicii medicale de calitate și desfășurarea actului medical în condițiile crizei financiare aproape permanentizate, oncologia modernă caută răspunsurile și identifică soluțiile. În opinia noastră, una dintre soluțiile aflate la îndemână, soluție care răspunde la toate cele trei provocări, adică, asigură accesul la tratament a numărului în continuă creștere a pacienților oncologici, respectă standardele de tratament și calitatea actului medical și, nu în ultimul rând, conduce la diminuarea costurilor tratamentului, este chimioterapia aplicată în ambulator. Dezvoltarea sistemului de sănătate revendică și va solicita și mai mult pe viitor, necesitatea identificării și modelării noilor forme de organizare intrasistemice, forme care trebuie să fie organice și să îmbrace fondul de bază a sistemului care poate fi rezumat la următoarea linie directoare: acordarea asistenței medicale cât mai performante pentru oameni. 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 aproape toate curele de chimioterapie se efectuau în condiții de staționar, deoarece “avantajele

administrării chimioterapiei în ambulatoriu, fie la domiciliu sau în Staționarul de zi, sunt prea evidente prin eficacitatea și eficiența lor. În același timp, administrarea chimioterapiei în cazurile care necesită supravegherea și monitorizarea pacienților continuă pe parcursul a 24 de ore, cazurile în care îngrijirea medicală și observarea prelungită sunt inerente din partea personalului medical și starea pacientului solicită - chimioterapia apelează la formula consacrată de tratament în condiții de staționar” [150]. Îmbinarea acestor două forme de aplicarea a tratamentului chimioterapic în cadrul instituției sanitare, forme care se completează reciproc și nu se află într-o situație concurențială, de această îmbinare, cum spuneam, sau mai exact în reușita identificării formulelor de aplicabilitate și standardizarea lor stă performanța managementului chimioterapic și aceasta poate fi și răspunsul oncologiei la provocările modernității.

Astăzi, la nivel mondial, circa 80% dintre pacienții oncologici sunt tratați ambulatoriu [115], în Republica Moldova acest indice reprezintă o treime din curele de tratament administrate în cadrul Institutului Oncologic. Principalele caracteristici și provocări ale acestui sistem de modelare organizațională - chimioterapia - pe care literatura de specialitate le pune în evidență, sunt circumscrise evaluării beneficiilor și riscurilor tratamentului chimioterapic, printre cele mai importante considerându-se răspunsul la tratament, perioada de supraviețuire și toxicitatea. În același timp literatura de specialitate acordă o atenție redusă înțelegerii modului în care chimioterapia afectează calitatea vieții pacienților cu cancer incurabil și utilizării resurselor spitalicești, în deosebi se resimte acut lipsa unor abordări complexe a chimioterapiei de ambulatoriu. Analizele existente sunt reduse ca număr și se bazează pe observații nesemnificative din punct de vedere cantitativ și calitativ, fiind resimțită lipsa de analiză complexă. Studiul de față, prin unghiul de abordare a chimioterapiei de ambulatoriu, este primul de acest gen și, în acest context, am considerat oportună evaluarea aspectelor legate de tratamentul chimioterapic ambulatoriu pornind de la experiența Institutului Oncologic din Republica Moldova, centrul de referință fiind Staționarul de zi CCD și secțiile de chimioterapie.

În cadrul cercetării de față, pentru prima dată în Republica Moldova, a fost efectuat un studiu clinic controlat, neexperimental - descriptiv și analitic al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer avansat, tratați în condiții de ambulatoriu versus staționar. Eșantionul reprezentativ a inclus 386 pacienți cărora le-au fost aplicate 1512 cure de tratament chimioterapic în scop curativ, randomizați pentru administrarea următoarelor scheme de tratament:

I subgrup - pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, tratați după programele Cisplatin cu Gemcitabin și Cisplatin cu Etopozid;

II subgrup - pacientele cu cancer mamar metastatic, tratate după programele standard de chimioterapie pe baza de antraciclina și MChT cu Paclitaxel;

III subgrup - pacienții cu cancer metastatic al colonului, tratați după programele Mayo și XELOX.

Toți pacienții au fost împărțiți în două loturi :

- lotul de studiu - pacienții tratați în condiții de ambulatoriu (Staționar de zi CCD IMSP IO)
- lotul comparativ - pacienții tratați în condiții de staționar (Secțiile de Chimioterapie Nr.1, Nr.2 și Nr. 3 ale IMSP IO).

În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii, durata remisiunii și timpul de supraviețuire), toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților tratați în condiții de ambulatoriu versus staționar.

Repartizarea pacienților în funcție de vârstă, sex, status de performanță, stadiu și răspândirea procesului de bază, structura histologică și intensitatea tratamentului efectuat nu diferă din punct de vedere statistic, fapt care confirmă uniformitatea subgrupurilor studiate.

Analiza comparativă a efectelor administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat că nu există diferențe statistice semnificative între loturile comparate în ceea ce privește rata de răspuns, durata remisiunii, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire.

Eficacitatea imediată a tratamentului aplicat se poate observa prin prisma instalării remisiunii (complete sau parțiale), stabilizarea procesului sau avansarea lui.

Remisiunea completă nu s-a înregistrat în nici unul dintre cazurile pacienților cu **cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat** incluși în prezenta cercetare. În lotul pacienților tratați în condiții de ambulatoriu remisiunea parțială a fost obținută la 25 ($36,2 \pm 5,79\%$) pacienți, stabilizarea procesului la 30 ($43,5 \pm 5,97\%$) pacienți, iar avansarea a fost observată la 14 ($20,3 \pm 5,84\%$) pacienți. Rata de răspuns obiectiv a fost de $36,2 \pm 5,79\%$ (25 din 69 pacienți). În lotul pacienților tratați în condiții de staționar remisiunea parțială a fost obținută la 18 ($28,6 \pm 5,69\%$) pacienți, stabilizarea procesului la 30 ($47,6 \pm 6,29\%$) pacienți, iar avansarea s-a observat la 15 ($23,8 \pm 5,37\%$) pacienți. Rata de răspuns obiectiv a fost de $28,6 \pm 5,69\%$ (18 din 63 pacienți). Nu există diferență statistic semnificativă în cazul comparației eficacității nemijlocite al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu CBPNMC avansate în funcție de condițiile de aplicare a tratamentului - ambulatoriu sau staționar ($p > 0,05$).

Durata medie a remisiunii obținute în lotul general al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular avansat constituie $6,2 \pm 0,34$ luni, cu durata minimă a remisiunii de o lună și maximă

de 26 luni. Durata remisiunii la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de $6,4 \pm 0,45$ luni, comparativ cu $6,0 \pm 0,51$ luni pentru pacienții tratați în condiții de staționar. Nu există diferențe statistic semnificative a acestei variabile (Wilcoxon=0,625; gl=1, $p > 0,05$).

Analizând timpul până la progresia bolii pacienților cu CBPNMC avansat, constatăm că valoarea medie în lotul studiat este $6,8 \pm 0,57$ luni, cu valoarea minimă de 2 luni și maximă de 23 luni. Analizând aceeași variabilă în funcție de condițiile de tratament la fel s-a demonstrat lipsa diferenței statistic semnificative între loturile comparate: ambulatoriu - $6,6 \pm 0,65$ luni și staționar - $7,1 \pm 1,05$ luni (Wilcoxon=0,040; gl=1, $p > 0,05$).

Unul din cei mai importanți indicatori în evaluarea eficacității tardive a tratamentului pacienților cu cancer, este durata supraviețuirii, valoarea medie a căreia în subgrupul pacienților cu CBPNMC avansat este de $9,9 \pm 1,63$ luni, cu valori cuprinse între 3 și 43 luni. Comparând durata vieții pacienților în funcție de condițiile în care li s-a aplicat tratamentul chimioterapic, nu s-au constatat diferențe statistic semnificative - durata supraviețuirii la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de $9,8 \pm 1,68$ luni, comparativ cu $10,0 \pm 1,61$ luni pentru pacienții tratați în condiții de staționar (Log Rank = 0,460; gl=1, $p > 0,05$).

Eficacitatea imediată a tratamentului aplicat pacientelor cu **cancer mamar metastatic** în ambele loturi nu a relevat diferențe statistic semnificative: remisiunea completă în lotul de ambulatoriu a fost obținută în 6 ($9,5 \pm 5,13\%$) cazuri și cel de staționar - 3 ($5,8 \pm 4,37\%$) cazuri; remisiunea parțială în lotul de ambulatoriu a fost obținută la 27 ($42,9 \pm 8,87\%$) paciente, iar în lotul din staționar - la 34 ($53,4 \pm 8,71\%$) paciente. Nu se atestă diferențe statistic semnificative între loturile comparate ($p < 0,05$). În lotul ambulatoriu stabilizarea procesului a fost obținută la 17 ($26,7 \pm 7,35\%$) paciente, iar în lotul din staționar la 18 ($29,4 \pm 7,80\%$) paciente. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($p < 0,05$). În 22 ($16,8 \pm 3,60\%$) cazuri din întregul lot, tratamentul aplicat nu a fost efectiv și s-a înregistrat avansarea procesului tumoral. Nu se înregistrează diferență statistic semnificativă între loturile comparate ($p < 0,05$): lotul ambulatoriu - 13 ($20,9 \pm 6,44\%$) cazuri și lotul de staționar - 8 ($12,8 \pm 6,73\%$) cazuri.

Rata de răspuns obiectiv în lotul de ambulatoriu a fost de $52,3 \pm 6,97\%$ (33 din 63 de paciente) și în lotul din staționar - $57,2 \pm 7,46\%$ (37 din 64 paciente). Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($p > 0,05$).

Durata medie a remisiunii în întreg lotul de paciente cu cancer mamar avansat a fost de $13,7 \pm 1,20$ luni. Condițiile în care a fost aplicat tratamentul: ambulatoriu ($13,3 \pm 1,70$ luni) sau staționar ($14,3 \pm 1,61$ luni), nu au influențat durata remisiunii pacientelor ($p > 0,05$).

Timpul mediu până la progresia bolii în întreg lotul de paciente cu cancer mamar metastatic a fost de $16,5 \pm 2,04$ luni, oscilând între 3 și 67 luni. Nu sunt diferențe statistic

semnificative în funcție de condițiile de tratament între loturile comparate: ambulatoriu - $18,2 \pm 3,51$ luni și staționar - $14,8 \pm 2,01$ luni ($p > 0,05$).

Durata vieții pacienților cu cancer mamar metastatic, incluse în studiul de față, a variat între 6 și 88 luni, valoarea medie a duratei de viață în acest subgrup de pacienți a fost de $23,0 \pm 1,48$ luni. Condițiile de aplicare a tratamentului, ambulatoriu ($21,0 \pm 2,11$ luni) sau staționar ($25,4 \pm 1,97$ luni) nu au influențat durata vieții (Log-Rank=0,613, $gl=1$, $p > 0,05$).

Condițiile de aplicare a tratamentului, ambulatoriu sau staționar, nu au influențat eficacitatea tratamentului pacienților cu **cancer colorectal metastatic** ($\chi^2=0,228$; $gl=3$; $p > 0,05$): remisiunea completă fost obținută la 2 ($1,6 \pm 1,10\%$) pacienți în fiecare lot, remisia parțială a survenit în 17 ($26,6 \pm 6,14\%$) cazuri în lotul ambulator și în 15 ($23,8 \pm 6,15\%$) cazuri în lotul de staționar, stabilizarea procesului tumoral a fost înregistrată în 25 ($39,1 \pm 6,18\%$) cazuri din lotul ambulator și în 23 ($38,1 \pm 6,25\%$) cazuri din lotul de staționar. Rata de răspuns obiectiv în lotul de ambulatoriu a fost de $29,6 \pm 5,39\%$ (19 din 64 de pacienți) și în lotul din staționar - $27,5 \pm 5,18\%$ (17 din 63 pacienți). Nu se atestă diferență statistic semnificativă între loturile comparate ($p < 0,05$).

Durata remisiunilor obținute la toți pacienții cu CCRM, incluși în studiu, este cuprinsă între 2 și 16 luni, cu media de $5,9 \pm 0,31$ luni. Nu există diferență la acest capitol cu privire la condițiile de tratament - în ambele loturi durata remisiunilor obținute este egală cu 5,9 luni: în lotul de ambulator - $5,9 \pm 0,43$ luni și în lotul de staționar - $5,9 \pm 0,46$ luni (Wilcoxon=2,361; $gl=1$; $p > 0,05$).

Perioada până la progresia bolii la pacienții cu cancer colorectal metastatic, incluși în studiul de față, variază în lotul general de la 2 la 19 luni, cu media - $6,1 \pm 0,57$ luni. TPP în funcție de condițiile de tratament este practic egal și constituie în lotul ambulatoriu $6,1 \pm 0,81$ luni și în lotul de staționar - $6,0 \pm 0,84$ luni, fără a se înregistra diferență statistic semnificativă (Wilcoxon=2,361; $gl=1$; $p > 0,05$).

Durata medie de supraviețuire la pacienții cu CCRM, incluși în studiul de față, este de $14,1 \pm 0,45$ luni, valorile fiind cuprinse între 3 și 32 luni. Durata vieții în funcție de administrare a tratamentului este următoarea: ambulatoriu - $14,1 \pm 1,68$ luni și staționar - $14,0 \pm 1,96$ luni, diferență statistic semnificativă nu se atestă (Log-Rank = 1,199; $gl=1$; $p > 0,05$).

Rezultatele obținute și descrise în acest studiu sunt identice cu rezultatele altor studii descrise în literatura de specialitate, care au relevat că condițiile de aplicare a tratamentului nu influențează rata răspunsului, durata remisiunii, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire a pacienților cu cancer avansat. [118, 122, 137].

Agenții chimioterapici citotoxici reprezintă o medicație agresivă, grevată de numeroase efecte secundare. Din acest motiv, **toxicitatea tratamentului chimioterapic** a fost evaluată și comparată în funcție de condițiile de tratament pentru fiecare tip de ChT: EP, GP, programele standard de chimioterapie pe baza de antracicline, MChT cu Paclitaxel, Mayo și XELOX. Estimarea toxicității regimurilor de tratament studiate a fost efectuată conform clasificării OMS, NIH și NCI SUA [25]. Principalele reacții adverse înregistrate în timpul aplicării regimurilor de tratament studiate au fost apreciate pe baza examenului clinic și probelor paraclinice. Monitorizarea principalilor indici se efectua la fiecare serie de tratament. Principalele probe de laborator evaluate au fost: analiza biochimică, analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, ECG, examinarea radiologică și ultrasonografică în funcție de necesitate.

S-a constatat, că la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, în cadrul curei de tratament citostatic Etopozid+Cisplatin, principalele efecte toxice (hematologice și non-hematologice) înregistrate au fost următoarele: starea de greață, inapetența, leucopenia, anemia, alopecia și slăbiciunea. La marea majoritatea pacienților au fost prezente stări de greață - 240 ($95,0 \pm 1,22\%$) cazuri și slăbiciune - 221 ($87,4 \pm 2,09\%$) cazuri. Este important să menționăm, că la pacienții tratați în condiții de staționar, starea de vomă a fost mai frecventă ($p < 0,001$) decât în cazul pacienților tratați în ambulator și numai la pacienții tratați în staționar au fost înregistrate cazurile de insomnie și hipertensiune arterială ca reacții adverse la tratament ($p < 0,01$), cauzate de schimbarea condițiilor de mediu și prezența pacienților cu stări și simptome mai grave, factori care acționează psihologic deprimant.

La pacienții cu CBPNMC avansat cărora li s-a aplicat schema de tratament Gemcitabin+Cisplatin au ieșit în evidență următoarele efecte secundare: grețurile - 224 ($98,2 \pm 0,87\%$) cazuri și starea de slăbiciune - 214 ($93,9 \pm 1,59\%$) cazuri, leucopenia - 71 ($31,1 \pm 3,07\%$), anemia - 54 ($23,7 \pm 2,82\%$), voma - 47 ($20,6 \pm 2,68\%$), cefaleea - 37 ($16,2 \pm 2,44\%$), durerile - 34 ($14,9 \pm 2,36\%$), trombocitopenia - 28 ($12,3 \pm 2,17\%$) și dereglări ale funcției renale - 19 ($8,3 \pm 1,83\%$) cazuri. Diferențe statistice semnificative cu privire la manifestările toxice între loturile comparate în funcție de condițiile de tratament nu s-au 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 pronunțat prin grețuri - 307 ($94,5 \pm 1,27\%$) cazuri și stare de slăbiciune - 256 ($78,8 \pm 2,27\%$) cazuri, fără a se constata o diferență statistic semnificativă în funcție de condițiile de aplicare a tratamentului. Mai puțin pronunțate au fost următoarele semne de toxicitate: alopecie, leucopenie și inapetență, anemie,

depresie și vomă. Este important de menționat că a fost atestată diferență statistic semnificativă în toxicitatea non-hematologică a tratamentului chimioterapic manifestată prin vomă, care la pacienții tratați în condițiile de staționar a fost mai frecventă (în $11,7 \pm 2,53\%$ de cazuri comparativ cu $2,5 \pm 1,21\%$ de cazuri înregistrate la pacienții din lotul ambulatoriu, $p < 0,01$). În opinia noastră cauzele acestei diferențe sunt schimbarea condițiilor de mediu și prezența altor bolnavi cu stări și simptome mai grave, însoțite de vomă, variabile cu acțiune psihologică negativă care provoacă dereglări psiho-somatice și agravează suportabilitatea tratamentului.

La pacientele cu CMM, tratate cu Paclitaxel, cea mai pronunțată manifestare toxică a fost slăbiciunea, înregistrată în 156 ($68,1 \pm 3,08\%$) de cazuri. Alte efecte toxice (hematologice și non-hematologice) înregistrate la paciente pe parcursul tratamentului chimioterapic cu Paclitaxel au fost leucopenia, anemia, alopecia, depresia, neuropatia periferică, osalgiile, intensificarea durerii, hiperemia tegumentelor și insomnia, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p > 0,05$). Grețurile au avut o frecvență mai redusă la acest tip de tratament comparativ cu alte subgrupuri incluse în studiul nostru - 173 ($75,5 \pm 3,30\%$) cazuri. La pacientele din staționar această reacție este cea mai frecventă - 104 ($89,7 \pm 2,83\%$) cazuri în comparație cu 69 ($61,0 \pm 3,00\%$) cazuri înregistrate în lotul ambulatoriu, s-a atestat o diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$). Explicația acestei diferențe se identifică, în opinia noastră, în schimbarea condițiilor de mediu și prezența altor bolnavi cu stări și simptome mai grave, ce acționează psihologic și emoțional negativ.

La pacienții cu cancer colorectal metastatic, tratați conform schemei Mayo, s-au constatat multiple manifestări toxice, cele mai frecvente fiind starea de slăbiciune - 309 ($87,0 \pm 1,78\%$) cazuri și grețurile - 281 ($79,2 \pm 2,16\%$) cazuri. La această grupă de pacienții frecventă manifestare toxică a fost diareea - 54 ($21,3 \pm 3,56\%$) de cazuri. Este important de menționat, că, la pacienții tratați în condiții de ambulatoriu, grețurile au fost mai puțin pronunțate ($p < 0,001$), iar inapetența s-a înregistrat rar decât la pacienții din staționar ($p < 0,001$). Alte manifestări toxice înregistrate în mai puțin de 10% cazuri din lotul general, au fost leucopenia, depresia, stomatita, anemia și vomă, fără diferențe statistic semnificative între loturile comparate.

Manifestările toxice de bază ale ciclurilor de tratament cu Oxaliplatin+Xeloda utilizate în tratamentul CCRM au fost: grețuri - 235 ($90,4 \pm 1,83\%$) cazuri, slăbiciune - 223 ($85,8 \pm 2,17\%$), inapetența - 73 ($28,1 \pm 2,79\%$), neuropatia periferică - 52 ($20,0 \pm 2,48\%$), vomă - 42 ($16,2 \pm 2,28\%$) și anemia - 28 ($10,8 \pm 1,92\%$) cazuri. Analiza comparativă a efectelor secundare administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar la pacienții cu cancer metastatic colorectal tratați prin intermediul schemei XELOX a relevat, că profilul de toxicitate a fost asemănător, fără diferențe statistic semnificative.

În mod tradițional, rezultatele tratamentului chimioterapic sunt evaluate pe baza unor criterii biomedicale, printre cele mai importante considerându-se răspunsul la tratament, perioada de supraviețuire și toxicitatea. Aceste criterii devin și mai importante atunci când sunt abordate din perspectiva *calității vieții pacientului*, în mod special când în discuție sunt introduse obiectivele paliative ale tratamentului, ba mai mult, pentru unele neoplazii, ameliorarea calității vieții este cel mai relevant indicator al supraviețuirii [58, 164, 165].

În procesele oncologice avansate, tratamentele aplicate permit prelungirea duratei de viață a pacienților și aceste cazuri revendică o abordare din perspectiva dualismului cantitativ-calitativ. Majoritatea aspectelor bolii pot fi cuantificate din perspectiva statistică, mai puțin variabile precum “confortul”, “senzația de fericire”, “utilitate socială”, etc. Prin calitatea vieții - se înțelege totalitatea percepțiilor indivizilor asupra situațiilor lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc și în dependență de propriile necesități, standarde și aspirații [18, 21, 201]. Astfel, prin calitatea vieții în medicină se înțelege bunăstarea fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a-și îndeplini sarcinile obișnuite, în existența lor cotidiană [80, 97]. O definiție utilitaristă este propusă de Revicki și colaboratorii, în conceptul cărora calitatea vieții reflectă preferințele pentru anumite stări ale sănătății ce permit ameliorări ale morbidității și mortalității și care se exprimă printr-un singur indice ponderat - ani de viață standardizați, în funcție de calitatea vieții [178]. Din această perspectivă am realizat în lucrarea noastră analiza calității vieții pacienților cu cancer avansat, tratați în diferite condiții, prin abordarea din două perspective:

1. Durata de viață, care include consecințele tratamentului pe termen scurt și mediu, controlul simptomelor și menținerea stabilității psihice, bunăstarea fizică și emoțională;
2. Spațiul social - abordarea polivalentă care reglementează raporturile pacientului cu lumea înconjurătoare.

Studiile efectuate asupra calității vieții sunt deosebit de utile pentru practica medicală, în evaluarea efectelor fizice, psihice și sociale ale bolilor și tratamentelor medicale asupra vieții de zi cu zi a oamenilor, în evaluarea efectelor tratamentelor sau bolii, din punctul de vedere al pacientului, precum și în determinarea nevoilor pacientului de suport psihic, fizic și social pe durata îmbolnăvirii [58, 146]. Utilizarea instrumentelor pentru evaluarea calității vieții pacienților ajută personalul medical să aleagă între diferite tratamente alternative, să informeze pacienții asupra efectelor posibile ale diferitelor proceduri medicale, să monitorizeze progresul tratamentelor aplicate, din punctul de vedere al pacientului și, în fine, permite personalului medical să proiecteze pachete de îngrijiri medicale eficiente clinic și eficiente economic [102, 112, 114, 163, 169, 171].

Pentru a determina factorii care influențează calitatea vieții pacienților, am procedat la analiza comparativă a stărilor somatice și psihologice ale pacienților cu tumori maligne metastatice supuși tratamentului chimioterapeutic în condiții de ambulatoriu și în staționar. Analiza noastră a ținut cont de factori precum starea funcțională, fizică, incluziunea socială, atitudinea față de activitatea profesională, autopercepția pacientului cu privire la capacitatea de muncă și viața cotidiană. Eșantionul studului a inclus 150 de pacienți diagnosticați cu cancer avansat al colonului, glandei mamare și bronho-pulmonar non-microcelular, care s-au tratat în cadrul Institutului Oncologic în perioada 2007-2014, dintre care 75 de pacienți în staționar și 75 în condiții de ambulator. Ambele grupuri de pacienți au fost selectate proporțional după categorii de vârstă, sex, educație, localizarea procesului oncologic. Deasemenea s-a efectuat corelarea din punct de vedere al gradului de extindere a procesului și a schemelor de tratament chimioterapic aplicate. În perioada studiului starea somatică a pacienților examinați a fost satisfăcătoare sau de gravitate medie (ECOG 0-2). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 25 și 76 de ani cu media $55,2 \pm 0,77$ ani. Gradul de educație a majorității pacienților a fost de nivel mediu. Pacienții au fost supuși tratamentului specific conform localizărilor procesului malign, stadiului bolii, vârstei, bazate pe standardele de terapie actuale.

Instrumentele utilizate pentru colectarea datelor în studiul nostru au fost chestionarul CV Rotterdam Symptom Checklist pentru evaluarea calității vieții pacienților oncologici și interviul [116]. Răspunsurile obținute prin metoda chestionarului nu necesită interpretări complexe, deoarece oferă imaginea clară a variabilelor analizate. Timpii de completare a chestionarului, gradul de răspuns și cooperare a pacienților au fost satisfăcători.

Un aspect interesant pentru percepția corectă a calității vieții este dat de faptul, că simptome identice pot avea impact variabil la oameni diferiți, persoanele pot avea așteptări diferite și să nu cuantifice identic calitatea vieții în cadrul unor interogări succesive derulate chiar în condiții similare [47, 69]. Pentru obiectivitatea datelor am respectat un set de condiții care țin de alegerea perioadei de timp și a locației pentru completarea anchetei, asigurând, totodată, un grad sporit de confort al respondenților.

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 suferință. Compartimentul II includea întrebări cu privire la starea psihologică și situația socială. Respondentul putea să-și exprime părerea personală bifând unul din cele 4 grade de semnificații (variante de răspuns) din cuprinsul anchetei. Răspunsurile pacienților se refereau și la percepția gradului de utilitate socială, capacitatea de a îndeplini rolurile în familie, capacitatea de muncă și viața (Anexa 1).

Indiscutabil, în cadrul oricărei anchete există riscul unor răspunsuri neobiective legat de gradul de sinceritate al respondentului, iar în cazul nostru, fiind vorba de pacienți oncologici, răspunsurile cărora vizează sănătatea psihologică și diverse aspecte legate de intimitate, riscul unor răspunsuri neobiective și chiar a non-răspunsurilor este unul mare. În acest sens am luat un șir de măsuri pentru creșterea gradului de obiectivitate a răspunsurilor.

În primul rând, chestionarul a respectat anonimatul respondentului, ceea ce a permis examinarea părerilor personale a pacientului în colaborare cu datele generale.

În rândul doi, instrucțiunile de completare au fost concepute de așa manieră, încât să crească gradul de sinceritate a respondentului. Astfel, am subliniat în mod special, că la întrebările chestionarului nu există răspunsuri corecte și incorecte, fapt care, în opinia noastră, a condus la creșterea obiectivității răspunsurilor obținute.

În rândul trei, în discuția preliminară, am subliniat importanța și valoarea părerilor personale pentru acuratețea cercetării științifice.

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

Pe lângă aspectul de mai sus, pacientul avea posibilitatea să-și exprime angoasele, fapt care reducea tensiunea emotivă și a condus la ameliorarea stării psihologice și chiar fizice. Dorim să evidențiem în mod special și să indicăm asupra necesității instituționalizării asistenței psihologice profesionale acordate pacienților oncologici. Asistența și suportul psihologic acordate pacienților oncologici trebuie incluse în toate etapele procesului de tratament. Asistența psihologică specializată va permite creșterea calității vieții pacientului, asigurarea stabilității psihice, factori, care în ultima instanță, vor conduce la creșterea calității vieții, confortului și a echilibrului psihologic al pacienților, factori importanți pentru succesul tratamentului specializat aplicat și, implicit, la reducerea riscurilor progresării bolii [58, 106, 139, 164, 165].

Trebuie să remarcăm valoarea materialului colectat, în special în partea ce ține de analiza spontaneității răspunsurilor și reacțiilor emotive față de cercetarea în sine, indicatori pentru statutul psihologic al pacienților.

În urma prelucrării statistice a datelor obținute, colaborate cu interviul și observația comportamentului pacienților, am trasat următoarele concluzii.

În ambele grupuri de pacienți am identificat prezența simptomelor suferinței fizice și psihice. Datele colectate confirmă existența problemelor cu caracter social: diminuarea activismului social, limitările în ceea ce privește capacitatea de muncă și îndeplinirea rolurilor în familie, fapt care confirmă imposibilitatea satisfacerii unor nevoi atât de ordin fizic, cât și psihologic, adică o diminuare a calității vieții pacienților. În grupul de pacienți tratați în condiții de staționar, frecvența și gradul de manifestare a indicatorilor analizați, este mai ridicat. S-a observat și o diferență semnificativă în ceea ce privește simptomatologia clinică. La pacienții tratați în staționar stările de greață și vomă, lipsa poftei de mâncare, durerile musculare - sunt mai pronunțate, iar starea emotivă a acestei categorii de pacienți se caracterizează prin neliniște, încordare, disperare și depresie.

Indiscutabil, simptomele observate la ambele grupuri de pacienți, sunt determinate, pe lângă suferința psiho-afectivă care însoțește diagnosticul de cancer, de simptomele în relație cu boala, cum ar fi: durerea, fatigabilitatea, dispneea, scăderea ponderală, confuzia mentală etc., dar, în mare măsură, și de efectele secundare ale tratamentului specific aplicat (grețuri, vome, imunosupresie, tulburări hematologice, stomizarea la bolnavii cu cancer colic ocluziv, mastectomia la pacientele cu cancer mamar), indiferent că e vorba de simptomele ce țin de suferința fizică sau cea psihică. Însă, în condiții identice de observare, există o variabilă care determină gradul de manifestare a indicatorilor clinici și aceasta variabilă ține de starea psiho-emoțională a pacientului. Chiar dacă în ultimul timp s-au schimbat atât directivele sociale referitor la posibilitățile tratamentului, cât și tactica medicilor, majoritatea cărora comunică direct și clar diagnosticul și explică posibilitățile și riscurile tratamentului, totuși, cancerul rămâne una din cele mai severe cauze de stres pentru pacient care se postează în fața unui pericol vital și este cuprins de frică și disperare [81, 128, 130, 160].

Când bolnavul este plasat în fața inevitabilității tratamentului chimioterapic, el trăiește un alt val de emoții și îngrijorări. În concepția multor oameni, tratamentul chimioterapic este o formă grea de tratament, însoțită de deteriorarea stării fizice generale, cu modificări estetice și schimbări de atitudini față de propriul corp și respectul de sine [43, 194], întreruperea planurilor de viață, schimbări în rolurile sociale și în stilul de viață, preocupări legale și financiare, dar, în primul rând, este o confirmare a faptului că boala evoluează, se extinde. În consecință, toți acești factori conduc la creșterea nivelului de îngrijorare, neliniște, tensiune emotivă și o intensitate ridicată a tuturor emoțiilor negative. În aceste cazuri de intensificare a întregii palete de emoții negative, atât medicul, cât și pacientul, deseori ajung la concluzia necesității aplicării chimioterapiei în condiții de staționar. În unele clinici se practică „internarea cu scop educativ” a pacienților înainte de începerea cursului de chimioterapie și în aceste cazuri, un rol important în

pregătirea și informarea pacientului îl joacă corpul paramedical și asistentele specializate în chimioterapie [133, 155].

Adaptarea la o nouă situație existențială cu care se confruntă pacientul oncologic este, însă, un proces lent, deosebit de dificil și, în mod special, subiectiv, diferit de la individ la individ. Fiecare persoană este rezultatul unui cumul de factori, începând cu bagajul genetic, zestrea culturală (valori universale, mituri, tradiții, obiceiuri) educația din familie și societatea frecventată, până la experiențele personale și la modul în care acestea au fost integrate [16].

Emoțiile nu reprezintă doar sentimente și experiențe, ci sunt și răspunsuri fiziologice, fapt demonstrat în studiul de față prin depistarea diferențelor statistice semnificative în apariția simptomelor de inapetență, grețuri, vome, insomnie, creșterea tensiunii arteriale la pacienții tratați în condiții de staționar.

Care mecanisme neurofiziologice se activează și prin ce se manifestă?

În scopul supraviețuirii fizice, omul are tendința să fugă din locul în care există sau persistă pericolul. În acest sens, și mușchii și organele interne funcționează într-un regim de mobilizare maximă, deoarece conlucrează la soluționarea unei situații existențiale - salvarea de la un pericol vital. Responsabil de buna funcționare a organelor interne este sistemul nervos vegetativ și, e cunoscut faptul, că stresul prelungit conduce la disfuncționalități ale acestui sistem. Majoritatea situațiilor de stres sunt interiorizate de către individ prin inhibarea componentelor musculare și vegetative ale emoțiilor, iar inhibarea acestor componente se reflectă în suferința fizică, corporală. În cazul activării sistemului nervos vegetativ simpatic, vom observa o creștere de adrenalină, aritmie, creșterea tensiunii arteriale, constipație, senzația de gura uscată. În cazul activizării părții parasimpatice, vom depista senzațiile de greață, vomă, diaree, senzațiile de sufocare, tulburările sfincteriene și sexuale etc. Disfuncționalitățile sistemului nervos vegetativ au un caracter mixt.

Stresul, însă, nu însemnează numai psihologie și sistem vegetativ, stresul mai însemnează și o stare a sistemului muscular, mai bine spus, o stare de tensiune a sistemului muscular, care nu poate fi degajată și conduce la spasme musculare, cârcei, ticuri, dureri de cap, amețeli etc. Mușchii tensionați, încordați pun presiune pe terminațiile nervoase, generând senzațiile de amorțeală, înțepături etc. [128].

Astfel, starea de stres, emoțiile negative conduc printre altele și la manifestări pronunțate de suferință somatică. În ceea ce privește bunăstarea fizică, mulți cercetători au raportat că stările fizice și funcționale au fost predictorii cruciali ale CV la pacienții cărora li se administrează chimioterapia [129]. În cazul nostru, deoarece frecvența și gradul de manifestare a disfuncționalităților psihologice a fost mai mare la pacienții internați în staționar, prin urmare

mai pronunțate au fost și disfuncționalitățile vegetative la această categorie de bolnavi. Așa dar, lipsa de energie și putere, inapetența, greața, vomela, stările de amețală, durerile lombare și musculare, durerile gastrice și pirozitatea, constipațiile, dificultățile legate de somn, interesul și pofta pentru viața sexuală scăzută au fost prezente mai frecvent la pacienții tratați în condiții de staționar.

Aflându-se printre alți bolnavi cu un pronunțat disconfort somatic (din cauza efectelor secundare ale tratamentului sau din varii motive), pacientul trece printr-o stare suplimentară de frică, anxietate, tensionare – factori, care revendică răspunsuri la întrebări care țin de gradul de toleranță la tratament și chiar de finalizarea cursului de tratament prescris. Această frică influențează pe canalele vegetative și provoacă creșterea nivelului de manifestare a simptomelor de suferință somatică, care la rândul ei provoacă o deteriorare a stării emoționale, psihologice a pacientului. Bolnavul ajunge într-un cerc vicios din care nu poate ieși decât cu suportul și asistența profesională corespunzătoare.

Ulterior, stările de tensiune și anxietate se intensifică, apar stări depresive și dereglările de somn, dispare pofta de mâncare, interesul față de viața sexuală, pacientul devine irascibil și inactiv social, incapabil de un efort concentrat, este disperat și depresiv [147].

Pacientul transferă responsabilitatea pentru succesul tratamentului și chiar a viitorului său asupra medicului, astfel încât această neputință autoindusă blochează orice comandament de sănătate. În aceste situații încetează să funcționeze mecanismele de protecție psihologică și adaptare a personalității, iar unii pacienți “se complac în boală”, fapt care în ultima instanță conduce la degradarea socială a persoanei.

În cadrul grupului de pacienți care s-au tratat în condiții de ambulator, frecvența și gradul de manifestare a disfuncționalităților emotive, au fost mai reduse, prin urmare și componența răspunsurilor fiziologice a fost mai puțin intensă. Confortul somatic la acest grup de pacienți a fost mai ridicat, ei obosind mai puțin și, prin urmare, erau mai activi. Reacțiile emotive adecvate situației, lipsa stărilor pronunțate de anxietate și frică, a permis pacienților să infrunte realitatea fără a cădea în extreme. Pacientul devine conștient de importanța efortului și a rolului său, de faptul că deciziile și responsabilitățile în lupta cu boală îi aparțin, de faptul că problemele se rezolvă, obstacolele se depășesc, iar această nouă conștiință de sine conduce la apariția sentimentelor de stabilitate și suport psihologic, de încredere în propriile forțe [191].

Astfel, se normalizează procesele de funcționare a mecanismelor de adaptare și se cristalizează sistemul de protecție psihologică. Nu în ultimul rând, senzația de protecție psihologică oferită de confortul casnic, suportul moral al membrilor familiei, atmosfera cotidiană

obișnuită, au importanța și rolul său în ceea ce ține de procesele de corecție a statutului psihologic și adaptarea la noile realități și condiții sociale ale pacientului.

Reacțiile emotive ale respondenților tratați în ambulator au fost mai adecvate, această categorie de pacienți fiind mai comunicativă, mai interesată de rezultatele anchetei și mai decisă în a se trata, conștientizând, că succesul tratamentului în mare măsură depinde de ei și de starea lor de stabilitate psihologică.

În schimb, respondenții tratați în staționar, oboseau mai repede și erau mai puțin activi în cadrul anchetei. Cercetarea în sine nu le trezea curiozitatea, pacienții se concentrau mai greu asupra răspunsurilor, fiind preocupați de propriile gânduri sumbre - majoritatea dintre respondenți comunicând, că au nevoie de suport psihologic pentru a traversa etapa dată din viață.

Astfel, studiul efectuat ne permite să concluzionăm, că grupurile comparate de pacienți se deosebesc atât din punct de vedere al frecvenței și gradului de manifestare al suferinței somatice și psihologice, cât și al spectrului de probleme cu caracter social, factori cu o influență semnificativă asupra calității vieții pacienților.

În condiții similare de analiză, factorul semnificativ, care determină gradul de activitate socială și confort somatic, este starea psihologică a pacientului, caracterul și gradul de manifestare al disfuncționalităților emotive prezente la momentul începerii tratamentului chimioterapic.

Absența unor manifestări clare a disfuncționalităților psihologice, un răspuns vegetativ adecvat din punct de vedere emotiv la provocările bolii nu conduc la tulburări, exclud fenomenul de degradare socială și permit aplicarea tratamentului chimioterapic în condiții de ambulator. Și, viceversa, experiențele psihologice asistate de emoții negative, conduc la reacții corporale expresive, care implică aplicarea tratamentului chimioterapic în condiții de staționar. Aici, în staționar, sunt factori inerenți (existența unor bolnavi în stare gravă, disconfortul personal) care împiedică elaborarea mecanismelor de adaptare și contribuie la fenomenul de degradare socială. Din acest considerent, simplă ignorare a problemelor emotive ale pacientului conduce la deteriorarea stării lui somatice, pune sub semnul întrebării echilibrul sufletească și reîncadrarea socială, având o influență negativă asupra calității vieții pacientului. Mai mult chiar, stresul suportat reprezintă un factor adjuvant în apariția imunodeficienței secundare cu influențe negative asupra bolii prin reducerea eficienței tratamentului și progresarea ulterioară [58, 139, 164, 165].

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, lucrător social, preot etc. Mai mult, suportul psihologic trebuie extins și la nivelul familiei și ale rudelor pacientului. Acest fapt va permite pacientului să se adapteze mai ușor și mai eficient la noile condiții, să-și elaboreze un sistem adecvat de protecție psihologică, va diminua senzația de oboseală cronică și va conduce la creșterea eficienței tratamentului aplicat și minimalizarea efectelor secundare ale tratamentului specific cu o influență semnificativă asupra calității vieții pacienților.

Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieții și anume, nivelul de anxietate și depresie, menținerea rolurilor sociale și a relațiilor de familie, disconfortul și percepțiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătățirea indicatorilor calității vieții în cazul tratamentului de ambulatoriu.

Profesorul Jason Hoffman din Boston în lucrarea sa dedicată tratamentului chimioterapic ambulator a menționat că ”aplicarea tratamentului medicamentos în condiții de ambulatoriu permite administrarea citostaticelor în condiții de siguranță și asigură confortul terapiei prin menținerea condițiilor și a modului de viață obișnuit a pacientului, fapt care conduce la îmbunătățirea stării psihologice și fizice a bolnavului și ameliorarea calității vieții pacienților oncologici” [127]. Montazeri și colaborarii au demonstrat, că pentru pacienții cu cancer pulmonar, perioada în care bolnavii se află în sânul familiei și modul obișnuit de a-si petrece timpul liber sunt la fel de importante ca și sănătatea fizică [164].

În același timp, în cazul tratamentului în condiții de staționar, datorită asistenței medicale permanente, s-a observat un grad sporit de confort psihologic în cazurile de toxicitate imediată ridicată, în deosebi la pacienții cu probleme familiare și sociale.

Gradul de satisfacție a pacientului, se consideră un criteriu distinct în estimarea rezultatului final și, implicit, al calității actului medical, deoarece, percepția pacientului față de serviciul acordat este o variabilă distinctă, deși nu întotdeauna în legătură cu standardele practicate de clinicieni. Satisfacția pacienților tratați în regim ambulatoriu în condițiile Staționarului de zi este conformată printr-un scor total mai mare obținut în cadrul evaluării calității vieții pacienților cu tumori maligne, conform chestionarului privind calitatea vieții în oncologie aplicat în cadrul lucrării de față, Rotterdam Symptom Checklist.

Un grup de cercetători, în frunte cu X. Joo E-H, Rha S-Y, Ahn JB, Kang H-Y, pornind de la studiul cancerului colorectal, au concluzionat, că pacienții care urmează chimioterapia de ambulatoriu (de ex., FOLFOX regim) au un grad mai înalt de satisfacție cu privire la tratament comparativ cu cei tratați într-un staționar. Altfel spus, gradul de satisfacție a pacienților este mai mare în cazurile aplicării tratamentului în condiții de ambulator [131].

Tratamentul chimioterapic în condiții de ambulatoriu, pe lângă ameliorarea calității vieții prin evitarea spitalizării și a problemelor de ordin psihosocial, asigură și **impactul economic** prin reducerea costurilor aferente spitalizării.

Din punct de vedere al eficienței economice (randamentului) reducerea costului per caz tratat reprezintă una din prioritățile oricărei instituții sanitare, cu condiția să nu afecteze starea de sănătate a pacienților. Reducerea costului total per caz tratat este în relație directă cu durata de spitalizare. După cum am constatat în cadrul evaluării economice efectuate, valoarea medie a duratei de spitalizare în condiții de ambulatoriu este de 3,1 ori mai mică decât în condiții de staționar. Iar o valoare redusă a duratei medii de spitalizare, înseamnă o rotație mai mare a paturilor care, la rândul său, conduce la creșterea gradului de accesibilitate a pacienților la serviciile de chimioterapie și este un indicator, care concură la creșterea calității serviciilor medicale prestate în condiții de ambulator.

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 secției Chimioterapie comparativ cu Staționarul de zi (916,8 lei - secția Chimioterapie versus 85,0 lei - în Staționarul de zi).

Prin evaluarea mediei anuale a costurilor pat/zi, care este egală cu 135,4 lei în cazul secției de Chimioterapie și 39,4 lei în cazul Staționarului de zi, am dedus raportul dintre costurile medii anuale și am relevat faptul, că, costurile (pat/zi) medii anuale sunt de 3,4 ori mai mici în cazul Staționarului de zi. Din perspectiva unei analize cost-beneficiu care operează cu raportul dintre efecte (rezultate, beneficii) și eforturi (cheltuieli), eficiența economică în cadrul Staționarului de zi, în aceleași condiții de eficacitate ca și în secția Chimioterapie, s-a realizat cu cheltuieli de 3,4 ori mai reduse. Beneficiile directe obținute astfel sunt mijloacele financiare economisite în asistența medicală acordată, iar beneficiile indirecte sunt cuantificate prin reducerea timpului de absență de la lucru al pacientului, mijloacele financiare și de timp util economisite de familia pacientului.

Din perspectiva modelărilor sistemice care aduc în dezbatere raporturile între descentralizare și deconcertare, am încercat în evaluarea noastră, utilizând metoda regresiei liniare, o prognoză a evoluției costurilor unei zile de spitalizare în secția Chimioterapie și Staționarul de zi pentru perioada 2015-2019. Astfel am ajuns la un cost estimativ al unei zile de spitalizare de 208,9 lei în anul 2019 în secția Chimioterapie și un cost de 63,9 lei în Staționarul de zi. Dacă costurile din secția Chimioterapie la începutul perioadei de studiu, în anul 2010, depășeau de 2,9 ori costurile din Staționarul de zi, în anul 2019 această diferență se estimează a fi de 3,4 ori mai mare și poate crește în progresie geometrică.

Încă în 1988 un grup de cercetători în frunte cu profesorul Mor V., publică rezultatele unui studiu cantitativ, efectuat pe un esanșion de 442 de pacienți cu cancere de diferite localizări. Durata studiului a fost de 60 de zile. Scopul cercetării a fost evaluarea rezultatelor medicale, psihosociale și financiare ale tratamentului chimioterapic efectuat în condiții de ambulator, ca o alternativă la tratamentul efectuat în staționar. Criteriile de eligibilitate a studiului au fost: administrarea perfuziilor cu o durată de la 4 până la 8 ore, pacienți cu statut cardiovascular stabil, care nu necesitau asistență medicală permanentă, având un status de performanță ridicat. Studiul nu a identificat diferențe statistice semnificative ($p < 0,05$) a rezultatelor medicale (eficacitatea și toxicitatea tratamentului chimioterapic) sau psihosociale între loturile comparate din staționar și ambulator. Diferența majoră a fost identificată în costurile tratamentului - care în cazul chimioterapiei de ambulatoriu au fost de trei ori mai reduse decât în cazul aceluiași tratament aplicat în condiții de staționar ($p < 0,001$). Concluziile studiului pot fi rezumate astfel: din punct de vedere medical și psihosocial rezultatele obținute în staționar sunt identice cu cele din ambulatoriu. Din punct de vedere economic, este mai rentabilă aplicarea tratamentului în ambulatoriu, recomandarea studiului fiind de declinare a unor competente cât mai largi către ambulatoriu [165]. Alte studii recent efectuate confirmă impactul economic tratamentului chimioterapic efectuat în condiții de ambulator [131, 136].

Evoluția prețurilor la utilități și servicii supuse inflației, vor contribui la creșterea costurilor fixe care au o pondere mare în costul total, în special în cazul secției de Chimioterapie. Cota acestor cheltuieli se reduce în cazul Staționarului de zi pe măsura creșterii numărului de pacienți. Creșterea fluxului de pacienți este determinată direct, atât de incidența ridicată a bolilor oncologice, cât și de nivelul înalt al calității serviciilor medicale specializate acordate în Staționarul de zi. Prin urmare, creșterea calității serviciilor de chimioterapie în Staționarul de zi, reduce ponderea costurilor fixe în structura costurilor cazurilor tratate, dacă acceptăm definiția calității serviciilor medicale propusă de Cara Henson și Lusien Gilson (1997), care stipulează că: „Serviciul de o calitate înaltă în sfera ocrotirii sănătății este acela care reprezintă îngrijirea efectivă ce răspunde cerințelor tuturor, aflându-se la baza echității, umanității și eficienței” [14].

Analiza calitate - cost revendică o abordare a raporturilor calitate - eficiență. Eficiența reprezintă rezultanta interacțiunii dintre resursele alocate și beneficiile scontate. Din această perspectivă, în analiza noastră, pornind de la un dat, că din perspectiva eficacității clinice nu există diferențe semnificative între tratamentele chimioterapice aplicate în spital și în ambulatoriu, am procedat la comparația costurilor medii anuale pentru a releva faptul, că

diferența între costurile realizate reprezintă eficiența utilizării resurselor, care eficiența este mai mare în cazul Staționarului de zi.

Sănătatea este un domeniu mare consumator de resurse. Toate sistemele de sănătate sunt marcate de creșterea accentuată a costurilor, creștere, care nu este urmată în același tempou de eficacitate sau de o îmbunătățire a rezultatelor. Dar sănătatea este, în același timp, și un domeniu profitabil pe termen lung, deoarece efectele deciziilor medicale nu apar imediat.

Organizațiile din sănătate sau subdiviziunile medicale, care, în cazul nostru, deși se caracterizează printr-o mare varietate în ceea ce privește structura, efectivul de personal, modul de desfășurare a proceselor și intensitatea acestora, prezintă o trăsătură comună: oferă servicii care răspund unor nevoi umane multidimensionale. Prestarea acestor servicii comportă dimensiuni etice și morale, iar beneficiile sunt greu de măsurat în unități monetare.

Din punct de vedere al politicilor de sănătate, a eficienței economice și a calității actului medical, creșterea rolului Staționarul de zi reprezintă o soluție pentru modernizarea și dezvoltarea sistemul oncologic în noile realități socio-economice.

4. Concluzii la capitolul 4

Din perspectiva calității vieții, eficacității și eficienței tratamentului chimioterapic în cazul pacienților cu cancer avansat, recomandăm administrarea medicației în condiții de ambulatoriu. În cadrul grupului de pacienți care s-au tratat în condiții de ambulator, frecvența și gradul de manifestare a disfuncționalităților emotive, au fost mai reduse, prin urmare și componenta răspunsurilor fiziologice a fost mai puțin intensă. Confortul somatic la acest grup de pacienți a fost mai ridicat. Reacțiile emotive adecvate situației, lipsa stărilor pronunțate de anxietate și frică, a permis pacienților să infrunte realitatea fără a cădea în extreme.

Pacientul ambulator devine conștient de importanța efortului și a rolului său, de faptul că deciziile și responsabilitățile în lupta cu boală îi aparțin, de faptul că problemele se rezolvă, obstacolele se depășesc, iar această nouă conștiință de sine conduce la apariția sentimentelor de stabilitate și suport psihologic, de încredere în propriile forțe. Astfel, se normalizează procesele de funcționare a mecanismelor de adaptare și se cristalizează sistemul de protecție psihologică. Nu în ultimul rând, senzația de protecție psihologică oferită de confortul casnic, suportul moral al membrilor familiei, atmosfera cotidiană obișnuită, au importanța și rolul său în ceea ce ține de procesele de corecție a statutului psihologic și adaptarea la noile realități și condiții sociale ale pacientului.

Reacțiile emotive ale respondenților tratați în ambulator au fost mai adecvate, această categorie de pacienți fiind mai comunicativă, mai interesată de rezultatele anchetei și mai decisă în a se trata, conștientizând, că succesul tratamentului în mare măsură depinde de ei și de starea lor de stabilitate psihologică.

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, lucrător social, preot etc. Mai mult, suportul psihologic trebuie extins și la nivelul familiei și ale rudelor pacientului.

Tratamentul chimioterapic în condiții de ambulatoriu, pe lângă ameliorarea calității vieții prin evitarea spitalizării și a problemelor de ordin psihosocial, are și un impact economic benefic care se manifestă prin reducerea costurilor aferente spitalizării.

Sănătatea este un domeniu mare consumator de resurse. Toate sistemele de sănătate sunt marcate de creșterea accentuată a costurilor, creștere, care nu este urmată în același tempou de eficacitate sau de o îmbunătățire a rezultatelor. Dar sănătatea este, în același timp, și un domeniu profitabil pe termen lung, deoarece efectele deciziilor medicale nu apar imediat.

Organizațiile din sănătate sau subdiviziunile medicale, care, în cazul nostru, deși se caracterizează printr-o mare varietate în ceea ce privește structura, efectivul de personal, modul de desfășurare a proceselor și intensitatea acestora, prezintă o trăsătură comună: oferă servicii care răspund unor nevoi umane multidimensionale. Prestarea acestor servicii comportă dimensiuni etice și morale, iar beneficiile sunt greu de măsurat în unități monetare.

Din punct de vedere al politicilor de sănătate, a eficienței economice și a calității actului medical, creșterea rolului Staționarul de zi reprezintă o soluție pentru modernizarea și dezvoltarea sistemul oncologic în noile realități socio-economice.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Eficiența schemelor de chimioterapie: Cisplatin + Etopozid și Cisplatin + Gemcitabin aplicate pacienților cu forme avansate de cancer bronho-pulmonar non-microcelular, administrate în condiții de ambulatoriu și staționar, a fost echivalentă: pacienții tratați în condiții de ambulatoriu au prezentat rate de răspuns ($36,2 \pm 5,79\%$ versus $28,6 \pm 5,69\%$), durate ale remisiunii ($6,4 \pm 0,45$ vs $6,0 \pm 0,51$ luni), perioade de timp fără progresie ($6,6 \pm 0,65$ vs $7,1 \pm 1,05$ luni) și rate de supraviețuire ($9,8 \pm 1,68$ vs $10,0 \pm 1,61$ luni) similare cu cele ale pacienților cărora li s-a administrat tratamentul în condiții de staționar [36, 37, 38, 40].

2. Eficiența utilizării combinate de citostatice bazate pe antracicline și taxane, aplicate pacientelor cu cancer mamar metastatic, nu a relevat diferențe statistice semnificative în dependență de condițiile aplicării tratamentului: rata de răspuns constituind $52,3 \pm 6,97\%$ vs $57,2 \pm 7,46\%$, durata remisiunii fiind de $13,3 \pm 1,70$ vs $14,3 \pm 1,61$ luni, timpul până la progresia bolii - $18,2 \pm 3,51$ vs $14,8 \pm 2,01$ luni, iar durata vieții de $21,0 \pm 2,11$ vs $25,4 \pm 1,97$ luni, respectiv, pentru pacienții tratați în condiții de ambulator și staționar [36].

3. Eficiența schemelor de tratament medicamentos specific Mayo și XELOX la pacienți cu cancer colorectal avansat nu a relevat diferențe statistice semnificative în dependență de condițiile efectuării tratamentului: rata de răspuns constituind $29,6 \pm 5,39\%$ vs $27,5 \pm 5,18\%$, durate ale remisiunii egale cu 5,9 luni, perioade de timp fără progresie $6,1 \pm 0,81$ vs $6,0 \pm 0,84$ luni și rate de supraviețuire $14,1 \pm 1,68$ vs $14,0 \pm 1,96$ luni, respectiv, pentru pacienții tratați în condiții de ambulator și staționar [36].

4. Reacțiile toxice ale chimioterapiei au fost evaluate și comparate în funcție de condițiile de tratament pentru fiecare tip de ChT (Cisplatin cu Etopozid, Cisplatin cu Gemcitabin, combinațiile de citostatice cu antracicline, Paclitaxel, Mayo și XELOX). Toxicitatea schemelor de tratament a fost acceptabilă și profilul de toxicitate în ambele loturi comparate, de ambulatoriu și staționar, a fost asemănător [36, 37, 38, 40].

Rezultatele obținute și descrise în studiu nostru sunt identice cu rezultatele altor studii descrise în literatura de specialitate, care au relevat că condițiile de aplicare a tratamentului - staționar sau ambulatoriu nu influențează rezultatele medicale (eficacitatea și toxicitatea) tratamentului chimioterapic a pacienților cu cancer [118, 122, 137, 165].

5. Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieții și anume, nivelul de anxietate și depresie, simptome, menținerea rolurilor sociale și a relațiilor de familie,

autopercepția calității vieții și percepțiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătățirea indicatorilor calității vieții 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 staționar [39, 40, 41].

Profesorul Jason Hoffman din Boston în lucrarea sa dedicată tratamentului chimioterapic ambulator a menționat că ”aplicarea tratamentului medicamentos în condiții de ambulatoriu permite administrarea citostaticelor în condiții de siguranță și oferă confortul terapiei prin menținerea condițiilor și a modului de viață obișnuit a pacientului, fapt care conduce la îmbunătățirea stării psihologice și fizice a bolnavului și ameliorarea calității vieții pacienților oncologici” [126, 127, 131, 164].

6. Din perspectiva eficienței economice a tratamentului, s-a demonstrat posibilitatea atingerii aceleiași eficacități clinice cu o reducere substanțială a cheltuielilor în cazul tratamentului administrat în Staționarul de zi în comparație cu secțiile de chimioterapie. Valoarea medie a costului unui caz tratat a fost de 10,8 ori mai mic în Staționarul de zi și costurile medii anuale pat/zi au fost de 3,4 ori mai mici în cazul tratamentului ambulator [36, 37, 38, 40].

Studiul clinic randomizat profesorului Mor V. a demonstrat că diferența majoră a fost identificată în costurile tratamentului - care în cazul chimioterapiei de ambulatoriu au fost de trei ori mai reduse decât în cazul aceluiși tratament aplicat în condiții de staționar ($p < 0,001$). Din punct de vedere economic, este mai rentabilă aplicarea tratamentului în ambulatoriu, recomandarea studiului fiind de declinare a unor competente cât mai largi către ambulatoriu [165]. Alte studii recent efectuate confirmă impactul economic tratamentului chimioterapic efectuat în condiții de ambulator [131, 136, 191].

7. Demonstrată aplicabilitatea eficientă în condiții de ambulatoriu a schemelor de chimioterapie administrate în condiții de staționar cu indicatori identici la capitelele profil de toxicitate și eficacitate clinică și valori superioare a indicatorilor calității vieții și eficiența economică.

Pentru prima dată în R.Moldova a fost efectuat un studiu complex de analiză a particularităților tratamentului chimioterapic în condițiile Staționarului de zi al CCD IMSP IO. În cadrul cercetării de față a fost efectuat un studiu clinic amplu, controlat, neexperimental, descriptiv și analitic al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer avansat, tratați în condiții de ambulatoriu și în condiții de staționar. Din punct de vedere a cercetării științifice lucrarea noastră se revendică din domeniul cercetării aplicative, cu accent în chimioterapia de ambulatoriu și se dorește a fi o extensie a cercetării fundamentale în chimioterapiei ca disciplină a științelor medicale. Din perspectiva teoretică, lucrarea de față

prezintă un grad sporit de interes pentru elaborarea politicilor de sănătate care promovează descentralizarea sistemului sanitar, iar din perspectiva aplicabilității teoretico-practice pentru cadrele medicale în general, specialiștii din domeniul oncologiei în special, managerii centrelor oncologice, poate deveni un suport util pentru eficientizarea organizării spitalicești și a secțiilor de chimioterapie pe întreg teritoriul Republicii Moldova.

Aportul autorului în cercetarea dată:

Cazurile medicale din lotul de studiu incluse în cercetarea de față au fost pacienții direcți ai autorului tezei. În grupul de studiu ambulatoriu au fost incluși 196 pacienți, cu cancer pulmonar non-microcelular avansat, cancer metastatic al glandei mamare și cancer metastatic al colonului, care au administrat tratament citostatic în perioada 2007 - 2014. Autorul a evaluat, analizat și implementat metodologia și tehnicile aplicative în practica medicală curentă cu privire la:

- ✓ utilitatea tratamentului chimioterapic ambulatoriu,
- ✓ argumentarea și demonstrarea eficacității și siguranței tratamentului chimioterapic ambulatoriu,
- ✓ ameliorarea comparativă substanțială a calității vieții pacienților oncologici, supuși tratamentului ChT ambulator în raport de pacienții tratați în condiții de staționar,
- ✓ argumentarea eficienței economice a tratamentului chimioterapic ambulatoriu în comparație cu același tip de tratament aplicat în condiții de staționar,
- ✓ la implementarea rezultatelor studiului și a schemelor moderne de tratament chimioterapic în cadrul asistenței medicale de ambulatoriu al IMSP IO (Anexa 6).

Pe parcursul derulării studiului și ca urmare a acestuia, în perioada 2007-2014, perioada integrală a studiului, evoluția cantitativă a pacienților chimioterapici tratați ambulatoriu a avut următorul parcur: 2007 (perioada de inițiere a studiului) - 587 de pacienți tratați anual în Staționarul de zi și 2014 (perioada de finalizare a studiului) - 4249 de pacienți tratați chimioterapic în condiții de ambulator a CCD IMSP IO, ceea ce reprezintă o creștere de 7,2 ori a numărului de pacienți care au beneficiat de tratament eficient medical și eficient economic.

Pe lângă aspectul economic lesne de calculat, cercetarea noastră a încercat și, considerăm noi, a reușit, cu prisosință, să identifice, evalueze și să propună spre implementare instrumentele chemate să concure la instituționalizarea chimioterapiei de ambulator ca direcție distinctă de cercetare aplicativă și anume:

- ✓ Grila de selecție a pacienților pentru tratamentul chimioterapeutic ambulatoriu (Anexa 4, 5).

- ✓ Ghidul pacientului supus tratamentului chimioterapic pentru a îmbunătăți comunicarea medic-pacient în vederea ameliorării rezultatelor tratamentului și calității vieții pacientului oncologic tratat în condiții de ambulator (Anexa 7, 8, 9).
- ✓ Pentru prima dată în cadrul IMSP IO au fost aplicate în practică testele pentru evaluarea calității vieții a pacientului oncologic supus chimioterapiei.
- ✓ În urma analizei rezultatelor obținute au fost elaborate mecanismele de optimizare a conduitei terapeutice în condițiile Staționarului de zi.

Recomandări

1. Din perspectiva calității vieții, eficacității și eficienței tratamentului chimioterapic în cazul pacienților cu cancer avansat, putem recomanda administrarea medicației în condiții de ambulatoriu. Din punct de vedere al politicilor de sănătate, a eficienței economice și a calității actului medical, creșterea rolului Staționarul de zi reprezintă o soluție pentru modernizarea și dezvoltarea sistemului oncologic în noile realități 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 și la nivelul familiei și ale rudelor pacientului. Acest fapt va permite pacientului să se adapteze mai ușor și mai eficient la noile condiții, să-și elaboreze un sistem adecvat de protecție psihologică, va diminua senzația de oboseală cronică și va conduce la creșterea eficienței tratamentului aplicat și minimalizarea efectelor secundare ale tratamentului specific cu o influență semnificativă asupra calității vieții pacienților.

3. Evaluarea prealabilă a riscului de complicații toxice prin utilizarea Grilei de selecție a pacienților pentru tratamentul chimioterapic ambulatoriu este o necesitate esențială în individualizarea monitorizării ambulatorii, sub forma unei vizite pre-tratament cu examenul clinic, evaluarea pierderii ponderale și statusului funcțional, anamneza simptomelor nou-survenite, interogatoriul alimentar și bilanțul biologic, care include cercetarea analizei de sânge, modificarea constantelor biologice și ale markerilor proteici. Analiza de ansamblu a datelor colectate trebuie să fie în competențele unei echipe pluridisciplinare extinse, din care să facă parte și medicii specialiști în cardiologie, endocrinologie, neurologie, hepatologie etc. Individualizarea monitorizării ambulatorii a pacienților este un obiectiv important, realizarea căruia revendică sincronizarea tuturor actorilor medicali implicați. Medicul de familie și oncologi raionali trebuie să asigure continuitatea monitorizării pacienților oncologici.

Modalitățile de interacțiune dintre medicii generaliști, medicii oncologi și pacienți, trebuie să se constituie într-un program de masuri menite să conducă la perfecționarea sistemului sanitar.

4. În momentul inițierii ChT, medicul chimioterapeut este obligat să explice pacientului recomandările privind tratamentul de suport pentru prevenirea efectelor secundare ale tratamentului citotoxic și numerele de telefon ale Staționarului de zi și medicului chimioterapeut curativ, este obligatorie menținerea unui contact permanent între medic și pacient. Indiferent de existența riscului unei toxicități, în cazul efectelor adverse cu severitate redusă și existența condițiilor de mediu adecvate (anturajul pacientului, percepția gravității, mijloace de transport, distanța până la spital) se poate prevedea îngrijirea completă în condiții de ambulatoriu. În toate celelalte cazuri, se recomandă spitalizarea inițială, cu caracter instructiv, pentru prima cură de tratament.

5. În Ghidul pacientului oncologic supus tratamentului chimioterapeutic sunt explicate cele mai importante metode de diagnostic și tratament, modul în care se pot depăși eventualele reacții adverse, regulile de conduită și alimentare, tipurile și modul de administrare a tratamentelor de suport (Anexa 9). Rolul Ghidului este de a informa și responsabiliza pacientul pentru a înlesni și eficientiza comunicarea medic-pacient în scopul ameliorării rezultatelor tratamentului și creșterii calității vieții pacientului oncologic.

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

7. Metodele sofisticate de tratament și îmbunătățirea gestionării efectelor secundare cresc cererea pentru chimioterapia de ambulator, iar Staționarul de zi se confruntă cu sarcini tot mai mari în ceea ce privește planificarea corectă și prestarea serviciilor cost-eficiente, servicii care necesită o abordare din perspectiva Managementului Calității Totale. Deplasarea volumului de asistență chimioterapică dinspre staționar spre ambulatoriu, pune în discuție problema gestionării întregului proces care urmărește întărirea capacităților medicinei primare, accentuarea funcției de sănătate publică, reducerea sistematică a volumului îngrijirilor acordate în spitale și transferul unei părți semnificative a acestora către serviciul de ambulator, serviciul de telemedicine etc.

BIBLIOGRAFIE

1. Analiza seriilor cronografice, p. 265-277. <https://analizamatematicampt.files.wordpress.com/2010/09/cap11pdf.pdf> (vizitat 15.02.2014).
2. Bild E. Miron L. Terapia cancerului: ghid practic. Elemente fundamentale de diagnostic și tratament multimodal. Iași: Tehnopress, 2003. p 534-557.
3. Cancerul bronhopulmonar. www.sanatateplus.ro/.../cancerul-bronhopulmonar (vizitat 09.02.2013).
4. Cernat V., Bîlba V. Aspectele medico-sociale ale morbidității oncologice în Republica Moldova. In: Buletinul informational al Societatii Stiintifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova, Științe Medicale, 2012, nr.1/2, p. 46-50.
5. Cernat V., Țîbîrnă Gh., Gabunea M. Evaluarea managementului serviciului oncologic din Republica Moldova. In: Congresul III Național de Oncologie. Culegere de articole și teze, Chișinău, 2010, p.1-15.
6. Ciuleanu T. Carcinoamele bronhopulmonare: principii și practică. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2003. 2-74 p.
7. Codul muncii al Republicii Moldova. Publicat: 29.07.2003 în Monitorul Oficial Nr. 159-162.
8. 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.
9. Cu privire la abrogarea unor acte normative ale Guvernului. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 796 din 25.10.2012. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 31.10.2012, nr. 228, art. nr. 858.
10. Cu privire la actualizarea și implementarea în practica medicală a standardelor medico-economice de asistență medicală. Ordinul Ministerului Sănătății Republicii Moldova nr. 340 din 29.08.2007.
11. Cu privire la aprobarea Concepției reformării sistemului asistenței medicale din Republica Moldova în condițiile economice noi pentru anii 1997-2003. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 668 din 17.07.1997. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 21.08.1997, nr. Nr. 54-55, art nr. 599
12. Date prezentate de Secția de monitorizare, evaluare și integrare a serviciilor medicale al IMSP Institutul Oncologic. Darea de seamă anii 2011-2015.

13. Despre implementarea în practica medicală a Standadelor medicale de diagnostic și tratament. Ordinul Ministerului Sănătății Republicii Moldova nr. 235 din 09.06.2008.
14. Ețco C., Croitoru C. Metode și strategii moderne de optimizare a calității serviciilor medicale. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, 2011 , nr. 2 (12), p. 162-168.
15. Ețco C. Management în sistemul de sănătate. Chișinău: Epigraf, 2006. p. 864-877.
16. Gostin O. Evaluarea și Terapia Transgenerațională a Unificării în afecțiunile neoplazice. Rezumatul tezei de doctorat. București, 2010. p. 47-49.
17. Hotărâre cu privire la aprobarea Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală. Nr. 1387 din 10.12.2007. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 21.12.2007, nr.198 - 202/1443.
18. Lupu I. Calitatea vieții în sănătate. Definiții și instrumente de evaluare. În: *Calitatea vieții*, 2006, vol. XVII, nr. 1–2, p. 73–91.
19. Lupu I., Zanc I. Sociologia sănătății. De la teorie la practică. Pitești: Tiparg, 2004. p. 298-299.
20. Lupu I., Zanc I. Sociologie medicală. Teorie și aplicații. Iași: Polirom, 1999. p. 312-317.
21. Mărginean I. Modelul social românesc din perspective calității vieții populației. În: *Calitatea Vieții*, 2004, vol. XV, nr. 3–4, p. 216-223.
22. Mereuță I. Cu privire la mecanismele de finanțare a spitalelor: caz tratat, buget global, CHM, PMSI, DRG. În: *Info-Med*, 2012, nr. 2 (20), p. 3- 27.
23. Mereuță I., Lupu S. Algoritmul modelării managementului financiar al sistemului sănătății la nivel macroeconomic. În: *Info-Med*, 2003, nr. 2, p. 17-21.
24. Miron L. Terapia Oncologică opțiuni bazate pe dovezi. Iași: Institutul European, 2008. p. 18-23.
25. Miron L., Miron I. Chimioterapia cancerului: principii și practică. Iași: Kolos, 2005. p. 75-88, 1145-1158.
26. Moga C. Glosar de termeni folosiți în evaluarea tehnologiilor în îngrijirile de sănătate. <http://www.cmb.ro/hta/glosar.html> (vizitat 15.06.2013).
27. Monul V. ș.a. Tratamentul durerii la pacienții incurabili cu cancer pulmonar. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2007, nr. 4 (13), p. 233-234.
28. Monul V. ș.a. Actualitatea problemei tratamentului sindromului algic la pacienții cu tumori ale organelor cavității toracice. În: *Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei. Tezele conf. jubiliare internaționale*. Chișinău: Institutul Oncologic R. Moldova, 2008, p. 233-234.

29. Monul V. Durerea cronică în cancer - evaluarea și tratament. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2010, Nr.4(27), p. 272-278.
30. Monul V. Tratamentul chimioterapic în condițiile staționarului de zi. In: Culegerea de articole și teze cu prilejul Congresului III Național de Oncologie din Moldova, 2010, p.331-332.
31. Monul V. ș.a. Методы регионального обезболивания при опухолевом поражении органов грудной клетки. In: Culegerea de articole și teze cu prilejul Congresului III Național de Oncologie din Moldova, 2010, p. 146-149.
32. Monul V. ș.a. Realități și tendință în oncologia modernă: chimioterapia de ambulator. In: Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice din Republica Moldova. Științe Medicale, 2011, Nr.1/1, p. 135-137.
33. Monul V. Tratament chimioterapic în condițiile staționarului de zi. In: Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice din Republica Moldova. Științe Medicale, 2011, Nr.1/1, p. 155-161.
34. Monul V. ș.a. Специфика и современные тенденции амбулаторной химиотерапии в республике Молдова. In: Culegerea de articole și teze, VII съезд онкологов и радиологов СНГ, 2012, p. 439-440.
35. Monul V. ș.a. Tendințe contemporane în tratamentul chimioterapeutic ambulator în Republica Moldova. In: Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice din Republica Moldova. Științe Medicale, 2012, Nr.1/2, p. 60-62.
36. Monul V. ș.a. Особенности амбулаторной химиотерапии злокачественных опухолей. In: Международный научно-практический Евразийский онкологический журнал. Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, 2014, N3 (03), p. 929.
37. Monul V. ș.a. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienților cu cancer bronho-pulmonar avansat. In: Rezumate&Lucrări în Extenso Conferințele Institutului Regional de oncologie Iași, Confer 2014, p.147.
38. Monul V. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienților cu cancer bronho-plmonar avansat. In: Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice din Republica Moldova. Științe Medicale, 2014, Nr.4 (45), p.339-348.
39. Monul V s.a. Calitatea vieții pacienților cu cancer avansat supuși tratamentului chimioterapic ambulatoriu. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2015, nr. 3(48), p.397-403.

40. Monul V. Tratatamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienților cu cancer pulmonar avansat. In: Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale, 2015, nr. 3(48), p. 403-413.
41. Monul V. Calitatea vieții pacienților cu cancer avansat supuși tratamentului chimioterapic ambulatoriu. In: Revistă științifico-practică Info-Med, 2016, nr. 2(28)-II, p. 223-228.
42. Ordin MS nr 124 din 21.03.2008 “Cu privire la modalitatea de elaborare și aprobare a protocoalelor clinice naționale”.
43. Popa P. ș.a. Stomiile la pacienții cu cancer de colon metastatic. Studiu prospectiv asupra calității vieții. In: Jurnalul de Chirurgie Iași, 2011, vol. 7, nr. 2, p. 178-187.
44. Programul UE pentru R. Moldova. Finanțarea în contextual al asigurării calității serviciilor medicale. Proiectul “Reforma în Sănătate Publică”. Chișinău, 2007.134-138 p.
45. Punga J. ș.a. Situația oncologică în Republica Moldova. In: Congresul III Național de Oncologie. Culegere de articole și teze. Chișinău: IMSP IO, 2010, p. 31-32.
46. Tulchinsky T., Varavicova E. Noua sănătate publică: introducere în sec. XXI. Chișinău: Ulysse, 2003. 744 p.
47. Volovăț C. Tratatamentul cancerului de sân hormonodepndent - Evaluarea calității vieții și a efectelor adverse in cadrul tratamentului cu inhibitori de aromatază. Teza de doctorat UMF” GR.T. Popa” Iasi, 2012. p. 154-157.
48. Богданова Н.В. Методические и организационные проблемы амбулаторной химиотерапии. В: Вестник Московского Онкологического Общества. Информационный бюллетень, 2009, № 3, с. 3-5.
49. Манзюк Л.В. и др. Наука и практика амбулаторной химиотерапии. В: Вестник Московского Онкологического Общества. Информационный бюллетень, 2009, № 3, с. 2-4.
50. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 3-е издание. Москва: Практическая медицина, 2011, стр.17-28.
51. Сдвижков А.М. и др. Организация и современные возможности амбулаторной химиотерапии. В: Вестник Московского Онкологического Общества. Информационный бюллетень, 2009, № 3, с. 4-5.
52. Aaronson N. K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology: an update. In: Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 1996. New York: Raven Press, p. 179–189.

53. Aaronson N. K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. In: Journal of National Cancer Institute, 1993, nr. 85, p. 365–376.
54. Abeloff M.D., Armitage J.O., Niederhuber J.E. Clinical oncology. 3rd ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2004. p. 2223-2229.
55. Adam E. To be a nurse, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1991. 167 p.
56. Agur Z., Hassin R., Levy S. Optimizing Chemotherapy Scheduling Using Local Search Heuristics. In: Operations Research, 2006, vol. 54, nr. 5, p. 829-846.
57. Allen P. F. Assessment of oral health related quality of life. In: Health and Quality of Life Outcomes, 2003, nr. 1, p. 40-45.
58. American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. In: J Clin Oncol., 1996, vol. 14, p. 671–679.
59. Andre T., Colin P., Louvet C. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. In: Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003, vol. 21, nr. 15, p. 2896-2903.
60. Bektas H.A., Ozer Z.C. Reliability and validity of the caregiver quality of life index-cancer (CQoLC) scale in Turkish cancer caregivers. In: J Clin Nurs, 2009, vol. 18, nr. 21, p. 3003-3012.
61. Blagden S.P. et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? In: Br J Cancer, 2003, vol. 89, nr. 6, p. 122–127.
62. Blay N., Cairns J., Chisholm J., O’Baugh J. Research into the workload and roles of oncology nurses within an outpatient oncology unit. In: European Journal of Oncology Nursing, 2002, vol. 6, nr. 1, p. 6-12.
63. Bonadonna G., Robustelli Della Cuna G., Valagussa P. Medicina oncologica. Milano: Elseiver, 2007. p. 2047-2049.
64. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. In: The New England Journal of Medicine, 1995, vol. 332, nr. 14, p. 901– 906.
65. Bowling A. Measuring health: A review of quality of life measurement scale. 3rd ed. Buckingham, UK: Open University Press, 2004. 224 p.
66. Cairo M. Dose reductions and delays: limitations of myelosuppressive chemotherapy. In: Oncology, 2000, vol. 14, nr. 8, p. 21–31.

67. Canellos G.P. et al. Cyclical combination chemotherapy in the treatment of advanced breast carcinoma. In: *Brit Med J.*, 1974, vol. 1, p. 218–220.
68. Canellos G.P. et al. Cyclical combination chemotherapy in the treatment of advanced breast carcinoma. In: *Proc Am Assoc Cancer Res.*, 1974, vol. 15, p. 147-149.
69. Carr A.J., Higginson I.J. Measuring quality of life: Are quality of life measures patient centered? In: *British Medical Journal*, 2001, nr. 322, p. 1357–1360.
70. Cayirli T., Veral E. Outpatient scheduling in health care: A review of literature. In: *Production and Operations Management*, 2009, vol. 12, nr. 4, p. 519-549.
71. Cayirli T., Veral E., Rosen H. Designing appointment scheduling systems for ambulatory care services. In: *Health Care Management Science*, 2006, vol. 9, nr. 1, p. 47-58.
72. CDC Measuring Healthy Days: Population Assessment of Health-related Quality of Life. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2000. p.5-20.
73. Chan K. et al. Development and validation of a composite score based on clinically meaningful events for the opioid-related symptom distress scale. In: *Qual Life Res.*, 2009, vol. 18, nr. 10, p.1331-1340.
74. Chang A.E., Ganz P.A., Hayes D.F. *Oncology - an evidence based approach*. New York: Springer, 2006. p. 2011-2014.
75. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. In: *European Journal of Cancer*, 2000, vol. 36, nr. 1, p. 11-14.
76. Chow R. et al. Comparison of the EORTC QLQ-BN20 and the FACT-Br quality of life questionnaires for patients with primary brain cancers: a literature review. In: *Support Care Cancer*, 2014, vol. 22, nr. 9, p. 2593-2598.
77. Constanza R. et al. An Integrative Approach to Quality Of Life Measurement, Research, and Policy. In: *Surv. Perspect. Integr. Environ. Soc.*, 2008, nr. 1, p. 11-15.
78. Cummins R. Objective and Subjective Quality of Life: an interactive model. In: *Social Indicators Research*, 2000, vol. 52, p. 55-72.
79. Delaney G., Bin Jalaludin G., Moylan E., Barton M. The development of a model of outpatient chemotherapy delivery - Chemotherapy Basic Treatment Equivalent (CBTE). In: *Clinical Oncology*, 2002, vol. 14, nr. 5, p. 406-412.
80. Derek G. et al. *Dictionary of Human Geography* (5th ed.). Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1071-1076.

81. Derogatis L.R. et al: The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. In: JAMA, 1983, vol. 249, p. 751–757.
82. DeVita V.Jr., Hellman S., Rosenberg S. Cancer - principles & practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 315-327.
83. DeVita V.T. et al. Intensive combination chemotherapy and X-irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. In: Proc Am Assoc Cancer Res., 1965, vol. 6, p. 14-17.
84. DeVita V.T. et al. Pneumocystis carinii pneumonia: successful diagnosis and treatment of two patients with associated malignant processes. In: N Engl J Med., 1969, vol. 280, p. 287–291.
85. DeVita V.T. et al. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. Results with combination chemotherapy. In: Lancet, 1975, vol. 1, p. 248–254.
86. DeVita V.T. et al. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Ninth, North American Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p. 2797-2805.
87. DeVita V.T. Jr., Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. In: Cancer Res, 2008, vol. 68, nr. 21, p. 8643-8654.
88. DeVita V.T., Serpick A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. In: Proc Am Assoc Cancer Res. 1967, vol. 8, p. 12-15.
89. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology). 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, 2027-2030 p.
90. Di R. Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes. In: Journal of Supportive Oncology, 2007, vol. 5, nr. 9, p. 23-31.
91. Dolbeaut S. et al. La psycho-oncologie. Paris : John Libbey Eurotext, 2007. p. 346-349.
92. Dollinger M. Guidelines for Hospitalization for Chemotherapy. In: The Oncologist, 1996, vol. 1, p. 107-111.
93. Engel G.L. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. In: Science, 1977, vol. 196, nr. 4286, p. 129-136.
94. Engquist C. L. Can quality of life be evaluated? In: Hospitals, 1979, nr. 16, p. 97-100,
95. Eugene B. Improving the quality of life in terminally ill patients, the value of the theory of Nancy Roper. In: Soins, 2008, nr. 725, p. 42-45.
96. Farquhar M. Definitions of Quality of Life. In: Journal of Advanced Nursing, 1995, vol. 22, nr. 3, p. 502-509.

97. Fawzy F.I. et al. Critical review of psychosocial interventions in cancer care. In: Archives of General Psychiatry, 1995, vol. 52, p. 100–113.
98. Feasibility Study for the Oncologic Institute in Chisinau. Final Report. Chisinau: Sanigest Europe, 2010. p.140-151.
99. Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. In: Eur J Cancer, 2010, vol. 46, nr. 4, p. 765-781.
100. Fervers B. et al. Clinical practice guidelines in Europe: time for European cooperation for cancer guidelines. In: Lancet Oncol, 2003, vol. 4, p. 139-140.
101. Fong D.Y. et al. The Functional Living Index-Cancer is a reliable and valid instrument in Chinese cancer patients. In: Qual Life Res., 2014, vol. 23, nr. 1, p. 311-316.
102. Freedman O.C., Zimmermann C. The role of palliative care in the lung cancer patient: can we improve quality while limiting futile care? In: Curr Opin Pulm Med., 2009, vol. 15, p. 321-326.
103. Frei E. III. Potential for eliminating leukemic cells in childhood acute leukemia. In: Proc Am Assoc Cancer Res., 1963, vol. 5, p. 18-22.
104. Freireich E.J., Karon M., Frei E. III. Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. In: Proc Am Assoc Cancer Res., 1964, vol. 5, p. 19-21.
105. Ganz P.A. et al. The CARES: a generic measure of health-related quality of life for patients with cancer. In: Qual Life Res., 1992, nr. 1, p. 19-29.
106. Garland M., Walsch N., Neuroimmune mechanism in cancer: implications for psychiatry. In: Irish Journal of Psychological Medicine, 1999, vol. 16, nr. 3, p. 82-83.
107. Gaydos L.A., Freireich E.J., Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. In: N Engl JMed., 1962, vol. 266, p. 905-909.
108. Gilman A. Symposium on advances in pharmacology resulting from war research: therapeutic applications of chemical warfare agents. In: Fed Proc., 1946, vol. 5, p. 285-292.
109. Gilman A., Philips F.S. The biological actions and therapeutic applications of the h-chloroethylamines and sulfides. In: Science, 1946, vol. 103, p. 409–415.
110. Golding A., Hawking I.F. Advances in chemotherapy, vol. 1. New York: Academic Press, 1964. p. 1–8.
111. Goodman L.S. et al. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis (h-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (h-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease,

- lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. In: JAMA, 1946, vol. 132, p. 126–132.
- 112.Gralla R.J., Thatcher N. Quality-of-life assessment in advanced lung cancer: considerations for evaluation in patients receiving chemotherapy. In: Lung Cancer, 2004, vol. 46, p. 41–47.
 - 113.Greenspan E.M. et al. Response of advanced breast cancer to the combination of the anti-metabolite methotrexate and the alkylating agent thiotepa. In: J Mt Sinai Hosp., 1963, vol. 30, p. 246–267.
 - 114.Gridelli C. et al. Quality of life in lung cancer patients. In: Ann Oncol., 2001, vol. 12, p. 21–25.
 - 115.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)
 - 116.Haes J.C.J.M. et al. Measuring the quality of life of cancer patients with The Rotterdam Symptom Checklist: a manual. 2nd ed. Research Institute SHARE, 2012. p. 38-41.
 - 117.Hagggar F.A., Boushey. R.P. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. In: Clin Colon Rectal Surg, 2009, vol. 22, nr. 4, p. 191-197.
 - 118.Harder J. et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. In: Br J Cancer, 2006, vol. 95, nr. 7, p. 848-852.
 - 119.Hargrove-Huttel R.A. Virginia Henderson's nature of nursing theory and quality of life for the older adult. PH.D. research. Texas Woman's University, 1988. p. 126-128.
 - 120.Harrold J. Model-based design of cancer chemotherapy treatment schedules. These de doctorat. Pittsburgh : University of Pittsburgh, 2005. p. 116-119.
 - 121.HAS / Service Evaluation medico-economique et sante publique Analyse comparee de la chimiotherapie anticancereuse administree a l'hopital ou prise en charge a domicile : aspects economiques et organisationnels. 2005. <http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Chimiosynth.pdf> (vizitat 11.05.2007).
 - 122.Hashizume K. et al. Concerns of cancer patients receiving outpatient chemotherapy and positive aspects of treatment. In: Palliative Care Research, 2013, nr 8, p. 232–239.
 - 123.Health 21. The health for all policy framework for the WHO European Region. World Health Organization Regional Office for Europe. Copenhagen, 1999. p. 223-225.
 - 124.Henderson V. Basics principles of nursing care. Amer Nurses Pub., 1997. p. 95-97.
 - 125.Henderson V. Nature of nursing, 2nd ed. New Yark: National League for Nursing Press, 1991. p. 127-129.

- 126.Hersh E.M. et al. Causes of death in acute leukemia: a ten-year study of 414 patients from 1954-1963. In: JAMA, 1965, vol. 193, p. 105-109.
- 127.Hoffman J. Inpatient Versus Outpatient Cancer Therapy: Costs, Benefits, and Risks. November 18, 2014. <http://www.cancertherapyadvisor.com/general-oncology/inpatient-versus-outpatient-cancer-care-therapy-risks/article/384042/> (vizitat 23.09.2015).
- 128.Holland J.F. et al. Psycho-Oncology. Second Edition. Oxford University Press, 2010. p. 7219-7221.
- 129.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.
- 130.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.
- 131.Joo E-H et. al. Economic and patient-reported outcomes of outpatient home-based versus inpatient hospital-based chemotherapy for patients with colorectal cancer. In: Supportive Care in Cancer, July 2011, vol. 19(7), p. 971–978.
- 132.Igarashi T. The development of an outpatient treatment system for cancer chemotherapy. In: Jpn J Cancer Chemother., 2000, vol. 27, p. 1647-1655.
- 133.Ishiura Y. et al. Analysis of factors associated with quality of life for patients with non-small lung cancer receiving outpatient vinorelbine therapy as alternative inpatient therapy. In: Gan To Kagaku Ryoho, 2007, vol. 34, p. 1401–1404.
- 134.Kergosien Y., Tournamille J., Jaulin P. Planification et traçabilité de la production de chimiothérapies anticancéreuses: mise en place d’une solution intégrée performante. In : Gestion et Ingenierie des Systemes Hospitaliers, 2010, p. 56-57.
- 135.Khanjari S., Oskouie F., Langius-Eklöf A. Psychometric testing of the Caregiver Quality of Life Index-Cancer scale in an Iranian sample of family caregivers to newly diagnosed breast cancer women. In: J Clin Nurs, 2012, vol. 21, nr. 3-4, p. 573-584.
- 136.Klastersky J. et al. A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. In: Clinical Oncology, 2000, vol. 18, nr. 16, p. 3038-3051.
- 137.Kohn N., Kitahara S., Kawaida M.. Outpatient chemotherapy for recurrent and/or advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. In: International Journal of Clinical Oncology, 1999, vol. 4, nr. 5, p. 285-288.
- 138.Krumbhaar E., Krumbhaar H. The blood and bone marrow in yellow gas (mustard gas) poisoning. Changes produced in bone marrow in fatal cases. In: J Med Res, 1919, vol. 40, p. 497–508.

- 139.Kuchler T et al. Impact of psychotherapeutic support for patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery: 10-year survival results of a randomized trial. In: J Clin Oncol, 2007, p. 24-26.
- 140.Kuyken W., Orley J. Development of the WHOQOL-Rationale and Current Status. In: International Journal of Mental Health, 2004, vol. 23, nr. 3, p. 24-56.
- 141.Laenen A., Alonso A. The Functional Living Index-Cancer: estimating its reliability based on clinical trial data. In: Qual Life Res, 2010, vol. 19, nr. 1, p. 103-109.
- 142.Lafaye A. et al. The Caregivers Quality of Life Cancer index scale (CQoLC): an exploratory factor analysis for validation in French cancer patients' spouses. In: Qual Life Res, 2013, vol. 22, nr. 1, p. 119-122.
- 143.Launois R., Perrocheau G.. Chimiotherapie ambulatoire: les enjeux economiques. In: Bulletin du Cancer, 1996, vol. 83, nr. 12, p. 974-976.
- 144.Lemieux J. et al. Responsiveness to change (corrected) due to supportive-expressive group therapy, improvement in mood and disease progression in women with metastatic breast cancer. In: Qual Life Res, 2007, vol. 16, nr. 6, p. 1007-1017.
- 145.Leonard R., Miles D., Thomas R. Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. In: British Journal of Cancer, 2003, vol. 89, p. 2062-2068.
- 146.Leplege A., Hunt S. The problem of quality of life in medicine. In: Journal of American Medical Association, 1997, nr. 278, p. 47-50.
- 147.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.
- 148.Li M., Hertz R., Bergenstal D. Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists. In: N Engl J Med, 1958, vol. 259, p. 66-74.
- 149.Lichtman S.M. et al. Chemotherapy in the Elderly. In: Seminar in Oncology, 2004, vol. 31, nr. 2, p. 160-174.
- 150.Lubell A. Inpatient versus Outpatient Chemotherapy-Benefits, Risks, and Costs. June, 2012. <http://www.cancertherapyadvisor.com/general-oncology/inpatient-versus-outpatient-chemotherapybenefits-risks-and-costs/article/247706/> (vizitat 28.08.2015)
- 151.Mammakarzinom-Manual, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Tumorzentrum, 1996. p. 65-67.
- 152.Manegold C. Chemotherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. In: Der Onkologe, 1998, nr. 4, p. 1019-1029.

153. Martin R., Fisher M., Minchin R. Optimal control of tumor size used to maximize survival time when cells are resistant to chemotherapy. In: Mathematical Biosciences, 1992, vol. 110, nr 2, p. 201-219.
154. Martin R., Teo K. Optimal control of drug administration in cancer chemotherapy. In: World Scientific, 1994, p. 31-37.
155. Matsuda A. et al. Quality of life of lung cancer patients receiving outpatient chemotherapy. In: Experimental and Therapeutic Medicine, 2011, vol. 2, nr. 2, p. 291-294.
156. Mazier A., Billaut J., Tournamille J. Scheduling preparation of doses for a chemotherapy service. In : ORAHS'2007, 2007, p.17-22.
157. Mazier A., Xie X. Scheduling Physician Working Periods of a Chemotherapy Outpatient Unit. In: 13th IFAC Symposium on Information Control Problems in Manufacturing, Moscow, 2009, p. 772-777.
158. McCorkle R. The measurement of symptom distress. In: Seminars in Oncology Nursing, 1987, nr. 3, p. 248-256.
159. McCorkle R., Cooley M.E., Shea J.A. A user's manual for the Symptom Distress Scale. Philadelphia: University of Pennsylvania, 1998. p. 367-370.
160. 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.
161. McDaniel J. et al. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. In: Archives of General Psychiatry, 1995, vol. 52, p. 89-99.
162. Mitchell A., Meader N., Symonds P: Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. In: J Affect Disorders, 2010, nr. 126, p. 335-348.
163. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. In: J Exp Clin Cancer Res., 2008, vol. 27, nr. 1, p. 31-33.
164. Montazeri A., Gillis C., McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer. In: Chest, 1998, vol. 113, p. 467-481.
165. 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.

- 166.Morfeld M. et al. The assessment of mood at workplace - psychometric analyses of the revised Profile of Mood States (POMS) questionnaire. In: Psycho-social medicine, 2007, nr. 6, p. 273-285.
- 167.Morrow G.R., Lindke J., Black P. Measurement of quality of life in patients: psychometric analyses of the Functional Living Index - Cancer (FLIC). In: Qual Life Res., 1992, nr. 1, p. 287-296.
- 168.Mougeot M. Regulation du systeme de sante. Paris, 1999. 81 p.
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/994000153.pdf> (vizitat 07.01.2007).
- 169.Mystakidou K. et al. Assessment of anxiety and depression in advanced cancer patients and their relationship with quality of life. In: Qual Life Res, 2005, vol. 14, p. 1825-1833.
- 170.Oken 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.
- 171.Optimizing Chronic Disease Management Mega-Analysis. In: Ont Health Technol Assess Ser, 2013, vol. 13, nr. 13, p. 1-148.
- 172.Osoba D. Health-related quality of life and cancer clinical trials. In: Ther Adv Med Oncol, 2011, vol. 3, nr. 2, p. 57-71.
- 173.Pazdur R. et al. Cancer management: a multidisciplinary approach. 13th ed. New York: UBM Medica, 2011. p. 1083-1085.
- 174.Peterson R., Reiss R. The anxiety sensitivity index: Construct validity and factor analytic structure. In: Journal of Anxiety Disorders, 1987, nr. 1, p. 265-277.
- 175.Pollock V. et al. Profile of Mood States: the Factors and Their Physiological Correlates. In: The Journal of Nervous and Mental Disease, 1979, vol. 167, nr. 10, p. 612-614.
- 176.Preventing Chronic Disease: a vital investment. WHO Global Report. Geneva, 2005.
http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/foreword.pdf (vizitat 23.03.2007)
- 177.Rao A., Seo P., Cohen H. Geriatric Assessment and Comorbidity. In: Seminar in Oncology, 2004, vol. 31, nr. 2, p. 149-159.
- 178.Revicki D. et al. Predicting EuroQol (EQ-5D) scores from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) global items and domain item banks in a United States sample. In: Qual Life Res., 2009, vol. 18, nr. 6, p. 783-791.
- 179.Rolston K. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. In: Seminar in Oncology, 1999, vol. 29, nr. 3, p. 515-521.

180. Roper N., Logan W., Tierney A. The Roper-Logan-Tierney Model of Nursing: Based on Activities of Living, 1st ed. Churchill Livingstone, 2000. p. 214-218.
181. Ros I. Medical Process Modeling: a Case Study Modeling Adult Outpatient Chemotherapy Using Little-JIL. These de doctorat. Massachusetts: University of Massachusetts, 2006. p. 121-127.
182. Rumbold G. Ethics in nursing practice. 3rd ed. London: Baillière Tindall, 1999. p. 286-289.
183. Sadki A. Planification des chimiothérapies ambulatoires avec la prise en compte des protocoles de soins et des incertitudes. Thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Étienne, 2012. p. 13-30.
184. Sadki A., Xie X., Chauvin F. Appointment Scheduling of Oncology Outpatients. In: IEEE International Conference on Automation Science and Engineering. Trieste, 2011. p. 513-518.
185. Sadki A., Xie X., Chauvin F. Bedload balancing for an oncology ambulatory care unit. In: 8th International Conference of Modeling and Simulation - MOSIM'10. Hammamet, 2010. p. 795-798.
186. Sadki A., Xie X., Chauvin F. Patients assignment for an oncology outpatient unit. In: IEEE International Conference on Automation Science and Engineering. Toronto, 2010. p. 891-896.
187. Sadki A., Xie X., Chauvin F. Planning Oncologists of Ambulatory Care Units. In: Decision Support Systems, Elsevier, 2013, vol. 55, nr. 2, p. 640-649.
188. Sammarco A. Perceived social support, uncertainty, and quality of life of younger breast cancer survivors. In: Cancer Nursing, 2001, vol. 24, nr. 3, p. 212-219.
189. Santibanez P., Chow V., French J. Reducing Patient Wait Times and Improving Resource Utilization at BCCA's Ambulatory Care Unit through Simulation. In: Operations Research and Lean Health Care Conference, Vancouver, 2009, p. 1-13.
190. Satariano W. Comorbidity and functional status in older women with breast cancer: implications for screening, treatment and prognosis. In: J Gerontol, 1992, nr. 47, p. 24-30.
191. 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.
192. Schlenk E. et al. Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. In: Quality of Life Research, 1998, nr. 7, p. 57-65.

- 193.Schreier A., Williams S. Anxiety and quality of life of women who receive radiation or chemotherapy for breast cancer. In: Oncology Nursing Forum, 2004, vol. 31, nr. 1, p. 127-130.
- 194.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.
- 195.Shuichi Y. Out-Patient Chemotherapy for Lung Cancer. In: Gan To Kagaku Ryoho, 2007, vol. 34, p. 533-537.
- 196.Skeel R.T. Handbook of cancer chemotherapy. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p. 831-837.
- 197.Statistiques en ligne issues de la base nationale PMSI-MCO. ATIH. 2013.
<http://www.atih.sante.fr/statistiques-par-ghm> (vizitat 17.02.2014).
- 198.Talcott J., Siegel R., Finberg R. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. In: Clinical Oncology, 1992, vol. 10, nr. 2, p. 316-322.
- 199.Tannok I. From evidence-based medicine to clinical practice: not always straightforward. In: Eur J Cancer, 2003, vol. 1, nr. 6, p. 93-101.
- 200.Te Velde A., Sprangers M., Aaronson N. Feasibility, psychometric performance, and stability across modes of administration of the CARES-SF. In: Ann Oncol., 1996, vol. 7, nr. 4, p. 381-390.
- 201.The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. In: Soc Sci Med., 1995, vol. 41, nr. 10, p.1403-1409.
- 202.Therasse P. From clinical trials to evidence based medicine: how to build the evidence. In: Eur J Cancer, 2003, vol. 1, nr. 6, p. 55-65.
- 203.Turkcan A. et al. Sequential clinical scheduling with service criteria. In: European Journal of Operational Research, 2010, vol. 214, nr. 3, p. 780-795.
- 204.Von Ah., Tallman E. Perceived Cognitive Function in Breast Cancer Survivors: Evaluating Relationships With Objective Cognitive Performance and Other Symptoms Using The Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Functional Instrument. In: J Pain Symptom Manage, 2015, nr. 49(4), p.697-706.
- 205.Ware J., Sherbourne C. The MOS 36-Item Short-form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. In: Medical Care, 1992, nr. 34, p. 220-223.

206. Weitzner M. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Scale: Development of a brain subscale and revalidation of the general version in patients with primary brain tumors. In: Cancer, 1995, nr. 75, p. 1151-1161.
207. Wood W., Budman D., Korzun A. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. In: The New England journal of medicine, 1994, vol. 330, nr. 18, p. 1253-1259.
208. Yang M. et al. Impact of invasive bladder cancer and orthotopic urinary diversion on general health-related quality of life: An SF-36 survey. In: Mol Clin Oncol., 2013, vol. 1, nr. 4, p. 758-762.
209. Zeitschrift V. Onkologie. Jena: Arbeitskreis TKH, 1999. p. 308-309.
210. Zigmond A., Snaith P. The hospital anxiety and depression scale. In: Acta Psychiatrica Scand., 1983, nr. 67, p. 361-370.

CHESTIONAR PRIVIND CALITATEA VIEȚII ÎN ONCOLOGIE (ROTTERDAM SYMPTOM CHECKLIST)

Stimate pacient! Mai jos sunt enumerate o seamă de simptome pe care pot să le trăiască pacienții. Vă rugăm să precizați în ce măsură v-au deranjat asemenea simptome în ultima săptămână și să menționați varianta care se potrivește cel mai bine cu starea Dumneavoastră în rubrica de răspuns. Chestionarul este anonim, iar datele rămân confidențiale.

Variante de răspuns:

Deloc **1** punct,

Puțin **2** puncte,

Pronunțat **3** puncte,

Foarte pronunțat **4** puncte.

Simptomul	Răspuns			
	<i>Deloc</i>	<i>Puțin</i>	<i>Pronunțat</i>	<i>Foarte pronunțat</i>
1. Mi-a lipsit pofta de mâncare.	1	2	3	4
2. Am fost foarte nervos, iritabil.	1	2	3	4
3. M-am simțit obosit(ă).	1	2	3	4
4. Am fost îngrijorat (de starea sănătății mele, de alte probleme ale vieții etc.).	1	2	3	4
5. Am avut dureri musculare.	1	2	3	4
6. Am fost deprimat, (supărat și melancolic, trist).	1	2	3	4
7. M-am simțit lipsit de energie / lipsit de putere.	1	2	3	4
8. Am avut dureri dorsale lombare (la spate, la șale).	1	2	3	4
9. Am fost foarte agitat(ă).	1	2	3	4
10. Am avut senzații de greață.	1	2	3	4
11. Am fost lipsit de orice speranță pentru viitorul meu	1	2	3	4
12. Am avut dificultăți legate de somn (nu am putut dormi bine).	1	2	3	4
13. Am avut dureri de cap.	1	2	3	4
14. Am avut accese de vomă (am vomat de mai multe ori).	1	2	3	4
15. Am avut stări de amețală.	1	2	3	4
16. Mi-a scăzut interesul și pofta pentru viața sexuală.	1	2	3	4
17. Am fost cuprins de stări de încordare nervoasă.	1	2	3	4
18. Am avut dureri de stomac.	1	2	3	4
19. Am avut stări de neliniște și îngrijorare.	1	2	3	4
20. Am avut constipație.	1	2	3	4
21. Am avut accese de diaree.	1	2	3	4
22. Am avut aciditate la stomac.	1	2	3	4
23. Am avut de mai multe ori frisoane (tremurături de frig).	1	2	3	4
24. Am avut furnicături și la mâini sau la picioare	1	2	3	4
25. Am avut probleme de concentrare a atenției.	1	2	3	4
26. Am avut dureri în gură la mestecarea și înghițirea hranei.	1	2	3	4
27. Mi-a căzut părul de pe cap.	1	2	3	4

Simptomul	Răspuns			
	<i>Deloc</i>	<i>Puțin</i>	<i>Pronunțat</i>	<i>Foarte pronunțat</i>
28. Am avut senzații de arsuri sau dureri la ochi.	1	2	3	4
29. Am avut probleme cu respirația.	1	2	3	4
30. Am avut senzația de uscăciune în gură.	1	2	3	4

II. În ce măsură ați putut îndeplini activitățile de mai jos, în ultima săptămână?

Variante de răspuns:

Deloc, **1** punct,

Numai cu ajutor, **2** puncte,

Fără ajutor, dar cu dificultăți, **3** puncte,

Singur, fără nici un ajutor, **4** puncte.

Activitatea	Răspuns			
	<i>Deloc</i>	<i>Numai cu ajutor</i>	<i>Fără ajutor, dar cu dificultăți</i>	<i>Singur, fără nici un ajutor</i>
1. Să vă faceți toaleta personală (spălat, pieptănat, îmbrăcat etc.).	1	2	3	4
2. Să vă plimbați prin locuință.	1	2	3	4
3. Să îndepliniți activități casnice ușoare (curățat cartofi, spălat vesela etc.).	1	2	3	4
4. Să urcați scările de la locuință.	1	2	3	4
5. Să îndepliniți activități casnice mai dificile (spălat haine manual, aspirat praful, cărat găleți cu apă, bătut covoare etc.).	1	2	3	4
6. Să faceți plimbări mai lungi, departe de locuință.	1	2	3	4
7. Să faceți cumpărăturile pentru familie.	1	2	3	4
8. Să mergeți la serviciu.	1	2	3	4

III. Cum apreciați, în linii generale, calitatea vieții Dumneavoastră din ultima săptămână?
(încercuiți varianta care vi se potrivește).

Excelentă,	1
Bună,	2
Destul de bună,	3
Mulțumitoare,	4
Destul de proastă,	5
Proastă,	6
Foarte proastă.	7

Nume, prenume (primele litere)			
Vârsta		Ani	

Sexul (subliniați)	M	1
	F	2
Ocupația	Student	1
	Angajat în câmpul muncii	2
	Neangajat în câmpul muncii	3
	Pensionar	4
Studii absolvite finisate	Postuniversitare	1
	Superioare	2
	Medii de specialitate	3
	Medii	4
	Ciclul primar	5
Aparență religioasă		
Clinca (subliniați)	Ambulatoriu	1
	Staționar	2
Nr.		

Vă mulțumim pentru bunăvoința de participare!

CHELTUIELI ÎN STAȚIONARUL DE ZI**Stationar de zi cu tratament chimioterapic și hematologic a.2014****I Cheltuieli anuale generale pentru sectia****1. Remunerarea muncii cu contribut.oblig.**

anul 2014	423968 lei
Contribuțiile la asigurările sociale de Stat (23%)	92070 lei
Primile de asig.oblig.de as.med.ac.de pat. (4 %)	16012 lei

2. Cheltuieli de regia (anual)**67627 lei**

- Energia electrica	22752 lei	
(100 kwt * 10 cabinet. * 12 luni) =		12000 kwt
- Apă și canalizația	5604 lei	
(0,025m3*10 pers.*251zi)+(0,001 m3*360,38 m2*251 zi)+(0,2m3*251zi)=		203,41 m3
- Apă caldă	5492 lei	
(203,41 M3 * 0,2)=		40,68 m3
- Energia termica	33779 lei	
(3260 Gkal/41188m2*360,38 m2)=		28,52 Gkal

3. Alte cheltuieli:**37169 lei**

- Autosolubritate (289227lei/41188 m2*360,38 m2)	2531 lei
- Chelt.de comunic.(83958 lei/400 numer*3numer)	630 lei
- Spalarea albiturilor(1560 kg * 21,80 lei)	34008 lei

4. Inventar moale**17620 lei**

Denumirea	Norma	Pretul	Suma	Num.	Suma totala
Halat medical	1,33	200	266	10	2660
Stergar	2	30	60	10	600
Albituri p/u pacienti					14360
Total					17620

5. Inventar tare**5704 lei**

Denumirea	Suma
Higrometru	173
Mese	236
Scaune	475
Pat functional	2837
Printer	550
UPS Power	564
Stetofonendoscop	256
Tonometr	497
Calculator	116
Total	5704

5. Dezinfectante**810 lei**

Denumirea	Pretul	Num.	Suma totala
HMI UNIS 1L	220	2	440
Virobac 1 L	194,4	3	583
NICA AMICID 1 L	150	2	300
NiCA Izoseptic 1 L	85	6	510
Total			810

6. Marfuri de uz gospodaresc**13994 lei**

Denumirea	unit.	Numărul	Pretul	Suma
Detergent	kg	84	21,85	1835,4
Praf de curățat	kg	84	8,28	695,52
Sapun lichid	litre	144	27,57	3970,08

Lichid/vesela	litre	120	12,6	1512
Clorura de var 5%	kg	96	21,57	2070,72
Birotica				3910
Total				13993,72

7. Uzura anuală a clădirii (360,38 m2)

8339 lei

Denumirea	Suprafata totală clădirii	Uzură anuală		Uzură anuală pentru încăperi	
		total	pentru 1 m2	suprafața	suma anuală
Bloc Policlinice	9153,8	211797,51	23,14	360,38	8339

8. Uzura anuală a utilajului

7261 lei

Denumirea utilajului	NUM.	Costul	Suma totală	Perioada de amortizare	Uzura anuală
	buc.	lei	lei	ani	lei
Dulap cu aer uscat	1	8990	8990	5	1798
Infuzion	3	5571	16713	5	3343
Seringe pump	2	5299	10598	5	2120
TOTAL					7261

TOTAL cheltuieli directe generale :

690574 lei

Numarul pat-zi (a.2014)

11398 pat-zi

Numarul caz/tratat (a.2014)

6491 caz-tratat

**Costul 1 pat-zi fără medicamente
(690574 lei / 11398 pat-zi)**

61 lei

**Durata medie pentru 1 caz-tratat
(11398 pat-zi / 6491 caz)**

1,8 pat-zi

Suma cheltuielilor pentru 1 caz/tratat (61 lei*1,8 pat-zi)

110 lei

CHELTUIELI ÎN STAȚIONAR

Stationar sectia Chimioterapie N3 a.2014

I Cheltuieli anuale generale pentru sectia

1. Remunerarea muncii cu contribut.oblig.

anul 2014	963759 lei
Contribuțiile la asigurările sociale de Stat (23%)	210616 lei
Primile de asig.oblig.de as.med.ac.de pat. (4 %)	36629 lei

2. Alimentarea pacientilor

Numarul pat-zi alimentati	14555	522525 lei
Costul efectiv pentru 1 pat-zi	35,9	
Total cheltuieli = 14555*35,9	522525	

3. Cheltuieli de regia (anual)

	213486 lei	
- Energia electrica	45504 lei	
(100 kw * 20 incap. * 12 luni) =		24000 kw
- Apă și canalizația	52345 lei	
		1900 m3
- Apă caldă	51300 lei	
(1900 M3 * 0,2)=		380 m3
- Energia termica	64337 lei	
(3260 Gkal/41188m2*686,3 m2)=		54,32 Gkal

4. Alte cheltuieli:

	225193 lei	
- Autosolubritate (289227lei/41188 m2*686,3 m2)		4819 lei
- Chelt.de comunic.(83958 lei/400 numer*3numer)		630 lei
- Spalarea albiturilor(10080 kg * 21,80 lei)		219744 lei

5. Inventar moale

35240 lei

Denumirea	Norma	Pretul	Suma	Num.	Suma totala
Halat medical	1,33	200	266	20	5320
Stergar	2	30	60	20	1200
Albituri p/u pacienti					28720
Total					35240

6. Inventar tare

14520 lei

Denumirea	Suma
Destrugator ace	2560
Infuzumator	2570
Aparat de telefon	300
Printer	550
UPS Power	564
Higrometru	347
Stetoscop	197
Tonometru	1936
Vas din aluminiu	374
Caldare	300
Vesela	1000
Stetofonendoscop	1542
Dulap	1228
Stative	1052
Total	14520

7. Dezinfectante

2532 lei

Denumirea	Pretul	Num.	Suma totala
HMI UNIS 1L	220	2	440
HMI Cetridin	240	1	240
Roda super	181,44	3	544

Virobac 1 L	194,4	2	389
Virobac+ 1 L	194,4	1	194
NICA AMICID 1 L	150	2	300
NiCA Izoseptic 1 L	85	5	425
Total			2532

8. Marfuri de uz gospodaresc

17988 lei

Denumirea	unit.	Numărul	Pretul	Suma
Detergent	kg	30	21,85	655,5
Praf de curătat	kg	30	8,28	248,4
Sapun lichid	litre	48	27,57	1323,36
Lichid/vesela	litre	30	12,6	378
Sapun gospod.	buc.	30	3,89	116,7
Clorura de var 5%	kg	216	21,57	4659,12
Birotica si alte marfuri gosp.				10607
Total				17988,08

9. Uzura anuală a clădirii (686,3 m2)

22675 lei

Denumirea	Suprafata totală clădirii	Uzură anuală		Uzură anuală pentru încăperi	
		total	pentru 1 m2	suprafața	suma anuală
Blocul chirurgical	27268,4	900917,74	33,04	686,3	22675

10. Uzura anuală a utilajului

3865 lei

Denumirea utilajului	NUM.	Costul	Suma totală	Perioada de amortizare	Uzura anuală
	buc.	lei	lei	ani	lei
Dulap cu aer uscat	1	9400	9400	5	1880
Conditioner	1	2775	2775	3	925
Seringe pump	1	5299	5299	5	1060
TOTAL					3865

TOTAL cheltuieli directe generale :

2269028 lei

Numarul pat-zi (a.2014)

14579 pat-zi

Numarul caz/tratat (a.2014)

2434 caz-tratat

Costul 1 pat-zi fără medicamente
(2269028 lei/ 14579 pat-zi)

156 lei

Durata medie (pat-zi)
(14579 pat-zi / 2434 caz)

6 pat-zi

Suma cheltuielilor pentru 1 caz/tratat (156 lei * 6 pat-zi)

936 lei

GRILA DE SELECȚIE A PACIENȚILOR PENTRU TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AMBULATORIU

Selectarea pacienților pentru tratamentul chimioterapeutic în condiții de ambulator se efectuează în urmă:

- Indicațiilor generale și perspectivelor de reușită a chimioterapiei pentru localizarea dată și a caracteristicilor histologice. Diagnosticul de cancer confirmat cu certitudine, prin histologie sau citologie, preferabil incluzând prezența de caracteristici imunohistochimice.
- Evaluării stării generale a pacientului, statusul de performanță al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG) cuprins între 0 și 2.
- Evaluării a patologiilor concomitente (comorbidități asociate compensate).
- Cu consimțământul informat al pacientului de a se trata în condiții de ambulatoriu și familia pacientului cooperantă.
- Preferabil locuința pacientului să se afle la o distanță de max 60-90 minute de mers cu mijloace de transport de la spital.

Contraindicații pentru chimioterapia de ambulator:

- Generalizarea procesului oncologic cu afectarea organelor vitale și starea generală gravă a pacientului, statusul de performanță ECOG mai mare de 2.
- Afecțiuni specifice ale membranelor seroase, însoțite de efuziuni masive în cavitatea pleurală, peritoneală sau pericard, care necesită introducerea citostaticelor intracavitar.
- Prezența disfuncțiilor/bolilor psihice.
- Vârsta înaintată a pacientului cu patologie concomitentă pronunțată.
- Patologie concomitentă în forma cardiopatie ischemică necontrolată sau insuficiența congestivă simptomatică necontrolată (clasa III-IV NYHA), hipertensiune arterială de gradul II-III, însoțită de crize periodice.
- Antecedente cunoscute de accident cerebral sau cerebrovascular într-un interval de 12 luni.
- Insuficiența respiratorie de gradul II-III.
- Afecțiunile rinichilor sau hepatocolecistita cronică cu frecvente acutizări.
- Diabet zaharat decompensat.
- Insuficiența venoasă cronică de gradul II-III.
- Infecție activă, infecție cunoscută cu HIV, VHB sau VHC, care este simptomatică sau necesită terapie activă.
- Reacții alergice, inclusiv la unele medicamente și la transfuzia de sânge. Întoleranța individuală la un medicament citostatic depistată în perioada tratamentelor anterioare.
- Leucotrombocitopenii grave sau rezistente, depistate în timpul chimioterapiei sau radioterapiei anterioare.
- O altă boală cronică sau afecțiune gravă, necontrolată, care în opinia medicului ar putea afecta urmărirea tratamentului specific ambulator.
- În cazul când administrarea citostaticelor anterioară în condiții de ambulatoriu a fost însoțită de efecte secundare pronunțate, se recomandă spitalizarea pentru etapa următoare a chimioterapiei.
- Programe de chimioterapie administrarea cărora durează mai mult de 6-8 ore și

necesită observare continuă.

- Terapia cu Ifosfamida, care are o toxicitate ridicată și necesită administrarea simultană a agentului uroprotectiv Mesna®, care trebuie continuată încă 12 ore.
- Tratamentul chimioterapic cu doze mari de citostatice (Cisplatin 100 mg/m² sau mai mult, doze mari de Metotrexat sau Cyclophosphamida), care implica perfuzia intravenoasă de lungă durată, tratamentul de suport și monitorizare extinsă.
- Chimioterapie cu potențial emetogen sever. În cazul în care, terapia ambulatorie antiemetică efectuată anterior a fost inefficientă, tratamentul chimioterapic ulterior trebuie administrat în staționar.
- Chimioterapie intra-arterială, intraperitoneală/intrapleurală, chimio-embolizarea.
- Tratament combinat chimio-radioterapic.
- Protocoale de tratament experimental.
- Situații sociale care ar limita complianța pacientului față de tratament.
- Alte situații decât cele enumerate mai sus, atunci când situația o impune.

În categoria contraindicațiilor relative putem include:

- Vârsta înaintată a pacientului.
- Cașexie.
- Hiper calciemie simptomatică.
- Prezența de metastaze cerebrale simptomatice.
- Cerințele speciale privind administrarea preparatelor.
- Numărul de linii de tratament anterior efectuate (pacienții anterior pre-tratați).
- Incapacitatea legală sau capacitate legală limitată.

Indiferent de linia de chimioterapie prescrisă, ***evaluarea prealabilă a riscului de complicații toxice este o necesitate esențială în individualizarea monitorizării ambulatorii.*** Evaluarea prealabilă a riscului toxic trebuie adaptată în mod special în cazul PChT, ținând cont de fragilitatea pacienților care ar putea beneficia de acest tratament. Pacientul va fi consultat în primul rând de către medicul specialist oncolog în conformitate cu criteriile oncologice. O individualizare mai complexă a riscului trebuie realizată ulterior de către chimioterapeut în Staționarul de zi, sub forma unei vizite pre-tratament cu examenul clinic, evaluarea pierderii ponderale, interogatoriul alimentar și bilanțul biologic. Evaluarea biologică include un bilanț convențional în cercetarea analizei de sânge și al disfuncțiilor hepatice sau renale, și, de asemenea, examenul parametrilor nutriționali: modificarea greutății și statusului funcțional (starea generală), modificarea simptomatică (anamneza simptomelor nou-survenite), modificarea constantelor biologice și ale markerilor proteici.

Această evaluare necesită o disponibilitate și o bună coordonare a echipei medicale față de pacientul oncologic. Putem critica asemenea abordare din perspectiva cheltuielilor financiare și a celor legate de resursa umană, însă, trebuie să ne imaginăm și să percepem impactul calitativ incomensurabil și beneficiile din perspectiva relației medic-pacient, cât și din perspectiva caracterului ”integral” (exhaustiv) de culegere a datelor care ar permite identificarea pacienților vulnerabili și expuși riscurilor.

Este necesar să cunoaștem în mod special, pe lângă factorii medicali, și aspectele ce țin de mediul social, spiritual al pacientului, factori care afectează statutul psiho-somatic, toleranța la medicație și conduc la decompensarea stării pacientului în cursul tratamentului chimioterapic. Analiza de ansamblu a datelor colectate în momentul primei vizite la medicul chimioterapeut, evaluarea corectă a gradului de risc toxic la inițierea chimioterapiei, trebuie să fie în competențele unei echipe pluridisciplinare extinse, din care să facă parte și medicii specialiști în cardiologie, endocrinologie, neurologie, hepatologie etc.

În momentul inițierii primului ciclu de ChT, medicul chimioterapeut este obligat să prezinte și să explice pacientului recomandările privind tratamentul de suport pentru prevenirea efectelor secundare ale tratamentului citotoxic, recomandări care să cuprindă și numerele de telefon ale Staționarului de zi și medicului chimioterapeut curativ. Alte indicații vor direcționa pacientul către laboratorul pentru prelevări de sânge: unele dintre ele vor servi pentru realizarea bilanțului standard înaintea chimioterapiei, altele vor fi destinate bilanțului sanguin intermediar de vigilență (monitorizare). Indiferent de existența riscului unei toxicități, este obligatorie menținerea unui contact permanent între medic și pacient în prima săptămâna de chimioterapie.

În cazul efectelor adverse cu severitate redusă și existența condițiilor de mediu adecvate (anturajul pacientului, percepția gravității, mijloace de transport, distanța până la spital) se poate prevedea îngrijirea completă în condiții de ambulatoriu. În toate celelalte cazuri, se recomandă spitalizarea inițială, cu caracter instructiv, pentru prima cură de tratament.

Principiul de bază al chimioterapiei de ambulatoriu constă în aplicarea unor programe și regimuri de tratament sistemic medicamentos flancat de tratamente de suport care, pe lângă eficiența curativă, permit un control riguros al reacțiilor toxice, deosebit de periculoase în condițiile extraspitalicești.

**ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR OBTINUTE
„METODA DE IMPLEMENTARE A GRILEI DE SELECȚIE A PACIENȚILOR
ONCOLOGICI PENTRU TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AMBULATORIU”**



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC**

FIȘĂ

ce confirmă implementarea practică a elaborărilor:

„METODA DE IMPLEMENTARE A GRILEI DE SELECȚIE A PACIENȚILOR
ONCOLOGICI PENTRU TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AMBULATORIU”.

Clinica Institutul Oncologic din Republica Moldova
MD 2025, Chișinău, str. Testemițanu 30

1. Elaborarea ”Metodei de implementare a grilei de selecție a pacienților oncologici pentru tratamentul chimioterapic ambulatoriu”.
- Autori: 1. Cernat Victor (Prof., dr.hab.șt.med., șef lab. științific „Diagnostic și Management”);
2. Bulat Iurie (Prof. cercetător, dr.hab.șt.med., șef Departamentul „Chimioterapie”);
3. Monul Victoria (Doctorand, medic-chimioterapeut CCD).
2. Recomandată de Consiliul de Experți al MS RM și secția Științe Medicale a AȘ RM.
3. IMSP Institutul Oncologic. Metoda a fost elaborată de un grup de colaboratori ai laboratorului științific „Diagnostic și Management”, „Chimioterapia și hematologia” și Staționarul de zi.
4. Instituțiile curativ-profilactice, care au implementat elaborările expuse în documentul dat:
Metoda este implementată în secția Staționar de zi CCD IMPS Institutul Oncologic.
5. Formele de implementare (seminare, pregătirea cadrelor, avize etc.) și rezultatele aplicării metodei: Metoda a fost utilizată până în prezent pe un eșantion de 196 de pacienți cu cancer pulmonar avansat, cancer al glandei mamare metastatic și cancer metastatic al colonului, este folosită în continuare în selecția a pacienților oncologici pentru tratamentul chimioterapeutic în condiții de ambulatoriu și ține cont de starea generală a pacientului, statusul de performanță, vârstă, complicații cauzate de localizarea neoplaziei, comorbidități asociate, speranța de viață, cerințele speciale privind administrarea preparatelor, posibilitatea controlului efectelor adverse.
6. Obiecții și propuneri: Implementarea Grilei de selecție a pacienților pentru tratamentul chimioterapic aplicat în condiții de ambulatoriu a demonstrat eficiența acestuia în condiții de siguranță pentru viața bolnavului, prin ameliorarea calității vieții pacienților oncologici, inclusiv argumentarea socio-economică. Rezultatele obținute au permis optimizarea conduitei terapeutice în condițiile Staționarului de zi.

Vicedirector știință, Academician ASM, Profesor

Responsabil de implementarea elaborărilor
Dr.hab.șt.med.

Vicedirector medical IMSP Institutul Oncologic
Dr.șt.med.

Șef Secție Staționar de zi CCD IMSP IO
Dr.șt.med.



Gh. Țîbîrnă

V. Eftodii

S. Ștepa

I. Clipca

**ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR OBȚINUTE
„METODA DE IMPLEMENTARE A SCHEMELOR MODERNE DE TRATAMENT
CHIMIOTERAPIC ÎN CADRUL STAȚIONARULUI DE ZI A CCD AL IMSP IO”**



**MINISTERUL SANATATII REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC**

FIȘĂ

ce confirmă implementarea practică a elaborărilor:

„METODA DE IMPLEMENTARE A SCHEMELOR MODERNE DE TRATAMENT
CHIMIOTERAPIC ÎN CADRUL STAȚIONARULUI DE ZI A CCD AL IMSP IO”.

Clinica Institutul Oncologic din Republica Moldova
MD 2025, Chișinău, str. Testemițanu 30

1. Elaborarea ” Metodei de implementare a schemelor moderne de tratament chimioterapic în cadrul Staționarului de Zi a CCD al IMSP IO”.

Autori: 1. Cernat Victor (Prof., dr.hab.șt.med.,șeflab.științific,„Diagnostic și Management”);
2. Bulat Iurie (Prof. cercetător, dr.hab.șt.med., șef Departamentul „Chimioterapie”);
3. Monul Victoria (Doctorand, medic-chimioterapeut CCD).

2. Recomandată de Consiliul de Experti al MS RM și secția Științe Medicale a AȘ RM.

3. IMSP Institutul Oncologic. Metoda a fost elaborată de un grup de colaboratori ai laboratorului științific „Diagnostic și Management”, „Chimioterapia și hematologia” și Staționarul de zi.

4. Instituțiile curativ-profilactice, care au implementat elaborările expuse în documentul dat:
Metoda este implementată în tratamentul chimioterapic al tumorilor maligne în secția Stationar de zi CCD IMPS Institutul Oncologic.

5. Formele de implementare (seminare, pregătirea cadrelor, avize etc.) și rezultatele aplicării metodei: Metoda a fost utilizată până în prezent pe un eșantion de 196 de pacienți cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, cancer al glandei mamare metastatic și cancer metastatic al colonului din lotul de studiu, cărora li s-au aplicat 756 cure de tratament cu scop curativ și este folosită în continuare la pacienții cu tumori maligne tratați în condiții de ambulatoriu. Din perspectiva calității vieții, eficacității și eficienței tratamentului chimioterapic în cazul pacienților cu cancer avansat, recomandăm administrarea medicației în condiții de ambulatoriu.

6. Obiecții și propuneri (text): Din punct de vedere al politicilor de sănătate, a eficienței economice și a calității actului medical, creșterea rolului Staționarul de zi reprezintă o soluție pentru modernizarea și dezvoltarea sistemului oncologic în noile realități socio-economice.

Vicedirector știință, Academician AȘM, Profesor

Gh. Țîbîrnă

Responsabil de implementarea elaborărilor
Dr. hab.șt.med.

V. Eftodii

Vicedirector medical IMSP Institutul Oncologic
Dr.șt.med.

S. Ștepa

Șef Secție Staționar de zi CCD IMSP IO
Dr.șt.med.

I. Clipca

CERTIFICAT DE INOVATOR
„GHID-UL PACIENTULUI ONCOLOGIC SUPUS TRATAMENTULUI
CHIMIOTERAPIC”



**ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI
„GHID-UL PACIENTULUI ONCOLOGIC SUPUS TRATAMENTULUI
CHIMIOTERAPIC”**

**ACTUL
PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI**

Prezenta propunere de inovație nr. 6/16

cu titlul: Ghidul pacientului Oncologic supus tratamentului chimioterapic

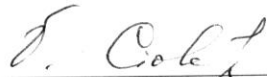
este implementată de la data 14.04.2016

Locul implementării: Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic
Secția Staționar de zi

Autorii : Monul Victoria, medic chimioterapeut CCD IMSP IO;
Bîlba Valeriu, d.ș.m., secretarul științific IMSP IO;
Bulat Iurie, d.h.ș.m., Profesor cercetător, Șef Departamentul Chimioterapie IMSP IO;
Cernat Victor, d.h.ș.m., Profesor cercetător, Șef Laborator Diagnostic și Management IO.

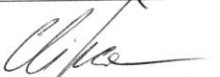
Conducătorul unității unde a fost efectuată implementarea

Vice – Director CCD al IMSP IO, d.ș.m.



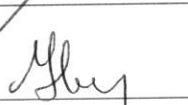
V. Ciobanu

Șef secție Stășionar de zi CCD, d.ș.m.



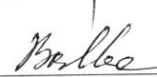
I. Clipca

Vice – Director pe problemele științei a IMSP IO,
dr. habilitat, profesor universitar, academician ASS



Gh. Țibîrnă

Responsabil pentru Inovații și
Transfer tehnologic



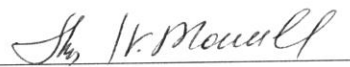
V. Bîlba

A luat cunoștință de
data implementării inovației

autorul (ii):

29 septembrie 2016

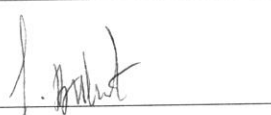
Monul Victoria, medic chimioterapeut CCD IMSP IO



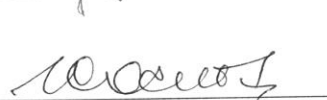
Valeriu Bîlba, d.ș.m., secretarul științific IMSP IO



Iurie Bulat, d.h.ș.m., Profesor cercetător,
Șef Departamentul Chimioterapie IMSP IO



Victor Cernat, d.h.ș.m., Profesor cercetător,
Șef Laborator Diagnostic și Management IMSP IO





GHID-UL PACIENTULUI ONCOLOGIC SUPUS TRATAMENTULUI
CHIMIOTERAPIC



***GHID-ul pacientului oncologic
supus tratamentului
chimioterapic***

Sub redacția: **Dr. Victoria Monul**
Prof. Iurie Bulat
Prof. Victor Cernat
Dr. Ludmila Topchin

**„Bolnav am fost și M-ați cercetat... Întrucât ați făcut unuia
dintr-acești frați ai Mei, mai mici, Mie Mi-ați făcut,,
Evanghelia după Matei, capitolul XXV, 36-40**

Apariția acestui Ghid se datorează în primul rând înaintașilor noștri, generației fondatoare a Școlii Oncologice de la Chișinău: Fiodor Monul, Gheorghe Honelidze, Gheorghe Țâbârnă, Ion Moiş, Ion Bideac, Ion Corcimaru, Iraida Iacovleva, Dora Coibanu, Semion Coşciug, Nina Novicova etc. care au știut să clădească și să imprime profesiei de medic vocația de a îngriji pe bolnav, pentru ca Dumnezeu vrea ca iubirea pe care i-o datorează oamenii să se reverse asupra bolnavilor.

Profesorilor noștri, Victor Cernat, Iurie Bulat, Lucian Miron, Pavel Chirilă etc. cărora le exprimăm recunoștința și pe această cale în primul rând pentru răbdarea părintească cu care ne-au învățat ca medicul trebuie să fie, în același timp, un savant care iubește din tot sufletul știința medicală, dar și o ființă care se jertfeste pentru alții...

Colegilor noștri din Iasi, Brasov, Cluj, Bucuresti, Dr. Delia Mateescu, Dr. Alice Bălăceanu, Dr. Mihai Ciochinariu, Dr. Ștefănel Vlad, Daniela Livadaru, Dr. Daniela Moșoiu care au întreprins un asemenea demers înaintea noastră, demers care ne-a inspirat și ne-a fost de îndrumare și noua mai ales prin spiritul și credința că, prin profesia sa, medicul devine prietenul și confidentul celor ce suferă, care-l ascultă și se supun prescripțiilor lui.

Și nu în ultimul rând, colegilor noștri din Chisinau Dr.Valeriu Isac, Dr. Angela Bivol, Dr.Valeriu Bîlba, Dr. Ludmila Topchin, Natalia Coşciug și Anda Brașoveanu, care au sesizat stringența unui asemenea Ghid pentru Omul care caută soluții la problema răului și a bolii în frunte cu boala cea mai teribilă, iar această căutare este pentru oricine lucrul cel mai de preț.

Prin urmare În Ghidul pacientului oncologic sunt explicate cele mai importante metode de diagnostic și tratament, modul în care se pot depăși eventualele reacții adverse, regulile de conduită și alimentare, tipurile și modul de administrare a tratamentelor de suport.

Ghidul pacientului oncologic supus tratamentului chimioterapic va avea și scopul de a îmbunătăți relația medic-pacient prin faptul că vă oferă pacientului informații, posibilitatea de a participa activ la deciziile medicale, contribuind astfel la creșterea implicării și conștientizării pacientului la actul medical, fapt care contribuie esențial la eficiența și eficacitatea tratamentului. Ghidul pacientului va avea și scopul de a contribui la creșterea calității vieții pacientului supus tratamentului chimioterapic prin menținerea modului obișnuit de viață și respectarea metodelor științifice de tratament.

Dr. Victoria Monul

Cititorule drag,

a te confrunta cu diagnosticul de cancer nu este ușor. Nu doar din cauza că această maladie este complexă, dar și pentru că este o boală care are un imens impact socio-psihologic.

În prezent există peste 100 de tipuri de cancer care se supun cu succes tratamentului și tot mai mulți pacienți demonstrează o rată înaltă a supraviețuirii.

E cunoscut faptul că fiecare ființă umană este UNICLĂ și răspunsul la tratament este diferit.

Dacă ai aflat că ți-a fost diagnosticat un oarecare tip de cancer, încearcă să-ți înfrângi frica, neputința, slăbiciunea...

Nu ezita să te adresezi medicului cu întrebările care te frământă! Fii insistent și consecvent în realizarea indicațiilor medicale pentru a-ți atinge scopul propus: o viață trăită intens, util și cu sentimentul împăcării cu tine însuși și cu cei din jur. Ajută-ți membrii familiei, prietenii, cunoscuții, ca ei la rândul lor să evite acele riscuri la care ai fost supus tu pe parcursul vieții. Astfel îi vei proteja de boală. Iar toate acestea vor da un sens nou existenței tale.

Fă-ți timp pentru a medita, schimbă-ți viziunea asupra vieții prin descoperirea frumuseții care te înconjoară; încearcă să devii mai bun realizând cât mai multe lucruri de folos, astfel demonstrându-le oamenilor dragi cât de mult îi iubești și că le ești recunoscător pentru faptul că îți sunt alături în clipele dificile.

Este momentul să demonstrezi că poți aduce un omagiu VIEȚII prin capacitatea și dorința ta de a lupta pentru propria sănătate, pentru liniștea și bucuria FAMILIEI TALE, pentru schimbări spre mai bine a sensului și calității destinului tău. Vei izbuti, cu siguranță, prin eliminarea factorilor nocivi și a comportamentului de risc, să-ți fortifici capacitatea de apărare a sistemului imun. Aceasta fiind și un suport substanțial pentru asigurarea eficacității tratamentului chimioterapeutic indicat.

Familia, bineînțeles, are menirea de a susține pacientul aflat în tratament chimioterapeutic prin afecțiune și grijă zilnică. Ambianța prietenoasă din familie va crea acel climat psiho-emoțional, care îți va oferi încredere în forțele proprii, dragoste de viață, precum și sentimentul unei comuniuni spirituale atât de necesare.

Ghidul pacientului supus tratamentului chimioterapeutic îți va ajuta, cu certitudine, să devii un luptător pentru a spori calitatea vieții tale.

Gândește pozitiv! Fii mai tare decât durerea și mai puternic/ă decât slăbiciunea! Te asigur, vei reuși!

Medic și pacient Ludmila Topchin

INTRODUCERE

Cancerul constituie o problemă de sănătate publică de actualitate stringentă, reprezentând o sursă generatoare de morbiditate și mortalitate, cu implicații majore în domeniul medical și în cel socio-economic. Studiile statistice asupra incidenței cancerului și mortalității prin tumori maligne au relevat o tendință de creștere globală. Actualitatea patologiei date se accentuează prin frecvența crescută și gravitatea sporită, prin complexitatea diagnostică și terapeutică pe care o presupun și, nu în ultimul rând, prin prognosticul de viață rezervat, atunci când diagnosticul este stabilit într-un stadiu avansat al bolii. Este momentul în care fiecare pacient își pune întrebarea firească care sunt cauzele apariției bolii?

Studiile recente au relevat o relație directă între modul de viață și probabilitatea apariției bolii oncologice. *Alimentația incorectă, stres-ul, poluarea mediului înconjurător, adresarea tardivă la medic precum și un șir lung de alte cauze care concură împreună sau separat la apariția acestei maladii.*

Printre factorii de risc pe care ar trebui să-i evităm sunt:

- substanțe chimice oncogene: pesticide, insecticidele, unele E-uri (aditivii alimentari), medicamente imunosupresoare;
- nivelul de radioactivitate crescut;
- poluarea electromagnetică: telefonie mobilă, telecomunicații;
- expunerea excesivă la soare;
- abuzul alimentar și obezitatea;
- consumul de organisme modificate genetic (soia etc.);
- prepararea alimentelor în cuptor cu microunde, tratate la temperaturi agresive sau ultraviolete, congelări prelungite, conservări agresive;
- abuzul de carbohidrați rafinați (zahăr, făină albă), carne roșie, grăsimi;
- abuzul de sare;
- consumul apei poluate;
- abuzul de alcool;
- fumatul;
- renunțarea la alăptarea normală și automedicația cu medicamente hormonale;
- folosirea abuzivă a suplimentelor alimentare;
- conflicte nerezolvate etc.

Mic dicționar de termeni medicali

Cancerul - este un termen care definește o multitudine de afecțiuni umane, caracterizate printr-o creștere anormală, haotică, a unor celule într-un anumit organ sau țesut. Această creștere aberantă, necontrolată, duce la apariția unei tumori, numită și **tumoră primară**. De aici tumorile maligne (canceroase) se pot răspândi în întreg organismul, ducând la formarea de noi tumori - numite și **leziuni secundare sau metastaze**. Cauzele acestei boli sunt diverse, neexistând un singur factor de risc care să poată fi incriminat în apariția cancerului. În general există factori de risc legați de mediul de viață, factori de risc legați de comportamentul individual și diversele obiceiuri (alimentație, fumat, sedentarism etc.), precum și factori genetici, moșteniți.

Recidivă - reluarea evoluției bolii maligne local sau loco-regional (în locul sau regiunea anatomică în care s-a dezvoltat tumora primară).

Diagnosticul de certitudine - este un examen histopatologic al țesutului tumoral, obținut printr-o intervenție chirurgicală curativă sau o simplă biopsie.

Biopsie - recoltarea de celule sau fragmente tisulare de la nivelul unui organ sau țesut pentru examinare anatomopatologică, în vederea precizării diagnosticului de certitudine. Medicul

anatomopatolog studiază această probă la microscop sau efectuează și alte teste cu acest fragment tisular. Există mai multe tipuri de biopsie: incizională - se extrage o probă de țesut dintr-o tumoră, excizională - se extrage întreaga tumoră sau aria suspectă; biopsie cu ac mare („core-biopsy“, trepan-biopsie), sau cu ac fin (puncție aspirativă cu ac fin) - se extrag fragmente tisulare mici în „core biopsy“ și grupuri de celule, în cazul puncției aspirative cu ac fin.

Stadiul maladiei - există 4 stadii principale ale bolii maligne notate de la I la IV. În care I și II sunt considerate stadii incipiente cu prognostic bun, frecvent curabile, iar stadiile III și IV sunt stadii avansate de boală cu prognostic mai puțin favorabil sau chiar rezervat. Există și un stadiu preclinic de boală așa numitul stadiu 0, sau microscopic, descoperit (frecvent întâmplător) înainte de apariția unor modificări clinice sau paraclinice uzuale. Pentru stabilirea stadiului de boală se efectuează toate investigațiile imagistice și de laborator necesare fiecărui tip de localizare a cancerului, deoarece planul de tratament depinde în mod esențial, printre alți factori, și de stadiul bolii.

Tratamentele specifice - reprezintă toate tipurile de terapie: chirurgicală, radioterapie, chimioterapie, imunoterapie, hormonoterapie, terapii țintite etc. utilizate de către echipa medicală în tratamentul unui pacient, pentru eradicarea tumorii primare și a metastazelor.

Tratamentele simptomatice, suportive - tratamentele utilizate pentru controlul simptomelor bolii și pentru susținerea generală a organelor și sistemelor pacientului afectate de boala în sine sau de tratamentele utilizate (reacțiile adverse ale acestora).

Bilanțul (obiectivizare) - reprezintă totalitatea investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator efectuate unui pacient:

- preterapeutic - pentru stabilirea planului de tratament;
- de etapă - pentru aprecierea răspunsului la tratament și orientarea acțiunilor medicale viitoare;
- postterapeutic - după finalizarea tratamentelor specifice și intrarea pacientului în etapa de monitorizare.

Monitorizarea (supraveghere) - reprezintă procesul de supraveghere activă a unui pacient oncologic care și-a încheiat etapele de tratament specific. Se caracterizează prin existența unui număr de controale periodice la care pacientul trebuie să se prezinte. Rolul acestor controale este acela de a depista la timp, posibilele recidive sau metastaze la distanță pentru un tratament precoce și corect, care să sporească șansele de vindecare ale pacientului. Investigațiile clinice (percuția, palpația etc) și paraclinice (instrumentale și de laborator) se efectuează la fiecare control, iar frecvența acestora depinde de tipul de tumoră, localizarea ei și tratamentele specifice efectuate anterior.

Metode de tratament

Medicul oncolog stadializează boala malignă, pentru a oferi pacientului tratamentul cel mai adecvat în funcție de stadiu, dar și de alți factori cum ar fi vârsta, status-ul de performanță (gravitatea stării generale), patologia asociată și starea psihologică a acestuia. Pentru a preciza diagnosticul de boală și stadiul, în vederea elaborării planului de tratament, împreună cu ceilalți membrii ai echipei multidisciplinare, medicul oncolog utilizează următoarele documente medicale ale pacientului:

- Protocolul tratamentului chirurgical.
- Examenul histopatologic al piesei operatorii, sau în rezultatul unei biopsii.
- Examenul imunohistochimic al tumorii.
- Examenele citologice.

- Rezultatele unor investigații imagistice: radiografii, ecografii, examene de tomografie computerizată (TC), de rezonanță magnetică nucleară (RMN), scintigrafii, tomografii cu emisii de pozitroni (PET) etc.
- Endoscopii digestive, bronhoscopii, cistoscopii etc.
- Analize de laborator diverse - hematologice, biochimice, markeri tumorali.

Există trei metode principale de tratament în cancer:

1. **tratamentul chirurgical** (operația, intervenția chirurgicală);
2. **tratamentul radioterapeutic** (tratamentul cu radiații ionizante, denumite în limbajul nemedical raze);
3. **tratamentul medicamentos** (exemple: chimioterapia sau terapia citostatică, hormonoterapia, imunoterapia, terapii țintite etc.).

În majoritatea cazurilor este folosită o combinație între aceste tratamente, dar ele se pot aplica și independent, ca tratament exclusiv.

Chimioterapia

Tratamentul esențial al acestor patologii este chimioterapia, care poate fi efectuată atât în staționar, cât și în condiții de ambulatoriu și **asigură creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții pacienților oncologici**. Urmare tratamentelor efectuate, sute de mii de pacienți au o rată de supraviețuire înaltă.

Ce este chimioterapia? Chimioterapia este un tip de tratament al cancerului, care utilizează diverse medicamente cu administrare orală, subcutană, intramusculară, intravenoasă sau în perfuzie pentru a distruge celulele canceroase ale tumorii primare și ale leziunilor secundare la distanță (metastaze).

Cum acționează medicamentele citotoxice (citostatice)? Medicamentele acționează prin stoparea, sau încetinirea creșterii celulare, sau distrugerea celulelor tumorale, care sunt celule ce se dezvoltă rapid. În același timp ele acționează și pe celulele sănătoase cu creștere rapidă, cum ar fi cele sanguine (leucocite, trombocite, eritrocite), de la nivelul mucoaselor digestive, rădăcinii părului etc., provocând astfel o serie de reacții adverse, în general reversibile după încheierea tratamentului.

Cum se suportă chimioterapia? Efectele secundare ale chimioterapiei au fost reduse în mare parte datorită progreselor în tratamentul specific, inclusiv celui de suport, dar ele încă mai există și poate fi dificilă depășirea lor. Tratamentul chimioterapic este asociat cu tratament de suport, pentru a reduce aceste efecte secundare cum ar fi greața, vărsăturile, constipația sau diareea (dereglări de scaun), stomatita, anemia, trombocitopenia, leucopenia asociată cu complicații infecțioase, alopecia (căderea părului) etc. Acestea pot varia în funcție de citostaticele prescrise și a protocolului de tratament, ele sunt tranzitorii și pot dispărea la finalul tratamentului.

De câte feluri este chimioterapia și care sunt scopurile utilizării acestui tratament? În funcție de tipul de tumoră malignă și de stadiul bolii, chimioterapia poate fi:

- **Neo-adjuvantă** – se utilizează înaintea unei intervenții chirurgicale, pentru a optimiza rezultatele acesteia, pentru a crește siguranța intervenției (ex.: prin scăderea dimensiunilor tumorii și apariției condițiilor pentru o intervenție chirurgicală efectuată în limitele țesuturilor sănătoși).
- **Adjuvantă** – chimioterapia care se desfășoară postoperator - un număr fix de cure de tratament prevăzute de ghidurile de terapie. Această chimioterapie are rolul de a

consolida rezultatul unei intervenții chirurgicale curative, efectuându-se cu scopul de a preveni eventuale recăderi ale bolii, atât locale (recidive) cât și la distanță (metastaze).

- De menținere – există în prezent unele localizări ale cancerului în care prelungirea administrării unor citostatice pe perioade mai lungi de timp are un impact favorabil asupra evoluției bolii.
- De sensibilizare – chimioterapia care se administrează unor pacienți în timpul efectuării radioterapiei cu scopul de a sensibiliza (marca) celulele maligne, de a le face mai vulnerabile la acțiunea radiațiilor.
- Paliativă – chimioterapia care se aplică în stadiile avansate de boală în care intenția nu mai este de curabilitate a bolii, ci de prelungire a supraviețuirii și creștere a calității vieții. Se utilizează mai multe linii succesive de terapie, fiecare linie utilizând un anumit protocol de chimioterapie, care se schimbă atunci când boala progresează sau apar toxicități severe, inacceptabile. În acest caz nu există un număr fix de serii de tratament prevăzut în ghidurile de terapie.

Cine recomandă chimioterapia? Atât chimioterapia cât și alte tratamente medicamentoase (imunoterapia, hormonoterapia, terapiile țintite, tratamentul cu bisfosfonați) sunt recomandate și se efectuează la indicația specialistului oncolog medical - chimioterapeut, care colaborează cu ceilalți membri ai echipei multidisciplinare pentru stabilirea planului general de tratament, cu toate etapele sale, cu tipurile de tratament ce vor fi utilizate.

Cum sunt prescrise medicamentele citostatice? Chimioterapeutul recomandă fiecărui pacient un anumit protocol de tratament, care cuprinde unul sau mai multe citostatice. Acest protocol se elaborează ținând cont obligatoriu de următorii factori: localizarea bolii, tipul de cancer; stadiul bolii; tipul de chimioterapie preconizat (vezi mai sus neo-adjuvantă, adjuvantă etc.); recomandările ghidurilor de terapie; patologia asociată a pacientului (alte boli); starea generală și vârsta; preferințele pacientului.

Cum se calculează dozele de citostatice? Odată ales protocolul terapeutic, medicul oncolog va calcula doza fiecărui citostatic în funcție de mai mulți factori: greutatea și înălțimea pacientului (se calculează suprafața corporală); rezultatele analizelor de sânge – hemogramă (analiza generală a sângelui), analiza biochimică (urea, creatinina, enzime hepatice, glicemia etc.); rezultatele altor investigații specifice fiecărui pacient; toleranța curelor anterioare a chimioterapiei (dacă pacientul a mai efectuat tratamente cu citostatice).

Unde se poate efectua chimioterapia?

- la spital (secțiile de Chimioterapie nr.1, 2 sau 3 al IMSP Institutul , sau IMSP Spitalul Clinic Municipal Bălți și Tiraspol), pacientul fiind internat un anumit număr de zile în funcție de protocol.
- în Staționarul de zi al Centrului Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Onologic (policlinica), în regim de ambulatoriu.

Indiferent de locație, medicația e prescrisă de chimioterapeut și administrată de asistenții specializați. Pentru medicația orală există și posibilitatea administrării tratamentului specific de către pacient la domiciliu.

Indiferent de locul în care se administrează chimioterapia, medicul oncolog va monitoriza, prin măsuri specifice și adecvate fiecărei situații, modul de administrare și reacțiile adverse ce pot apare, pentru combaterea lor eficientă și rapidă.

Cât durează o serie de tratament în care se administrează un anumit protocol și care e frecvența acestor serii? O serie (o cură) de tratament se poate efectua într-un număr variabil de

zile în funcție de protocolul administrat (1, 2...chiar 28 zile consecutiv). Frecvența seriilor depinde de asemenea de protocolul utilizat, dar și de suportabilitatea tratamentului (toleranța tratamentului cu toate efectele lui secundare). Astfel ele se pot repeta cel mai frecvent la 21, 28 sau 48 de zile, dar și la 14 zile pentru anumite tipuri de protocol. Uneori se prelungește intervalul dintre seriile de tratament, pentru a permite refacerea organismului și ameliorarea simptomelor generate de toxicitatea medicamentelor utilizate.

Care sunt căile de administrare a citostaticelor? Chimioterapia poate fi administrată pacientului pe mai multe căi:

- intramuscular - injecții în mușchi;
- intravenos - injecții directe în venă, sau perfuzii endovenoase;
- intra-arterial - prin dispozitive speciale, care se introduc direct în arterele care irigă zona tumorală. Efectuat în anumite condiții procedeul se numește și chemo-embolizare;
- intraperitoneal - citostaticile se introduc direct în cavitatea peritoneală (abdomenală);
- intravezical - administrate în vezica urinară;
- intratecal - administrate prin puncția lombară (spinală) cu introducerea medicamentului în lichidul cerebrospinal;
- subcutan - sub piele;
- percutan - creme locale conținând citostatice administrate pe suprafețe cutanate;
- oral - pilule, tablete, capsule care se înghit.

Este important de știut că majoritatea citostaticelor utilizate în prezent se administrează în perfuzii intravenoase. La unii dintre pacienți abordul venelor periferice este dificil și devine și mai dificil după câteva serii de tratament (deteriorarea venelor de către citostatice), din acest motiv se preferă montarea unor dispozitive port, cunoscute și sub denumirea de camere implantabile în vene profunde, care se plasează sub piele sau inserție a cateterului central. Acest lucru se realizează printr-o intervenție chirurgicală, iar dispozitivele se vor putea apoi punționa mult mai ușor, eliminând o parte din stresul pacientului, legat de chimioterapie. Tot pentru facilitarea tratamentelor perfuzabile există și anumite pompe care se utilizează pentru perfuziile desfășurate pe perioade mai lungi de timp.

Ce condiții trebuie se întrunești pentru chimioterapie? Prima condiție pe care trebuie să o îndeplinească un pacient pentru a putea primi un tratament cu citostatice, este o stare generală acceptabilă care să-i permită să suporte un tratament cu efecte toxice.

Pentru majoritatea pacienților, în funcție de stadiul de boală și de protocolul utilizat, această stare generală se menține la un nivel satisfăcător, iar reacțiile adverse pot fi controlate eficient prin măsuri specifice.

Pacienții pot lucra în timpul chimioterapiei? Dacă starea generală a pacientului este bună și locul de muncă nu presupune eforturi fizice sau psihice intense și epuizante, răspunsul este DA. În măsura posibilităților, *pacientul nu trebuie să-și modifice viața personală și programul său obișnuit*. Dacă starea generală e mai precară, tipul de tratament mai dificil, pacientul lucrează în condiții grele, atunci răspunsul este NU. Cel puțin pe perioada efectuării tratamentului, pacientul trebuie să beneficieze de dreptul său legal de concediu medical.

Pacienții pot primi și alte medicamente în timpul chimioterapiei? Înainte de inițierea chimioterapiei trebuie să nu uitați să-i comunicați medicului chimioterapeut următoarele:

- ce medicamente luați în mod regulat;
- pentru ce boală și cine vi le-a prescris;
- de când luați aceste medicamente și cât de des.

Medicul oncolog vă va spune dacă le puteți lua și în timpul chimioterapiei și la nevoie va solicita consultul altor specialiști pentru eventuale ajustări de doze sau substituiri de medicamente.

Sunt permise vitaminele, mineralele și suplimentele nutritive în timpul chimioterapiei?

Deoarece unele din aceste produse pot modifica metabolizarea citostaticelor, putând influența răspunsul terapeutic, este **OBLIGATORIU SĂ INFORMAȚI MEDICUL CHIMIOTERAPEUT**, despre orice tip de medicament sau produs.

Cum vă puteți da seama dacă tratamentul cu citostatice, pe care îl urmați este eficient? Spre deosebire de tratamentele pentru alte afecțiuni, rezultatele unui tratament oncologic (incluzând aici și chimioterapia) se pot aprecia numai printr-un set complex de analize și investigații de laborator care se efectuează la intervale bine-definite de timp (obiectivizarea răspunsului la tratament se face la 2-4 cure de chimioterapie). Din acest motiv simpla interpretare a dispariției unor simptome, sau a apariției altora noi, nu este relevantă pentru aprecierea eficienței chimioterapiei. De asemenea unele efecte secundare severe vă pot induce ideea falsă că boala a evoluat. Pentru a avea o imagine clară asupra evoluției sub tratament a bolii, efectuați toate investigațiile recomandate de medicul oncolog și discutați cu acesta despre rezultatele obținute. Interpretările proprii sau conversațiile cu persoane nespecializate în diagnosticul și tratamentul cancerului, pot duce la confuzie, anxietate și chiar la abandonarea unui tratament eficient.

Terapie biologică

Este o metodă de tratament medicamentos care se mai numește și terapie biologică, aceasta utilizând propriul sistem imun al organismului în lupta cu afecțiunea malignă diagnosticată. Ideea de bază este aceea de a determina organismul afectat de cancer să identifice tumora ca pe un „corp străin” și să o elimine prin mijloacele de apărare specifice. Uneori această metodă de tratament este utilizată singură, dar se poate asocia și cu alte terapii medicale în cadrul unui protocol mai complex.

Există mai multe tipuri de produse utilizate în imunoterapie și anume:

- Interferonii
- Interleukinele
- Vaccinurile
- Anticorpii monoclonali - cunoscuți și ca agenți de terapie țintită.

Anticorpii monoclonali dar și alte așa-numite „molecule inteligente”, reprezintă metode moderne de tratament, dezvoltate în ultimile decenii. Aceste terapii se deosebesc de cele clasice (chimioterapie, radioterapie), deoarece mai puțin acționează pe toate celulele organismului, sunt selective la nivelul celulelor maligne care au anumite „stigmat”, caracteristici moleculare, recunoscute de aceste medicamente, ca și ținte pe care acționează, blocând sau încetinind astfel dezvoltarea tumorii. Acționând „țintit” pe celulele maligne cu aceste modificări moleculare, care pot fi determinate prin analizele efectuate pe tumora excizată sau biopsiată, aceste produse terapeutice pot fi în unele situații eficiente și mai puțin toxice decât tratamentele clasice, aducând un beneficiu clinic.

În legătură cu terapiile țintite trebuie să rețineți următoarele: sunt utilizate în anumite tipuri de tumori maligne; unele din ele fac deja parte integrantă din terapia standard a unor tumori maligne și pot fi accesate de către pacienți, la recomandarea medicului chimioterapeut, care va întocmi dosarul pentru aprobarea inițierii și continuării acestor tratamente (cu rigorile impuse de fondurile destinate acelor tratamente), altele sunt în diferite faze de cercetare și le puteți accesa prin înrolarea în studii clinice; se utilizează separat sau împreună cu chimioterapia sau radioterapia; efectele secundare sunt frecvent diferite de ale citostaticelor.

Hormonoterapia

Tratamentele hormonale sunt utilizate în anumite tipuri de tumori maligne a căror creștere și dezvoltare depinde de prezența hormonilor feminini (estrogen, progesteron) sau masculini (testosteron). Scăderea nivelului sanguin și tisular al acestor hormoni se poate efectua în următoarele moduri:

1. **Chirurgical** – excizia ovarelor sau a testiculelor.
2. **Radioterapeutic** – iradierea respectivelor organe.
3. **Medicamentos** – printr-o multitudine de medicamente cu administrare pe cale injectabilă sau orală.

Tipuri de cancer în care este utilizată hormonoterapia

- cancerul de sân, ovarian, uterin, de prostată.

Hormonoterapia poate fi de mai multe feluri: neo-adjuvantă, adjuvantă și paliativă.

Principalele reacții adverse ale tratamentelor hormonale sunt:

La bărbați scăderea dorinței sexuale, creșterea sânilor, osteoporoză, valuri de călduri, tulburări erectile, incontinență urinară.

La femei oboseală, scăderea dorinței sexuale, valuri de căldură, modificări de dispoziție, creștere în greutate, osteoporoză, grețuri periodice.

La ambele sexe mai pot apare: transpirații, creșterea tensiunii arteriale, roșeața feței.

Tratamentul cu bisfosfonați

Bisfosfonații reprezintă o clasă de medicamente intrată de multă vreme în arsenalul terapeutic utilizat în cancer. Sunt medicamente ce se pot administra atât în fazele tardive de boală, pentru tratamentul metastazelor osoase și în tratamentul osteoporozei indusă de tratamentele hormonale.

Dintre reacțiile adverse cele mai severe ale bisfosfonaților amintim: insuficiența renală; tulburările digestive; osteonecroza de mandibulă.

Măsuri de prevenire și de combatere a acestor reacții adverse

Înainte de inițierea unui astfel de tratament medicul chimioterapeut vă va recomanda următoarele: teste sanguine pentru evaluarea funcției renale și nivelului de calciu seric (se repetă la intervale bine stabilite pe toată perioada de tratament); ingestia bisfosfonaților cu administrare orală se va face cu precauțiile impuse de potențialul de iritație gastrică (după mese la aproximativ o oră, cu un pahar de apă, la distanță de alte medicamente); se va menține o igienă riguroasă a cavității bucale și se vor consuma minim 2 litri de lichide pe zi.

Este important

Dupa ce ați parcurs acest capitol în care am încercat să vă prezentăm succint terapiile medicale, va recomandăm și este important să rețineți:

- numai medicul chimioterapeut este cel în măsură să vă indice tratamentul și să vă supravegheze în timpul acestuia
- numai medicul chimioterapeut decide tipul de tratamente, modul de administrare și ordinea în care acestea vor fi utilizate, pentru a obține un control cât mai bun al bolii și scăderea intensității reacțiilor adverse.

Tratamentul cancerului este un proces complex, la care participă mai mulți specialiști, de la chirurg, la radioterapeut și chimioterapeut, și care implică intervenții medicale distincte și diverse. Numai o echipă multidisciplinară de specialiști în domeniile menționate poate infrunta maladia care se modelează și se individualizează cu fiecare pacient oncologic. Din acest punct de vedere o colaborare cât mai bună între medic și pacient sunt esențiale.

Pacientul trebuie să fie parte a echipei medicale. Atunci când în discuție este pusă viața noastră, avem cu toții tendința să punem la indoială opiniile celorlalți, să ne întrebăm, dacă soluția medicală propusă este cea mai bună pentru noi?!. În acest sens vă recomandăm și trebuie să știți că e și un drept fundamental al Dumneavoastră, să solicitați și opinia altor medici, să comparați opiniile și viziunile mai multor specialiști. Dar odată luată decizia și arată încrederea unei echipe de medici, urmați întocmai indicațiile, prescripțiile medicale și sfaturile acestei echipe. Deveniți un membru al echipei care luptă pentru Dumneavoastră, pentru viața Dumneavoastră și calitatea ei. Nu întrerupeți tratamentul, nu schimbați tratamentul pe parcurs, decât la indicația medicului. ***Orice problemă, orice întrebare nu ați avea, adresați-vă medicului Dumneavoastră,*** pentru că el, medicul, este unicul Dumneavoastră prieten care știe ce trebuie făcut!

Efecte secundare -soluții de remediere și câteva sfaturi utile

Felul în care fiecare pacient percepe simptomele bolii poate fi diferit. Cei mai mulți pacienți pot percepe unele dintre simptome, dar nu pe toate. Aceste informații sunt oferite ca o sursă, atât pentru pacienți cât și pentru membrii lor de familie. Sunteți sfătuiți să discutați cu membrii echipei dumneavoastră de îngrijiri medicale ori de câte ori aveți întrebări, nelămuriri sau temeri despre simptomele și evoluția bolii dumneavoastră.

Sugestii generale

- Puneți întrebări medicului curant sau altor membri ai echipei medicale; nu presupuneți dumneavoastră un anumit lucru.
- Gândiți-vă că sunteți un membru al echipei și că informația pe care o furnizați este utilă și importantă! Vă rugăm să ne informați.
- Revizuiți lista de simptome furnizate de acest ghid.
- Cereți ajutorul familiei sau al prietenilor înainte de a deveni prea absent.
- Păstrați o listă cu ceea ce pot face prietenii și familia pentru dumneavoastră.
- Organizați-vă ziua în segmente ce pot fi gestionate cu ușurință.
- Reamintiți-vă faptul că echipa medicală este menită să vă susțină pe dumneavoastră și pe cei care vă asistă nemijlocit.

Anemia

Este o stare clinică în care numărul de globule roșii este mai mic decât nivelul normal. Globulele roșii (eritrocitele) transportă oxigenul către țesuturile corpului. Hemoglobina și hematocritul sunt cele două teste care monitorizează în mod obișnuit anemia.

Aproape toți pacienții cu cancer care primesc tratament, dezvoltă un anumit grad de anemie. Puteți de asemenea să dezvoltați anemie datorită sângerărilor.

Vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră în cazul următor:

- amețeli sau senzație de slăbiciune;
- scăderea toleranței la efort;
- dificultăți în respirație la eforturi pe care înainte le efectuați fără probleme;
- pulsații la nivelul capului sau dureri de cap;
- țuitori în urechi;
- bătăi rapide ale inimii;
- dureri în piept;
- dificultăți în a vă concentra;
- paliditatea pielii.

În caz de anemie:

- ✓ Economisiți-vă energia prin efectuarea de perioade scurte de activitate și pauze între activități.
- ✓ Pentru a evita amețea, ridicați-vă încet și stați așezați câteva momente înainte de a merge.
- ✓ Când vă dați jos din pat, ședeți câteva momente înainte de a vă ridica.
- ✓ Urmați necondiționat indicațiile medicului dumneavoastră, la necesitate adresați-vă medicului hematolog.
- ✓ Cereți sfaturi nutriționale pentru includerea în dieta dumneavoastră a alimentelor bogate în vitamine și fier.
- ✓ Acceptați faptul că uneori transfuziile sanguine pot fi necesare.

Sângerarea

Trombocitele (sau plachetele) ajută sângele pentru a se coagula sau opresc hemoragia (sângerarea) dacă există o leziune. Chimioterapia distruge trombocitele existente și încetinește producția de noi celule. Dacă numărul de trombocite scade sub nivel normal, această stare este numită trombocitopenie. Anumite medicamente, leziuni, exercițiile fizice intense, masajul intens sau băile fierbinte pot declanșa probleme de sângerare atunci când numărul de trombocite este scăzut.

Vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră în cazul următoarelor simptome:

- sângerări nazale sau gingivale;
- sânge în urină sau în fecale;
- vărsături cu sânge;
- flux menstrual în care folosiți mai multe absorbante pe oră;
- apariția de mici puncte sau pete roșii sau purpurii pe piele sau în gură (acestea sunt denumite peteșii și indică sângerarea sub piele și mucoasele);
- echimoze-cutanate (vânătăie).

În caz de trombocitopenie

- ✓ Nu luați medicamente, preparate din plante sau suplimente nutritive fără a consulta echipa medicală. Unele produse pot crește riscul dumneavoastră de sângerare.
- ✓ Nu luați aspirină sau alte medicamente contra răcelii sau durerii care conțin substanțe antiinflamatorii.
- ✓ Administrați-vă medicația antihipertensivă prescrisă, în cazul în care sunteți hipertensiv, deoarece hipertensiunea poate declanșa sângerările.
- ✓ Utilizați periuțe de dinți cu părul moale.
- ✓ Utilizați aparate de ras electrice pentru bărbierit.
- ✓ Umblați cu grijă pentru a evita căderile și nu efectuați exerciții fizice intense sau sporturi cu contact fizic.
- ✓ Nu vă suflați nasul cu putere și nu vă scărpinați în nas.
- ✓ Nu vă aplecați cu capul mai jos de nivelul umerilor. Aplecați-vă prin îndoirea genunchilor și țineți capul drept.
- ✓ Femeile la menstruație vor folosi absorbante și nu tampoane vaginale.
- ✓ Femeile care observă apariția de sângerări în timpul actului sexual vor trebui să contacteze medicul curant.
- ✓ Nu este recomandată utilizarea de supozitoare, clisme sau termometre intraanal.
- ✓ Pacienții cu trombocite scăzute vor evita constipația sau efortul intens de defecație.
- ✓ Sunt interzise băile fierbinți.
- ✓ Urmați indicațiile medicului dumneavoastră.

În cazul apariției hemoragiei

- Aplicați presiune pe locul sângerării (în condiții casnice cu un prosop de culoare închisă). Țineți apăsat minimum cinci minute înainte de a verifica dacă sângerarea s-a oprit.
- Aplicarea pungii cu gheață la locul sângerării poate de asemenea ajuta la oprirea sângerării.
- Rămâneți calmi (cereți ajutorul atunci când considerați necesar), deoarece panica provoacă creșterea tensiunii și mărește sângerarea.
- Pentru persoanele care asistă sau ajută bolnavul: sunați la ambulanță în cazul în care pacientul are sângerare necontrolată, persistentă sau este inconștient.

Febra

Febra și frisoanele sunt posibile semne ale unei infecții. Un pacient cu cancer este foarte vulnerabil la infecții în anumite perioade specifice ale tratamentului și anume atunci când nivelul globulelor albe (leucocitelor) din sânge este scăzut ca urmare a tratamentului. Atât chimioterapia cât și radioterapia pot produce scăderea numărului de leucocite, situație care se numește leucopenie.

Leucocitele sunt celulele din sânge, care acționează împotriva infecțiilor.

Este foarte important să se ia măsuri prompte încă de la apariția primelor simptome, pentru ca situația să nu se înrăutățească. De asemenea trebuie de ținut minte faptul că nu toți pacienții care au infecție vor dezvolta febră, astfel că orice simptom nou apărut poate fi important. Dacă aveți îndoieli că simptomele dumneavoastră sunt serioase, vă rugăm să contactați medicul, acesta va fi cel care va aprecia dacă aveți nevoie de un tratament și care ar fi acesta.

Modalități de autoevaluare

- ✓ Măsurați-vă temperatura odată cu apariția simptomelor.
- ✓ Măsurați-vă temperatura oral sau în axilă; nu vă luați temperatura rectal atunci când sunteți sub tratament cu citostatice sau în curs de iradiere.
- ✓ Țineți o evidență a temperaturii și contactați medicul pentru valori ale temperaturii ce depășesc 38⁰ C. Nu permiteți altor persoane să folosească termometrul dumneavoastră.
- ✓ Beți multe lichide (apă).
- ✓ Acoperiți-vă cu o pătură dacă aveți frisoane.
- ✓ Puneți-vă o compresă umedă, rece, pe frunte dacă vă simțiți fierbinte.
- ✓ Nu luați aspirină sau alte medicamente pentru a vă reduce temperatura decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă aceasta.

Vă rugăm să contactați imediat medicul dumneavoastră în următoarele situații:

- temperatură mai mare de 38⁰ C;
- febră de 37⁰ C în cazul în care administrați tratament cu preparate cortizonice (prednizolon sau dexametazon)
- frisoane cu sau fără creștere a temperaturii.
- tuse sau respirație dificilă;
- apariția de roșeață, tumefacție, secreții sau durere la nivelul pielii sau a unei plăgi, la locul de inserție a cateterului central, a camerei implantabile, sau a dispozitivului de perfuzie intravenoasă;
- dureri în zona stomacului sau dureri de spate;
- dureri de cap sau dureri dentare;
- dureri sau usturime la urinare;
- confuzie.

Căderea părului (alopecia)

Căderea părului sau alopecia apare frecvent la pacienții care primesc tratamente cu citostatice (chimioterapie). Trebuie să știți că acesta este doar un efect secundar neplăcut al tratamentului, este reversibil și nu semnifică o agravare a bolii. Alopecia se datorează faptului că citostaticele acționează pe celulele care au un ritm de creștere rapidă (cele maligne, dar și cele răspunzătoare de creștere a părului, unghiilor, mucoaselor etc). Intensitatea alopeciei depinde de tipul de citostatic folosit, de dozele în care e administrat și de starea de sănătate a părului. Căderea părului poate începe după prima serie de tratament peste 2-3 săptămâni sau după 2-3 serii. De asemenea poate afecta și părul de pe alte zone anatomice decât capul. De obicei, după chimioterapie, părul crește cu o textură diferită, mai aspră și posibil mai des decât cel inițial.

Sfaturi de urmat în cursul chimioterapiei

- ✓ Folosiți un șampon de copii, neparfumat.
- ✓ Nu uscați părul la temperaturi foarte ridicate (preferabil, fără uscător electric).
- ✓ Folosiți perii moi.
- ✓ Nu folosiți soluții chimice de coafare, fixare sau vopsire a părului în timpul chimioterapiei.
- ✓ Tundeți-vă foarte scurt de la începutul tratamentului.
- ✓ Dacă părul a căzut integral, purtați după preferință: peruci, șarfe, pălării (orice soluție vă avantajează și vă poate diminua stresul legat de inconvenientul pierderii temporare a părului).
- ✓ Deși există anumite căști care au rolul de a scădea temperatura scalpului pentru a împiedica apariția alopeciei, atât eficiența cât și siguranța utilizării lor este discutabilă.

Grețurile și vărsăturile

Cauzele grețurilor și vărsăturilor la pacienții oncologici este chimioterapia (desigur, nu toate citostaticele), radioterapia în anumite zone anatomice, tumorile gastro-intestinale, ale ficatului, creierului sau urechii interne, anxietatea, durerea, tulburări ale funcției renale și /sau hepatice, deshidratarea și tulburări ale echilibrului electrolitic, constipația, medicamente - altele decât citostaticele (analgezicele), infecții etc.

Deși grețurile și vărsăturile însoțesc foarte frecvent tratamentele oncologice, există în prezent o multitudine de medicamente care diminuează sau chiar înlătură aceste simptome. Trebuie să știți că grețurile și vărsăturile din timpul chimioterapie sunt așa-numitele vărsături de tip central adică controlate de anumiți centri nervoși din creier și măduva spinării, sunt vărsături involuntare, fără legătură cu regimul alimentar sau diverse afecțiuni ale aparatului digestiv. Dar **atenție!** dacă un pacient are și astfel de boli digestive ele pot crește intensitatea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie și acești pacienți vor necesita un protocol antiemetic mai complex. Grețurile și vărsăturile care nu sunt corect tratate nu duc numai la alterarea calității vieții, dar și mai grav, la deshidratare cu toate consecințele ei.

Medicamentele care combat eficient grețurile și vărsăturile sunt numai cele recomandate de medicul chimioterapeut pentru fiecare pacient în funcție de cauza acestor simptome. medicația antiemetică utilizată pentru combaterea grețurilor și vărsăturilor legate de chimioterapie se administrează după protocoale bine stabilite în funcție de citostaticele utilizate și se poate administra înainte, în timpul și după seria de tratament în funcție de schema stabilită.

Contactați medicul dumneavoastră în următoarele situații:

- grețuri și vărsături necontrolabile;
- vărsături cu sânge sau „în zaț de cafea”;
- dureri severe abdominale;
- scăderea cantității de urină eliminată zilnic.

Sfaturi utile

- ✓ Luați medicamentele exact așa cum v-au fost prescrise.
- ✓ Dacă pentru un anumit medicament împotriva grețurilor și vărsăturilor vi s-a recomandat de a-l lua la nevoie, luați-l imediat când simțiți cea mai ușoară senzație de greață; mai târziu, când apar și vărsăturile, dacă medicamentul se administrează oral, devine inutil.
- ✓ Dacă medicamentul prescris nu a fost eficient, nu măriți doza fără a cere acordul medicului. S-ar putea să aveți nevoie de alt medicament, sau combinații de antiemetice.
- ✓ Mâncați de mai multe ori, cantități mici de alimente.
- ✓ Evitați mesele prelungite, cu multe feluri de mâncare.
- ✓ Evitați condimentele și alimentele grase.
- ✓ În timpul chimioterapiei consumați multe lichide (2,5-3 litri) și alimente semisolide (budinci, sufleuri, creme de fructe și legume).
- ✓ Nu consumați alimente foarte calde (fierbinți) sau foarte reci.
- ✓ Beți de mai multe ori pe zi ceai verde, suc de mere și ghimbir (plantă rădăcinoasă asemănătoare hreanului) sau mentă.
- ✓ Mențineți o bună igienă a cavității bucale.
- ✓ Spălați-vă pe dinți după fiecare masă cu o pastă de dinți ușor mentolată.
- ✓ Evitați deodorantele și parfumurile cu miros foarte intens.

Mucozita orală

Mucozita orală (inflamarea mucoasei cavității bucale sau stomatita) și durerile la nivelul gurii sunt simptome frecvente ale pacienților în tratament cu diverse citostatice, sau în timpul iradierii. Aceste tratamente duc la inflamația celulelor limbii, buzelor, nasului și a întregului tract gastro-intestinal. Saliva devine vâscoasă, greu de înghițit, gura e uscată, gingiile sângerează, limba devine dureroasă la atingere. Toate aceste simptome pot fi prezente în diferite grade de severitate - de la un ușor discomfort la nivelul gurii, până la imposibilitatea mestecării și înghițirii alimentelor. Pot apare infecții ale cavității bucale, cu febră, frisoane, alterarea stării generale.

Vă rugăm să contactați medicul dumneavoastră în cazul următoarelor simptome:

- probleme la înghițirea alimentelor;
- sângerări în cavitatea bucală;
- pete albe pe limbă sau gingii;
- limbă și gingii foarte roșii;
- dureri la mestecarea și înghițirea alimentelor;
- uscăciunea dureroasă a gurii.

Sfaturi utile

- ✓ Spălați-vă gura abundant cu o soluție salină și de bicarbonat de sodiu (250 ml de apă cu o linguriță de sare și două lingurițe de bicarbonat de sodiu).
- ✓ Spălați-vă pe dinți după fiecare masă, cu o periuță moale.
- ✓ Evitați utilizarea de „ape de gură” ce conțin alcool, peroxid, deoarece acestea usucă mucoasa bucală și produc iritația gingiilor.
- ✓ Scoateți pe timpul nopții protezele dentare mobile.
- ✓ Beți multe lichide, în special apă plată.
- ✓ Consumați bomboane (dropsuri) fără zahăr sau cubulețe de ananas reci.
- ✓ Utilizați un balsam de buze.
- ✓ Nu fumați.
- ✓ Nu beți nici un fel de băutură alcoolică.
- ✓ Nu mâncați condimentat.
- ✓ Alimentele reci pot crea o oarecare stare de confort, dar cel mai bine este să consumați alimente la temperatura camerei, în nici un caz fierbinți.

Constipația

Constipația este o dificultate sau imposibilitate de eliminare a materiilor fecale.

Poate apare frecvent la pacienții oncologici, având cauze diverse: schimbări în regimul alimentar, radioterapia regiunii pelviene, unele medicamente citostatice, medicamentele antiemetice, analgezice, în special cele opioide (tramadol, morfin, omnopon, fentanil etc).

Utilizarea frecventă a laxativelor și fără respectarea unei prescripții medicale, care să țină cont de cauza constipației, duce la ineficiență în controlul acestui simptom.

Contactați medicul dumneavoastră când apar următoarele simptome:

- distensia (umflarea excesivă) abdomenului;
- dureri abdominale constante sau colicative;
- lipsa tranzitului intestinal de mai mult de 3 zile;
- febră;
- vărsături care însoțesc lipsa tranzitului intestinal.

Sfaturi utile

- ✓ Beți suficiente **lichide** (cel puțin 2,5-3,0 litri pe zi).
- ✓ Beți apă caldă dimineața (min 200 ml) pentru stimularea mișcărilor intestinale.
- ✓ Mâncați cereale, pâine neagră și alte alimente bogate în **fibre**: fructe, legume proaspete (căpșuni, zmeură, pere, mere, țelină, morcovi, broccoli, porumb, roșii).
- ✓ **Excepția** o fac pacienții cu **cancer al colonului** asociat cu dereglări de tranziție intestinală, modul de alimentație cărora este discutat cu medic oncolog proctolog!
- ✓ Dacă sunteți în tratament cu medicamente analgezice (opioide), utilizați pentru combaterea constipației numai laxativele recomandate de medic.
- ✓ Mențineți o **activitate fizică** zilnică în limita posibilităților de efort.

Diareea

Reprezintă o accelerare a tranzitului intestinal cu apariția de scaune moi, apoase, mai mult de 5 în 24 de ore. Cauzele pot fi diverse: tumori digestive, iradiere, chimioterapie, stres emoțional.

Diareea poate duce la deshidratare, pierderea electroliților din sânge și dacă e severă și necontrolabilă prin regim alimentar, necesită asistență medicală de urgență!

Contactați medicul dumneavoastră când apar următoarele simptome:

- debut de diaree, mai mult de 5 scaune lichide/zi;
- crampe abdominale;
- observați prezența de tablete, capsule întregi în materiile fecale sau alimente nedigerate;
- materii fecale negre;
- febră.

Sfaturi utile

- ✓ Beți multe lichide: ceai de ghimbir, mentă, de coajă de stejar, coada soricelului, frunze de nuc, frunze de afin, zeamă de orez, supă limpede de legume, suc de morcov.
- ✓ Mâncați banane, orez fiert, pâine prăjită/uscăta sau pesmeți, ou fiert tare, brânză de vacă, cașcaval, mere coapte.
- ✓ Dacă v-au fost prescrise, luați antidiareice după schema indicată.
- ✓ Spălați-vă după fiecare scaun diareic cu apă puțin caldă și săpun antibacterian.
- ✓ Nu mâncați, fără să vă spălați înainte mâinile.

Dificultăți în respirație

Acestea pot apare urmare evoluției bolii în sine (de exemplu a unei tumori pulmonare sau metastaze pulmonare de la diverse cancere), dar și datorită unor complicații ale tratamentelor

specifice (iradierea, chimioterapia, care prin scăderea imunității organismului facilitează apariția unor infecții căilor respiratorii sau prin apariția unor leziuni de fibroză pulmonară).

Contactați medicul dumneavoastră când apar următoarele simptome:

- simțiți că nu primiți suficient aer;
- nu respirați bine când stați culcat;
- aveți o respirație zgomotoasă, șuierătoare;
- aveți o tuse chinuitoare, nou apărută sau care a reapărut după un anumit interval de timp;
- expectorați sânge sau secreții abundente;
- sunteți mai obosit, deși desfășurați același tip de activitate;
- aveți febră.

Sfaturi utile

- ✓ Nu fumați și nici nu stați în încăperi în care se fumează.
- ✓ Nu stați în încăperi în care este aerul închis sau prea cald.
- ✓ Efectuați zilnic o serie de exerciții fizice, corelate cu toleranța la efort.
- ✓ Stați cât mai puțin culcat în timpul zilei, pentru a permite plămânilor o eficientă expandare.
- ✓ Dacă vă e greu să stați în picioare sau să vă mișcați prea mult, stați în șezut.
- ✓ Evitați hainele strâmte, care restricționează mișcările respiratorii.
- ✓ ***Evitați contactele cu persoane care prezintă semne de răceală, gripă sau diverse infecții respiratorii.***
- ✓ Nu respirați aer rece, dacă afară este frig, respirați printr-o batistă sau mască.
- ✓ Solicitați ajutor medical urgent dacă se instalează brusc senzația de lipsă de aer.
- ✓ Se recomandă oxigenoterapia de lungă durată, care crește nivelul oxigenului din sânge, îmbunătățește respirația, calitatea vieții și supraviețuirea bolnavilor.

Sindromul „mână-picior“

Sindromul „mână-picior“ reprezintă un efect advers al unor agenți citostatici. Se caracterizează printr-o iritație a pielii care apare cu precădere la nivelul palmelor și tălpilor sau în alte părți ale corpului unde există zone de frecare, presiune, încălzire și/sau transpirație. De obicei, sindromul „mână-picior“ se manifestă ca o reacție ușoară care dispare în câteva săptămâni. Totuși este important să înțelegeți faptul că acest sindrom poate deveni sever la unii pacienți și necesită întârzierea sau întreruperea tratamentului.

Contactați medicul dumneavoastră când apar următoarele simptome:

- senzație de furnicături, arsură, sensibilitate sau mâncărime;
- înroșire a pielii;
- durere sau tumefiere;
- descuamare sau decolorare a pielii;
- mici (vezicule) bule sau zone de uscăciune.

Autoevaluare:

- ✓ Purtați lenjerie moale naturală și pantofi comozi.
- ✓ Evitați expunerea la soare, purtați îmbrăcăminte de protecție în cazul expunerii la soare.
- ✓ Faceți dușuri sau băi (nu mai mare de 37- 38⁰ C), utilizați săpunuri moi și evitați spălarea viguroasă a pielii, ștergeți pielea ușor după baie, nu frecați pielea.
- ✓ Utilizați loțiuni sau creme de piele emoliente. Nu utilizați creme cu anestezice, steroizi, antihistaminice, parfumuri, alcool sau glicerină, întrucât acestea pot agrava leziunile.
- ✓ Evitați apa fierbinte, aburii (inclusiv atunci când spălați vesela).
- ✓ Nu utilizați jacuzzi sau piscine.
- ✓ Evitați activitățile repetitive sau generatoare de fricțiune a pielii.

- ✓ Evitați activitățile care vă provoacă presiune asupra pielii pe suprafețe dure pentru perioade lungi de timp, căratul de obiecte grele și activități fizice excesive.
- ✓ Evitați aplicarea de benzi, bandaje sau alte adezive pe piele.
- ✓ Dacă apare sindromul „mână-picior” utilizați măsuri de răcire a pielii precum băile reci și aplicarea de pungi cu gel înghețat pe zonele afectate.

Tulburările de somn

Pacienții oncologici pot traversa frecvent perioade de timp în care să nu aibă un somn confortabil din numeroase cauze: medicamente ce produc insomnia, disconfort psihic, modificarea programului obișnuit zilnic, datorită efectelor bolii și/sau tratamentelor, spitalizarile.

Sfaturi utile

- ✓ Creați-vă un ambient liniștit, relaxant în locul în care dormiți: fără zgomote, cu lumină foarte slabă sau deloc, cu temperaturi potrivite și aer curat.
- ✓ Pernă și patul confortabile, lenjerie curată, uscată, din țesătura naturală, fără nasturi, fermoare, cute.
- ✓ Nu beți cafea, ceai negru și în general nu mai beți lichide cu 2 ore înainte de culcare.
- ✓ Dormiți puțin în timpul zilei.
- ✓ Mențineți o activitate fizică zilnică constantă.
- ✓ Ascultați o muzică relaxantă.
- ✓ Citiți ceva frumos în loc să vă uitați la televizor sau calculator.
- ✓ Faceți un duș cald înainte de culcare.

Numai dacă toate aceste intervenții rămân fără rezultat solicitați medicului curant sau neuropatolog o rețetă pentru medicamentul pe care acesta îl consideră cel mai potrivit. Nu luați medicamente pentru somn la întâmplare sau după sugestiile nespecialiștilor.

Durerea

Durerea este un simptom întâlnit frecvent la pacienții oncologici și poate apare în toate stadiile de boală, legată de evoluția tumorii și complicațiile acesteia, dar și de unele tratamente. Cauzele durerii pot fi multiple la fel și soluțiile terapeutice. Există mai multe trepte de analgezice, fiecare treaptă cu medicația ei specifică cuprinzând atât analgezice (medicamentele a căror acțiune e exclusiv de calmare a durerii), cât și co-analgezice (medicamente care au și alte acțiuni farmacologice, dar cresc potența terapeutică a acestora).

- Descrieți cât mai în amănunt durerea pe care o aveți, astfel încât medicul curant să vă poată prescrie cel mai indicat tratament.
- Informați medicul și asistentele despre felul în care medicația prescrisă vă calmează durerile.
- ***Nu vă refuzați o viață confortabilă, de teama „dependenței” de anumite medicamente***, chiar dacă acesta include medicamente opioide, cum ar fi morfina. Nu lăsați durerea să vă controleze viața, ci urmați sfaturile medicului curant pentru combaterea ei eficientă.
- Terapia durerii nu se face la întâmplare, ci după un program foarte strict, precizat de medicul curant.
- Nu practicați automedicația, ceea ce e valabil pentru un pacient.
- Informați corect și la timp personalul medical de toate schimbările survenite în starea dumneavoastră generală în cursul tratamentelor cu analgezice și co-analgezice pentru ca dozele și ritmul administrării acestor medicamente să fie corelate cu evoluția bolii.
- Informați medicul curant despre posibilele reacții adverse pentru a vi se indica cele mai bune soluții de rezolvare.

Anxietatea

Este normal ca o persoană să se simtă anxioasă atunci când se confruntă cu o situație nouă sau stresantă. Cu toții avem îngrijorări în viața noastră de zi cu zi. Oamenii ar putea simți anxietatea ca stare de nervozitate, tensiune, panică, teamă sau sentimentul că ceva îngrozitor urmează să se întâmple. Anxietatea este o reacție normală iar intensitatea ei poate fi redusă.

Sfaturi utile

- ✓ Acceptați ideea că apariția anxietății pe perioada tratamentului este o reacție normală.
- ✓ Încercați să realizați care sunt factorii care accentuează anxietatea. De exemplu, dacă vă este teamă de o anumită procedură sau investigație întrebați-vă ce vă sperie cu adevărat la această procedură sau investigație. Apoi întrebați-vă ce puteți face pentru ca această procedură să nu va mai sperie atât de tare.
- ✓ Dacă sunteți îngrijorați de faptul că aveți o stare de disconfort sau dureri, cereți informații personalului medical despre cum puteți diminua intensitatea acestor dureri.
- ✓ Activitățile care vă fac plăcere pot diminua mult anxietatea prin relaxare. Relaxarea este un comportament care poate contracara anxietatea.
- ✓ La necesitate cereți un consult psihologului în incinta Institutului Oncologic.

Depresia

Confruntarea cu o astfel de boală care poate amenința viața, determină o avalanșă de sentimente și emoții. Atunci când această avalanșă se prelungește, apar sentimente ca disperarea și tristețea. Majoritatea pacienților trăiesc aceste sentimente la un moment dat pe parcursul evoluției bolii. Simptomele depresiei pot include pierderea poftei de mâncare, schimbarea obiceiurilor legate de somn sau insomnie, lipsa de energie și scăderea capacității de concentrare.

Sfaturi utile

- ✓ Vorbiți despre gândurile dumneavoastră cu cineva în care aveți încredere și este un bun ascultător.
- ✓ Adresați-vă la psiholog. Apelați la diferitele forme de consiliere psihologică, psihoterapie individuală sau grupuri de suport, artterapia, terapia ocupațională et.c.
- ✓ Vorbiți cu alți pacienți despre gândurile și sentimentele dumneavoastră, în cadrul grupurilor de suport.
- ✓ Folosiți resursele spirituale (meditația, rugăciunea).
- ✓ Mențineți o activitate fizică zilnică constantă.

Oboseala

Oboseala este des întâlnită la pacienții cu cancer. Oboseala este însoțită de sentimentul de slăbiciune (că nu pot face nimic!) și de pierderea interesului pentru activitățile zilnice. Este un sentiment copleșitor de pierdere a energiei, care poate afecta toate aspectele vieții personale. Există mai multe cauze ale oboselii dintre care enumerăm: tratamentul specific intensiv, diverse alte medicamente, anemia, modificarea programului normal de odihnă și somn, stresul emoțional. Spre deosebire de oboseala obișnuită, oboseala care apare în cancer nu este legată de activitățile fizice și nu se rezolvă în urma unui somn bun de noapte.

Sfaturi utile

- ✓ Stabiliți un program zilnic de odihnă și somn.
- ✓ Ascultați o muzică relaxantă la radio sau TV.
- ✓ Odihniți-vă între activități.
- ✓ Planificați-vă activitățile atunci când sunteți odihnit.

- ✓ Fiți realiști și stabiliți programul zilnic în funcție de prioritățile dumneavoastră și de recomandările medicului curant.

Alterarea imaginii de sine

Tratamentul poate aduce modificări asupra corpului și vieții dumneavoastră, aceasta afectând totodată și respectul de sine. Aceste transformări pot include pierderea în greutate sau îngrășarea, cicatrici chirurgicale, diferite reacții la tratament ale pielii, un oarecare edem al feței, alopecia (pierderea părului). Din fericire majoritatea acestor reacții au un caracter temporar, ele dispărând treptat o dată cu încheierea tratamentului.

Primul pas pe care îl puteți face în restabilirea imaginii de sine este să vă direcționați energia și gândurile în direcția a ceea ce puteți întreprinde pentru dumneavoastră (să îmbunătățiți această imagine). O atenție mai mare în îngrijirea pielii, dietă, exerciții fizice și o atitudine pozitivă sunt cele mai sănătoase căi de a vă recăpăta încrederea în sine.

Sfaturi utile

- ✓ Aveți încredere în membrii familiei, prieteni și personalul medical; cereți ajutor!
- ✓ Vorbiți cu alți oameni care au trecut sau trec prin probleme similare cu ale dumneavoastră și întrebați cum au reușit ei să facă față schimbărilor corpului.
- ✓ Râdeți cât mai mult, s-a dovedit științific că râsul este o bună modalitate de luptă împotriva stresului.
- ✓ Gândiți-vă la alternativa perucii, dar mai gândiți-vă și la șarfe, pălării, șepci. Dacă sunteți o persoană îndrăzneată și nonconformistă luați în considerare și posibilitatea de a ieși din casă fără ceva pe cap, chiar dacă aveți alopecie.
- ✓ Purtați haine confortabile. Purtați culori vii - chimioterapia și radioterapia conferă pielii o culoare palidă, iar hainele frumos colorate, vor atenua acest aspect; aveți curajul să fiți deosebiți!
- ✓ Aveți grijă de pielea dumneavoastră, folosiți loțiunile de corp, preferabil fără parfum, fără alcool, hipoalergice. Folosiți creme cu factor de protecție solară.
- ✓ Folosiți cremele de corp pentru a menține pielea hidratată, evitați apa fierbinte.
- ✓ O persoană binedispusă, cu zămbet și îngrijită este frumoasă!

Afectarea memoriei și scaderea capacității de concentrație

Apar destul de des ca și reacții adverse la tratament și de aceea ele vor dispărea treptat odată cu încheierea tratamentului.

Sfaturi utile

- ✓ Țineți un calendar pentru întâlniri. Notați întrebările pe care vreți să le puneți medicului dumneavoastră, notați și răspunsurile primite. Păstrați lucrurile personale în același loc.

Schimbările și incertitudinea

Perioada tratamentului poate fi însoțită de sentimente de nesiguranță și incertitudini. Întrebările de genul „Când se vor termina toate astea?” sau „Ce voi face mai departe?” sunt absolut normale în această perioadă. Răspunsurile la aceste întrebări variază, deoarece fiecare pacient răspunde diferit la tratament, iar complicațiile sunt uneori greu de prevăzut. Pacienții se pot adapta situației pur și simplu luând fiecare zi așa cum este ea!

Sfaturi utile

- ✓ Identificați cu claritate schimbările apărute și discutați despre aceste schimbări cu familia, personalul medical și în cadrul grupurilor de suport psihologic.
- ✓ Țineți o evidență a întrebărilor și răspunsurilor într-un jurnal personal.

- ✓ Când vă faceți planuri de viitor trebuie să aveți întotdeauna și un plan de rezervă sau un plan „B” pentru a fi siguri că acțiunile dumneavoastră își vor atinge obiectivul.
- ✓ Vorbiți despre speranțele, temerile și dezamăgirile dumneavoastră cu cineva care vă ascultă – din familie, prieten apropiat, consilier sau psihoterapeut, duhovnicul dumneavoastră.

Sexualitatea și reproducerea

Sexualitatea este o parte importantă a sănătății și a stării de bine a individului. Sexualitatea nu presupune numai acțiunea fizică, dar și legăturile emoționale conexe. Atât cancerul, cât și tratamentul, pot afecta sexualitatea în mai multe moduri:

- ❖ Imaginea de sine: transformările fizice (în urma intervențiilor chirurgicale sau slăbirea/îngrășarea după tratament) și problemele emoționale (anxietatea, depresia, teama) pot influența în mod negativ felul în care dumneavoastră vă vedeți;
- ❖ Scăderea libidoului: efectele adverse ale tratamentului (senzația de greață sau vomă) pot interfera cu dorința sexuală.

Este important de subliniat că nu toți pacienții cu această boală vor avea probleme legate de sexualitate, în timpul tratamentului specific.

Sfaturi utile

- ✓ Nu ezitați să puneți întrebări chiar dacă aveți rețineri.
- ✓ Comunicați cu partenerul dumneavoastră și păstrați o bună exprimare a sexualității dumneavoastră.
- ✓ Spuneți partenerului dumneavoastră ce simțiți (nu există rău sau bine, ci doar comunicare și înțelegere).
- ✓ Apelați la consiliere psihologică sau grupuri de suport.

Reproducerea

În privința reproducerii, pentru pacienții oncologici tineri, care își doresc descendenți sunt utile următoarele informații:

- sănătatea individuală trebuie să domine asupra dorinței de procreare, fie și numai dacă ne gândim că orice copil are nevoie de părinți sănătoși și responsabili;
- e bine să așteptați o perioadă de timp de 3-5 ani (mai puțin sau mai mult în funcție de tratamentele specifice efectuate), înainte de a lua o decizie;
- consultați medicul oncolog pentru a obține informații privind riscul teratogen al medicației pe care ați primit-o;
- informați medicii echipei multidisciplinare de tratament despre dorința dumneavoastră de a avea copii, înainte de începerea oricărui tratament, deoarece numai așa puteți beneficia de mijloacele moderne de recoltare și conservare a ovulelor, respectiv spermatozoizilor, pentru fertilizări ulterioare;
- nu uitați niciodată că a da viața unui copil nu este decât începutul unei călătorii, pe care trebuie să o parcurgeți într-un mod responsabil.

Nutriția pacientului oncologic

Alimentația în timpul tratamentului pentru cancer este esențială pentru menținerea stării de sănătate. Alimentația corespunzătoare înainte, în timpul și după tratament poate ajuta pacientul cu cancer să se simtă mai bine și să fie mai rezistent.

Pierderea substanțială în greutate și statusul nutrițional deficitar apar la mai mult de 50% din pacienții cu cancer, chiar din momentul diagnosticului. Este imperios necesară prevenirea pierderii în greutate, în special pentru pacienții cu risc de scădere involuntară în greutate, pacienții deja malnutriți și pentru cei care primesc diverse tratamente pentru tractul gastro-

intestinal. De asemenea se are în vedere și anticiparea reacțiilor adverse ale tratamentului chimioterapic sau simptomelor, ce pot interfera cu alimentația: alterări ale gustului și mirosului, inapetență, greață, vărsături, disfagie (dificultate în înghițire), modificări ale tranzitului intestinal (diareea), diminuarea masei musculare, durere, fatigabilitate, depresie, anxietate. Poate apărea malnutriția, făcând pacientul să se simtă obosit, slăbit, incapabil de a rezista la infecții sau la tratamentul specific. ***Pierderea suplimentară în greutate poate afecta calitatea vieții și să interfereze cu administrarea tratamentelor, să întârzie recuperarea sau vindecarea, sau să crească riscul de complicații.***

În caz de inapetență se recomandă mese mici, frecvente, fără consum de lichide în timpul meselor, pentru creșterea aportului alimentar. Pentru pacienții ce nu-și pot asigura necesarul nutritiv numai din aportul alimentar, se administrează medicamente simptomatice, nutriție parenterală sau per orală.

Alimentația săracă în proteine și calorii este cea mai frecventă problemă întâlnită la pacienții oncologici. Proteinele și calorile sunt foarte importante pentru vindecare, lupta împotriva infecțiilor și asigurarea energiei.

Dacă pacienții sunt obezi se încurajează pierderea în greutate, care trebuie să fie lentă (1 kg pe săptămână) și se poate obține printr-o combinație de dietă cu efort fizic adaptat pacientului. Se recomandă alimente cu aport energetic redus, apă, vegetale bogate în fibre, fructe, supe, cereale integrale, limitându-se aportul de grăsimi și dulciuri. Porțiile de alimente înalt-energetice trebuie să fie mai mici, evitându-se foamea și sentimentul de privațiune, cu efect psihologic negativ.

Este important

Se recomandă o **dietă echilibrată**, alimentele pe care le consumăm trebuie să fie de cea mai bună calitate: **bio sau tradiționale**. Sunt preferate **alimentele loco-regionale** (din ținutul unde ne-am născut).

Foarte important este un **aport de lichide** adecvat, în deosebi pentru pacienți care urmează chimioterapia. Cel mai bine ar fi să ajungeți la o cantitate zilnică de **2,5-3 litri de lichide** consumate!

- Este important ca omul să consume, în fiecare zi **apă, min 1000 ml**. A nu confunda apa cu „alte lichide”: ceai, cafea, supe, sucuri etc.
- Multe tradiții recomandă un pahar mare (**200-500 ml**) cu apă plată de cea mai bună calitate dimineața pe stomacul gol.

Pentru a asigura o alimentație corespunzătoare, pacientul cu cancer trebuie să consume suficiente alimente ce conțin nutrienți cheie (proteine, carbohidrați, grăsimi, vitamine, minerale).

- **Aportul proteic** adecvat este esențial în timpul tuturor stadiilor de tratament al cancerului și supraviețuirii pe termen lung. Sunt recomandate alimente cu conținut redus în grăsimi saturate: pește, carne slabă, pui, ouă, produse lactate degresate sau semi-degresate, nuci, semințe, legume.
- **Carbohidrații** se găsesc în legume, fructe, cereale integrale, alimente ce sunt bogate în nutrienți esențiali, fitochimicale, fibre, vitamine, minerale. În cantități mai mici pot fi consumate și pâine, cartofi, orez, paste, porumb, mazăre, fasole, boabe uscate; ele conțin carbohidrați, vitamine B și fibre.
- Nu sunt recomandate dulciurile de tip deserturi, bomboane, apă dulce!
- **Vitaminele și mineralele** sunt necesare pentru creștere și dezvoltare și ajută organismul să-și utilizeze energiile obținute din alimente.
- **Grăsimile** și uleiurile sunt o sursă importantă de energie pentru organism. Asigură de 2 ori mai multe calorii/gram decât carbohidrații și sunt folosite pentru a stoca energie, a separa țesuturile și a transporta unele vitamine în sânge. Sunt mai sănătoase grăsimile nesaturate (mono- și poli-) decât cele saturate.

Grăsimile **mononesaturate** sunt în uleiul vegetal de măsline.

Grăsimile **polinesaturate** sunt uleiurile vegetale de floarea soarelui, șofran, porumb, semințe de in, fructe de mare. Unele, precum acidul linoleic sau linolenic sunt denumite acizi grași esențiali, pentru că organismul nu-i poate produce. Ei sunt necesari pentru formarea de noi celule și secreția de hormoni. Acești acizi grași esențiali trebuie asigurați din alimentație, precum uleiurile de semințe de soia, nuci.

- Grăsimile saturate (sau acizii grași saturați) provin din surse animale (carne, pui, lapte integral sau semi-degresat, unt) și unele uleiuri vegetale precum uleiul de nucă de cocos sau de palmier. Acizii grași trans se formează când uleiurile vegetale sunt procesate (în margarină) sau lanțurile lor sunt scurtate. Ei se găsesc în snacks-uri, produse coapte, uneori și în unele produse lactate. Așa cum am menționat, procentul de grăsimi saturate și trans în alimentația pacienților cu cancer trebuie redus!

Ghiduri de siguranță a alimentației

Tehnicile gastronomice trebuie să fie protective, să nu altereze calitatea nutritivă a alimentului.

Se permite de a folosi:

- vase de sticlă, lut sau inox.

Se recomandă tratarea termică tradițională:

- fierberea la maxim 100-105°C pentru leguminoase (fasole, cu schimbarea a 2-3 ape, linte, mazăre, năut, bob) etc.;
- prăjire în cuptor (150-200°C);
- grătar cu aburi (tot 105°C).

Evitați:

- cuptorul cu microunde;
- oalele sub presiune;
- sterilizările la temperaturi înalte;
- prăjelile.

Pregătirea alimentelor:

- Spălați-vă pe mâini cu apă caldă și săpun (cu jet de apă ce curge de la robinet), înainte și după fiecare etapă de pregătire a alimentelor, în special carne, pui și fructe de mare crude.
- Schimbați cârpele de vase și prosoapele de bucătărie zilnic; ele trebuie spălate în mașina de spălat la programe cu apă fierbinte.
- Întotdeauna spălați fructele și legumele proaspete cu apă rece de robinet. Tăiați zonele zdrobite /pătate /mușcate ale fructelor și legumelor și aruncați-le.
- Spălați cutiile/conservele ce conțin alimente, cu apă și săpun, înainte de deschiderea cutiei.
- Nu consumați alimente ce au miros sau gust ciudat sau cu termenul expirat de valabilitate.
- Mențineți curățenie perfectă în locurile de stocare a alimentelor.
- Nu lăsați alimentele la temperatura camerei mai mult de 2 ore.
- Consumați alimentele preparate în cel mult 4 zile de la preparare.
- Temperatura în frigider să fie sub 4°C și în congelator de -18°C.
- Preparați carnea proaspătă, peștele, puiul, refrigerate în maxim 2 zile, iar carnea de porc, vițel, vită, miel în 3-5 zile; dacă acest lucru nu este posibil, congelați-le.
- Dezghețați carnea/peștele/puiul într-un castron în frigider, dar nu la temperatura camerei. După dezghețare preparați alimentele imediat și nu le recongelați.
- Puiul se prepară până zeama devine clară și carnea are culoare albă în interior. Peștele se prepară până devine alb, opac. Carnea se prepară până devine maron în interior, nu trebuie să fie în sânge sau semipreparată.
- Ouăle trebuie să fie tari. Nu mâncați ouă crude sau incomplet preparate. Nu folosiți ouă cu coaja crăpată.

Reguli de siguranță a apei:

- Apa de robinet este considerată sigură, dacă provine din surse de apă ale orașelor sau localităților dens populate.
- Apa de fântână/puț se poate bea numai dacă este controlată și găsită negativă pentru *Escherichia coli* și *Cryptosporidium*. Altfel se poate fierbe minim 1 minut din momentul în care începe să fiarbă, sau se poate distila. Apa fiartă sau distilată se depozitează într-un recipient curat, cu capac și se refrigerază; poate fi băută în maxim 72 ore (3 zile).
- Apa îmbuteliată este considerată sigură numai dacă a suportat unul dintre procedee: osmoza inversă, distilare, filtrare cu filtre mai mici de 1 micron.
- Cele mai multe filtre de apă nu sunt sigure, dacă apa nu este clorinată anterior filtrării. Sistemele de filtrare portabile îndepărtează impuritățile chimice, dar nu și bacteriile. Filtrele trebuie schimbate frecvent, conform instrucțiunilor firmei producătoare.
- Apa plată comercializată e bine să fie distribuită în flacoane de sticlă, nu de plastic.
- Ideală este apa de izvor care vine de la mari adâncimi.

Situații speciale:

Pacienții cu neutropenie severă, prelungită (mai puțin de $1,0 \times 10^9/l$ de leucocite, mai mult de 2 zile), **transplant de celule stem sau chimioterapie în doze mari** au risc mare de infecții din alimente sau apă și trebuie să evite următoarele alimente:

- „fast food“;
- de tip bufet;
- alimente tip delicatese;
- alimente de la vânzători ambulanți;
- alimente de tip „vrac“;
- eșantioane alimentare gratuite;
- salate gata preparate din supermarket;

Este necesară o strategie de prevenire a infecțiilor, consum de alimente cu conținut microbian redus, complet preparate, **toată mâncarea să fie fiartă, coaptă sau înăbușită!**

Se recomandă de a consuma următoarele alimente:

Cerealele

Prin cereale înțelegem grâu, porumb, orz, secară, orez, hrișcă, ovăz. Sunt recomandate a fi consumate doar cerealele **integrale**, nu și cele rafinate, pentru că principiile lor nutritive sunt repartizate în toate straturile bobului.

- ✓ Cerealele se pot consuma fierte în aburi, ușor rumenite, ca produse de pâine sau patiserie - preferabil preparate la temperaturi joase, cu maia proprie.
- ✓ Este indicat să consumăm cereale *bio* (fără îngrășăminte chimice, fără insecticide) și necontaminate cu mușegaiuri (acestea presupun un pericol de contaminare cu aflatoxină).
- ✓ Cerealele sunt considerate alimente de importanță majoră și sunt plasate la baza piramidei alimentelor sănătoase.

Fructele

Fructele sunt o sursă importantă de „apă biologică” (70-90%), ușor absorbabilă, pură și ușor utilizabilă de către organism. De asemenea, fructele sunt o sursă importantă de minerale și vitamine, la fel ca și de glucide nerafinate (în care predomină fructoza). Ar fi bine să știi că fructul

integral este superior sucului de fructe, așa că mai bine mănânci fructul bine spălat, decât să te rezumi doar la a-i bea suc.

- ✓ Se recomandă fructe *bio*, netratate cu insecticide.
- ✓ Se recomandă fructele consumate în stare crudă.
- ✓ Atunci când se consumă sucuri de fructe, e preferabil ca ele să fie obținute prin presare.
- ✓ Se recomandă a fi consumate fructele oleaginoase (nuci, alune, fistic, migdale), semințe de dovleac, floarea soarelui, care sunt bogate în acizi grași polinesaturați.
- ✓ Polifenolii din fructele de pădure și citrice blochează angiogeneza în zona tumorii.
- ✓ Absența lipidelor le face să fie indicate în dislipidemii (obezitate).
- ✓ Kiwi și merele annurca au efecte antitumorale.
- ✓ Strugurii au conținut mare de fructoză și fier. Afinele și măslinile sunt bogate în fier. Măceșele sunt bogate în magneziu. Smochinele conțin o cantitate mare de fibre. Fructele muriforme (căpșune, zmeură, mure, fragi) sunt bogate în pectine, vitamina C și fier. Curmalele au o mare valoare energetică și sunt bogate în fier.
- ✓ Fructele galbene conțin mult caroten (caise, piersici, pepene).
- ✓ Vișinele au efect tonic.
- ✓ Prunele au efect laxativ.
- ✓ Nucile sunt bogate în vitamina E.
- ✓ Fructele de pădure au avantajul că apar în zone ne poluate, ne fiind stropite cu insecticide, iar solul este îngrășat doar organic.

Importanța legumelor și a fructelor: nu numai că au un conținut scăzut de grăsimi și bogat în fibre, dar conțin și multe substanțe cu proprietăți combative împotriva cancerului (antioxidanți!).

Legumele

Leguminoasele sunt valoroase pentru conținutul lor mare în proteine de calitate, proteine care au o mare solubilitate în apă, așa că puteți consuma cu încredere legume de cât mai multe ori pe zi.

- ✓ Soia conține aminoacizi esențiali (cu excepția triptofanului) într-o concentrație mai mare decât există în carne, fracțiunea solubilă a proteinelor conținând 86% globuline, 8% albumine, 6% azot neproteic.
- ✓ Lipidele din soia au un procent mare de acizi grași nesaturați (85%).
- ✓ Mazărea conține o cantitate mare de lizină.
- ✓ În fasole se găsește o cantitate mare de tirozină și lizină.
- ✓ Leguminoasele nu se consumă crude, ci numai tratate termic.
- ✓ Se recomandă legume *bio*, *ne modificate genetic!*

Zarzavaturile

Zarzavaturile conțin celuloză cu structură fină, având proprietatea de a scădea colesterolul. Zarzavaturile reprezintă o sursă bogată de „apă biologică” și au un conținut mare de minerale și vitamine. Presară din abundență zarzavaturi în mâncărurile pe care le consumi zilnic!

- ✓ Varza, în special broccoli, are efecte anti-cancer (în special pentru zona sânelui și a vezicii urinare) prin glucozinalat.
- ✓ Usturoiul și ceapa au efect anticancerigen prin acilină și polifenoli.
- ✓ Roșiile au efect anti-cancer prin licopeină, o substanță din grupa carotenoizilor; se găsesc 15 mg licopeină în 25 g suc de roșii.
- ✓ Aportul natural de acid lactic din varza acră, dar și din pâinea cu maia proprie, legumele acre, borșul de țăriță, brânza de vaci, iaurtul, neutralizează acidul lactic produs de celulele tumorale¹. (Johannes F. Coy, *Die Neue Anti-Krebs Ernährung*, ed. Grafe und Unyer Verlag, 2010).

- ✓ În sezonul cald, e preferabil să se consume frunzoasele: varza, salata, mărarul, pătrunjelul, ceapa, usturoiul etc.
- ✓ În sezonul rece, e preferabil să se consume rădăcinoasele: morcov, țelină, păstârnac etc.
- ✓ Cu mici excepții (cartoful, sfecla, conopida), zarzavaturile se consumă crude; cartoful e recomandabil să fie copt în cuptor; sfecla trebuie coaptă în cuptor; conopida ar trebui tratată termic în aburi (pentru cei cu colon iritabil).

Ciupercile

Ciupercile au un efect antitumoral, datorită principiului numit lentinan; inhibă aromataza, o enzimă răspunzătoare de proliferarea neoplazică.

- ✓ Se consumă după un tratament termic foarte ușor (cuptor sau grătar), asezonate cu ulei presat la rece și condimente.
- ✓ Se consumă de trei ori pe săptămână. Abuzul inhibă sistemul imunitar.

Ceaiul verde

Ceaiul verde este benefic în cancer, îndeosebi în prevenție (la persoanele cu factori de risc oncogen), datorită conținutului ridicat de flavone. Polifenolii din ceaiul verde inhibă angiogeneza din zona peritumorală. Ceaiul verde are și alte efecte pozitive: previne infecțiile din timpul iernii, este tonic, este depurativ și digestiv, tamponând efectele nocive ale abuzului de carne.

- ✓ Infuzia trebuie să fie de 8-10 minute, pentru o eliberare maximă de polifenoli.
- ✓ Se recomandă 2-3 căni de ceai verde consumate pe zi.

Curcumina

Se găsește în condimentul numit *curry*. Inhibă angiogeneza și grăbește moartea celulelor tumorale. Degradarea în intestin este încetinită, deci se folosește împreună cu piperul.

Chimbirul

Chimbirul *ajută la eliminarea senzației de greață la bolnavii care fac chimioterapie*. Poate fi folosit într-o pastă de biscuiți și în băuturi răcoritoare². (Teny Biestman, *Cum să faci față chimioterapiei*, ed. ANTET, 2009, p. 71.).

Mierea

Mierea conține fructoză, minerale, histamine, enzime, acizi organici. Ea are proprietăți antiseptice și cicatrizante și nu este iritantă pentru tubul digestiv. Mierea este ușor asimilabilă și satisface repede nevoile energetice. Învață-te să înlocuești zahărul din ceai sau cafea cu o linguriță de miere. De asemenea, ea e bună ca îndulcitor și pentru gustările dulci preparate din fructe sau cereale.

- ✓ Nu se tratează termic, căci devine toxică!
- ✓ Un pahar cu apă cu o linguriță de miere seara înainte de culcare te va liniști și te va ajuta să ai și un somn mai bun.

Peștele

Mai multe studii demonstrează că alimentația bogată în pește scade incidența și gravitatea afecțiunilor cardiovasculare, probabil datorită grăsimilor polinesaturate (Gene Spiller, Dr. Kromhout, P. Biason). Reese Dubin, în cartea *Miracle Food Cures from the Bible*, citează un studiu efectuat de MRFIT Coordinating Center, din Minneapolis, care demonstrează că, la un lot de 6.000 de bărbați de vârstă medie, decesul prin cancer a fost mai redus la subiecții care au consumat pește în mod regulat.

Consumul regulat de pește la bolnavii cu angioplastie transluminală (la insuficiența cardiovasculară) scade la jumătate numărul restenozărilor.

- ✓ Aduagă peștele în meniurile tale săptămânale! E și delicios, și sănătos, și, în mod clar, mult mai bun decât carnea.
- ✓ Peștele se consumă după tratamente termice ușoare.

Lactatele

Laptele este considerat un aliment valoros încă din cele mai vechi timpuri: referatul biblic definește Țara Făgăduinței ca fiind locul „unde curge lapte și miere”.

- ✓ Laptele este un aliment complet, care conține într-o proporție echilibrată toate principiile plastice și energetice.
- ✓ Lactatele fermentate sunt o sursă suficient de sigură și naturală de floră lactobacilară.
- ✓ În zonele unde se consumă multe lactate fermentate (chefir, sana, iaurt, lapte bătut), respectiv în regiunile din Asia, longevitatea este mai mare.
- ✓ Poți bea un pahar cu lapte seara înainte de culcare: te va liniști și te va ajuta să ai și un somn mai bun.

Concepția conform căreia omul adult nu trebuie să consume lapte, pe motiv că mamiferele adulte (boul, calul, oaia) nu consumă lapte decât când sunt pui, este total greșită pentru simplul motiv că nu-1 putem compara nici pe copil cu vițelul, nici pe omul adult cu boul (conformația stomacului, digestia bucală, ruminația, echipamentul enzimatic, tipul de alimentație ulterioară etc.). În plus, există o bogată literatură istorică, biblică, culturală care dovedește că laptele a fost pentru om un aliment valoros dintotdeauna (și în epocile în care longevitatea și performanțele atletice ale omului erau mult mai mari). Mai mult, renumitul oncolog german Johannes F. Coy chiar indică **lactatele fermentate** bolnavului oncologic pentru aportul de acid lactic natural.

Nu este recomandată o alimentație predominant lactată (așa cum se întâmplă deseori în practică).

Fibrele

Fibrele sunt alcătuite dintr-un mix de compuși glucidici ca pectina, celuloze, hemiceluloze și ligninele. Fibrele au capacitate mare de absorbție și legare a apei, accelerează tranzitul intestinal și antrenează deșeurile metabolice din intestin.

Dieta bogată în fibre crește eliminarea lipidelor prin scaun și pectinele **detoxifică intestinul**.

- ✓ Pentru a avea un aport necesar de fibre în alimentația ta, poți consuma cereale integrale dimineata, la micul dejun, mere coapte sau 2-3 morcovi la o gustare de după-amiază.
- ✓ *Conținutul bogat de fibre au:* țărâțe, făină de grâu integrală, mazăre, smochine, curmale, rodie, morcov, varză, pere, legumele, banane, prune, măr.

Vinul

Vinul conține flavonoide, resveratrol, minerale, enzime, antociani, taninuri și efectul său este hipocolesterolemiant, vasodilatator, antimitotic. În cantități mici, vinul roșu este benefic pentru sănătate. Studiile demonstrează că la un consum constant de vin (100-150 ml/zi), riscul bolilor cardiovasculare și neoplazice scade. Un pahar de vin pe zi este recomandat, așa că îl poți consuma cu încredere la o masă principală cu excepția zilelor cînt se face chimioterapie!

Condimente permise: cuișoare, anason, frunze de afin, mărar, fenicul, nucșoară, maghiran, rozmarin, salvie, șofran, cimbru, măcriș, cimbrisor.

Sunt interzise!

- **alcoolul;**
- **alimentele rafinate: zahărul, făina albă, sarea extrafină, margarina, uleiul rafinat și toate alimentele care le conțin;**

- cafeaua solubilă;
- dulciurile, ciocolata cu lapte;
- alimentele afumate, sulfurate, conservate sau conserve metalice;
- grăsimile, slănină;
- alimentele pregătite în oale sub presiune sau de aluminiu și cuptorul cu microunde;
- prăjelile;
- alimentele aditivate (cu E-uri).

Aditivii alimentari

Aditivii alimentari (notați convențional cu litera „E” urmată de o cifră) nu sunt deloc inofensivi din punct de vedere al siguranței alimentelor.

Clinica de Oncopediatrie din Dusseldorf a publicat o listă a aditivilor cu potențial oncogen pe care o redăm mai jos:

- E330 (acid citric);
- E621 (glutamat de sodiu);
- E211, E131, E142, E213, E214, E215, E217, E239, E123 - interzise deja în Europa;
- E110, E124, E102, E120 ³. (P. Biason, „Huiles de poisson et sante”, Plantes Medicinales Associes, nr. 19, mars-avril 1992.).

E bine de știut!

- Cancer pulmonar: sunt recomandate alimente bogat energetice și ușor de înghițit, suplimente de polivitamine și minerale, mese mici și frecvente.
- Cancer de cap/gât, tractului gastro-intestinal: este necesară intervenția unui dietetician pentru dietă individualizată.
- Cancerul colo-rectal: dacă pacientul are probleme intestinale cronice sau a suferit o intervenție chirurgicală ce afectează absorbția normală a nutrienților, este nevoie de dietetician pentru o dietă individualizată.
- Cancer de prostată: se recomandă un consum crescut de legume (roșii în special) și fructe, consum moderat de calciu, consum redus de grăsimi saturate, încercarea de obținere a unei *greutăți normale* prin dietă și activitate fizică.
- Cancerul de sân și uter: se recomandă consum moderat de soia, evitarea surselor concentrate de izoflavone și încercarea de obținere a unei *greutăți normale* prin dietă și activitate fizică regulată. Pacientele obeze au un risc crescut de progresare!

Comportamentul

Sunt contraindicate

- ✓ **Sauna**
- ✓ **Băi fierbinți**
- ✓ **Fizioproceduri și comprese cu efect termic**
- ✓ **Masajul stimulator**
- ✓ **Expunerea la soare**
- ✓ **Vaccinarea**

Fumatul

Nu este o noutate faptul, că fumatul reprezintă un factor esențial de risc pentru diverse afecțiuni, iar în privința bolilor maligne e bine să știți că fumatul este responsabil pentru mai

mult de 80% din cancerele pulmonare și pentru 30% din toate decesele datorate acestei maladii. Fumatul crește și incidența altor tipuri de cancer, cum ar fi tumorile capului și gâtului, tumorile de sân, de vezică urinară sau gastrice etc.

Este eronat să gândeți, că din moment ce sunteți deja bolnav nu mai are sens să renunțați la fumat. Dimpotrivă, renunțarea la fumat vă va ajuta să tolerați mai bine tratamentele și să vă recuperați mai rapid și integral starea de sănătate. Dacă boala dumneavoastră este într-o stare avansată, persistența fumatului poate înrăutății și mai mult calitatea vieții. Și dacă cele de mai sus nu v-au convins, poate că vă gândiți mai bine înainte de a aprinde o țigară și a-i transforma pe cei dragi din jurul Dumneavoastră în fumători pasivi, expunându-i la toate riscurile enumerate anterior!

Consumul de alcool

Alcoolul reprezintă un factor important de risc pentru mai multe tipuri de cancer: cancerul capului și gâtului (cavitatea bucală, faringe, laringe), cancerul esofagian, hepatic, de colon, de sân.

Nu există cantități de alcool care să fie lipsite de efecte negative și cu cât acestea sunt mai mari și pe o perioadă mai lungă de timp, cu atât riscul apariției unei tumori maligne crește.

Asocierea fumatului și a lipsei de activitate fizică (sedentarismul) la consumul de alcool duce la escaladarea acestui risc. Deasemenea, evoluția bolii și răspunsul la terapiile oncologice specifice sunt influențate negativ de consumul de alcool.

Expunerea la soare

Deși este bine să vă petreceți cât mai mult timp în aer liber evitați expunerea prelungită la soare. Purtați haine ușoare din bumbac și folosiți creme de protecție solară.

Dacă sunteți în curs de iradiere sau chimioterapie este mai înțelept să renunțați la plajă fie ea la munte sau la mare pentru a preveni exacerbarăa unor reacții adverse.

Evitați saloanele de bronzare; riscul apariției unor cancer ale pielii crește proporțional cu numărul expunerilor. Cu cât pielea e mai deschisă la culoare, cu atât riscul e mai mare.

Activitatea fizică

Activitatea fizică reprezintă un factor de întreținere și promovare a sănătății. Rolul ei benefic nu se manifestă doar în profilaxia îmbolnăvirilor în general, având o importanță deosebită și în viața pacienților oncologici, îmbunătățind status-ul de performanță al acestora, ajutându-i la depășirea mai ușoară a reacțiilor adverse la diferitele tratamente specifice. Un program riguros de minim 30 de minute pe zi de exerciții diverse (de la gimnastică, la mersul pe jos sau cu bicicleta) are efecte pozitive atât fizice, cât și mentale. Nu trebuie să vă transformați în sportivi de performanță, dar există câteva lucruri simple, care efectuate cu regularitate pot avea un impact pozitiv asupra stării generale:

- ✓ Coborâți din autobuz cu o stație mai înainte de cea la care vreți să ajungeți și parcurgeți restul drumului pe jos. Parcați mașina mai departe de locul în care vreți să ajungeți și mergeți pe jos (nici nu e prea greu și nu vă mai enervați că nu există parcuri acolo unde ați avea nevoie!)
- ✓ Urcați pe scări și renunțați la lift ori de câte ori simțiți că e posibil (fără să vă obosiți excesiv).
- ✓ Mergeți cu familia și prietenii și practicați toate sporturile cu care sunteți obișnuit, dacă medicul oncolog nu v-a sugerat o reducere a acestor activități.
- ✓ Lucrați în grădină (evitând expunerea la soare excesivă) sau îngrijiți plantele din apartament.

- ✓ Ieșiți mai des în parc sau în excursii cu cei din familie sau cu prietenii în loc să vă uitați la televizor sau calculator.
- ✓ Dacă știți să mergeți pe bicicletă, folosiți acest mijloc de transport ori de câte ori e posibil.
- ✓ Computerul și internetul sunt interesante, dar o excursie v-ar putea ajuta mai mult!

Ce trebuie să știți?

Studiile clinice

Studiile clinice (denumite și trialuri clinice: în limba engleză trial - încercare, cercetare, probă) sunt activități științifice la care participă pacienți, în mod voluntar, pentru a se testa noi medicamente sau noi proceduri medicale, pentru a compara diverse tipuri de terapii sau pentru a evalua siguranța administrării acestora. Aceste studii sunt necesare pentru a se putea dezvolta mereu noi terapii pentru afecțiuni atât de complexe cum este cancerul.

Decizia de a participa într-un trial clinic aparține exclusiv pacientului. Pentru ca această decizie să fie luată în mod corect și spre beneficiul bolnavului, acestuia trebuie să i se explice foarte clar în ce constă respectivul studiu, care sunt potențialele beneficii sau riscuri și care sunt opțiunile de terapie standard-uzuală, conform ghidurilor de practică în vigoare, naționale sau internaționale. Consimțământul pacientului de a participa într-un studiu clinic trebuie să fie acordat în scris și după ce acesta a obținut toate informațiile necesare.

Trialurile clinice naționale sau internaționale se desfășoară după reguli și reglementări medicale și legale foarte stricte, astfel încât să se reducă la minim, eventuale reacții adverse grave sau chiar fatale.

Beneficiul pacienților care participă la astfel de studii este cel al unei monitorizări mai complexe decât în practica curentă.

Rezultatele acestor studii servesc cercetărilor viitoare de îmbunătățire a performanțelor medicamentului în cauză sau stau la baza creării altora din aceeași clasă, dar mai eficiente și mai bine tolerate.

Chiar dacă informațiile referitoare la studiile clinice sunt mai dificil de înțeles, sperăm că cel puțin am reușit să explicăm că participarea într-un studiu clinic nu înseamnă că pacientul trebuie să se teamă că este „un fel de cobai” supus unor riscuri inutile, că uneori studiile reprezintă nu numai șansa de a primi un medicament nou, dar și posibilitatea de a primi medicația standard într-o manieră de monitorizare mai complexă.

De asemenea dacă ați avut răbdarea să parcurgeți aceste rânduri, cu siguranță va-ți dat seama că un medicament testat științific înseamnă imense fonduri utilizate în cercetarea de laborator și apoi milioane de participanți la studii care să-i dovedească în mod real eficiența și tolerabilitatea.

Sperăm că nu în ultimul rând acest capitol vă va ajuta să nu deveniți victime ale vindecătorilor de ocazie cu „ceaiuri și leacuri preparate în bucătăriile personale” și nici a vânzătorilor de iluzii de import care vând „miracole” în cutii frumos ambalate.

Terapii alternative și complementare

Recurgerea la astfel de terapii există oriunde în lume (sunt terapii foarte diferite de la diverse produse naturiste, la practici spirituale), chiar și în țări în care oferta medicinei clasice, convenționale, este mult mai generoasă decât la noi. Astfel în SUA, într-un studiu publicat în anul 2010 în Journal of Clinical Oncology, autorii arătau că 69% din 453 pacienții oncologici investigați, au utilizat cel puțin o dată de-a lungul evoluției bolii, un tip sau altul de terapie neconvențională.

Deși în Moldova nu există date statistice clare privind utilizatorii acestor terapii, credem că numărul lor este destul de mare, având în vedere proliferarea după anii '90 a societăților care comercializează astfel de produse, sau cabinete care oferă diverse tipuri de proceduri neconvenționale. De asemenea, publicitatea în media, de multe ori exagerată, precum și „apetitul” crescut al unui segment de populație, în general mai puțin informată, pentru alternative la medicina convențională, face ca această situație să persiste.

Dacă pentru pacienții cu afecțiuni mai puțin grave care apelează la aceste terapii, singurele riscuri la care se expun sunt pierderea de timp și de bani, pentru bolnavii oncologici, aceste terapii pot fi **de-a dreptul periculoase, ele întârziind de multe ori în mod fatal un diagnostic precoce și un tratament convențional, care efectuat la timp, oferă bolnavului de cancer șanse reale de curabilitate.**

Potențialul benefic al medicinei complementare și alternative descris de “realizatori” acestei game de medicamente este fals, dorim să vă avertizăm că majoritatea nu au fost evaluate științific și statistic, în cel mai bun caz „dovezile de eficiență” fiind prezentarea unor cazuri unice, dar nedovedite de ameliorări sau vindecări.

Sperăm că ați găsit în acest ghid (în special în capitolul dedicat studiilor clinice) explicația a ceea ce înseamnă **medicină bazată pe dovezi/medicină convențională.**

Chiar dacă sunteți tentat să apelați și la terapii complementare sau alternative vă sfătuim să fiți foarte precauți și reticenți la reclame de orice fel și înainte de a accepta o astfel de variantă terapeutică, să vă consultați cu medicul curant și împreună să obțineți toate informațiile necesare despre respectivul tratament neconvențional. Numai în acest fel puteți evita expunerea la riscuri inutile și compromiterea șanselor Dumneavoastră de vindecare sau ameliorare printr-un tratament convențional, dovedit a fi eficient.

Există în prezent studii clinice care să evalueze în mod științific terapiile neconvenționale (complementare și alternative)? Răspunsul este afirmativ și, în prezent atât în SUA cât și în Europa se desfășoară diverse studii clinice care investighează potențialul rol benefic al unor terapii neconvenționale. Până la finalizarea acestor studii și **inclusiunea în ghidurile de practică medicală** curentă a unora din aceste terapii, **nu recomandăm utilizarea lor!**

Care sunt întrebările pe care trebuie să le puneți oricărui furnizor de terapii alternative sau complementare? *Cum a fost studiat respectivul tratament? Pentru ce fel de pacienți (cu ce afecțiuni) se utilizează medicamentul? De când și unde s-a mai utilizat? Ce publicații medicale îl recomandă? Care sunt reacțiile adverse? Cum interacționează cu tratamentul Dumneavoastră convențional, și în ce fel și pe ce număr de pacienți oncologici a fost studiată această posibilă interacțiune?*

Chiar dacă răspunsurile la aceste întrebări le veți considera satisfăcătoare pentru Dumneavoastră, **nu ezitați să vă adresați medicului oncolog**, pentru a lua împreună cea mai bună decizie pentru sănătatea Dumneavoastră.

Îngrijiri de tip “Hospice”

Prin „Hospice” se înțeleg îngrijirile care au drept scop creșterea calității vieții, controlul simptomelor, îmbunătățirea comunicării și în general asigurarea unui confort fizic și spiritual pacienților aflați în stadii avansate de boală. Acest concept definește grija față de un pacient, atunci când vindecarea nu mai este posibilă. Decizia de a primi astfel de îngrijiri paliative aparține exclusiv pacientului.

Aceste îngrijiri pot fi oferite la domiciliu, în spitale sau în așezăminte specializate pentru aceste tratamente paliative. Se adresează atât pacienților cât și familiei. Toate serviciile de tip „Hospice” au la dispoziția pacienților: medici dedicați acestui tip de activitate, asistente, infirmiere, psihologi, clerici, asistenți sociali etc.

Deși epuizarea tuturor mijloacelor de tratament specific și nevoia de îngrijiri paliative sunt noțiuni foarte greu de acceptat de către bolnavi și familiile lor, înțelegerea beneficiilor aduse de

abordarea de tip „Hospice“, duce **la menținerea unui confort de viață rezonabil cu păstrarea demnității umane**, până în stadiile terminale ale bolii. Controlul simptomelor și managementul durerii sunt elemente ce cresc confortul fizic al pacienților, iar metodele de susținere spirituală asigură pacienților un confort psihologic, ajutându-i să-și conțină mai bine anxietatea, depresia și să comunice mai ușor cu membrii familiei.

În Moldova există mai multe centre de tip „Hospice“ și de asemenea câteva unități medicale cu paturi destinate acestui tip de îngrijiri paliative la care pacienții pot apela în funcție de zona lor de domiciliu cu îndreptarea oncologului sau medicului de familie.

Bibliografie

Delia Mateescu, *Ghidul pacientului oncologic* - București: Benett, 2010

Pavel Chirilă, *Nu hrăni cancerul* - București: Christiana, 2012

Lucian Miron, *Chimioterapia cancerului - principii și practică* - Iași: Kolos group, 2005

De Vita, Hellman, Rosenberg, *Principles&Practice of Oncology* - Eighth Edition

www.asco.org

www.bccancer.bc.ca

www.cancer.gov

www.cancer.org

www.caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/56/5/254

www.clinicaloptions.com/oncology

www.esmo.org

www.healthcastle.com

www.cnam.md

PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Monul Victoria

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE



Numele și prenumele: Monul Victoria

Data nașterii, locul nașterii: 09.05.1972, mun. Chișinău, R.Moldova

Adresa, telefoane de contact, e-mail: MD 2038, R.Moldova, Chisinau, Bd. Dacia 5, ap.60
tel. serviciu: +373 22 852 119
tel. mobil: + 373 691 16 755
e-mail: monulvictoria@rambler.ru

Studii superioare: USMF “ Nicolae Testimitanu”, Facultatea Pediatrie, 1989-1995, medic.
2010-2013 - doctorand - Oncologie și radioterapie, IMSP IO.

Experiență profesională:

1992-1995 - asistenta medicală, secția Oncologia de copii, IMSP IO.
1995-2003 - medic hematolog, secția Hematologie de copii, IMSP IO.
2003-2009 - medic chimioterapeut, secția de reabilitare conservativă cu Staționar de zi al IO.
2007 până în prezent - Membru Organizației Europene a Oncologilor.
2008-2012 - medic în cadrul echipei mobile de Îngrijiri paliative, IMSP IO.
2010-2014 - doctorand - Oncologie și radioterapie - 14.00.14, cercetător științific stagiar în cadrul Laboratorului științific “Diagnostic și Management”.
2011-2014 - șef secție Staționar de zi CCD IMSP IO.
2014 până în prezent - medic chimioterapeut, categoria superioară, secția Onologică Municipală CCD IMSP IO.

Calificări specifice domeniului, perfecționări:

- Internatura - Hematologia, 1995 - 1996 (Catedra de oncologie și hematologie USMF).
- Curs de competențe în îngrijiri paliative - 2001, 2002, 2008, 2010 (Brasov. Romania).
- Perfecționare în Oncologie generala: “ Metode contemporane în diagnostic și tratament în Oncologie” - 2003, 2013, 2016 (IMSP IO).
- Perfecționare „Actualități în tratamentul chimioterapic la pacienții oncologici” - 2003, 2006, 2007, 2009, 2011, 2014 (IMSP IO).
- Salzburg weill cornell/ MSKCC seminar in Oncology. Salzburg, Austria - 2007.
- The European School of Oncology - Masterclass in Palliative Cancer Care. Tbilisi - 2007.
- The European School of Oncology - 7-th Masterclass in Clinical Oncology. Sofia - 2008.
- Curs de instruire “Managementul maladiilor în baza Protocoalelor clinice standardizate pentru medicii de familie”, Ministerul Sănătății al R.Moldova - 2010.
- The European School of Oncology - Eurasian Masterclass in Clinical Oncology. Moscow 2016.

Antrenarea în managementul cercetării și educației:

- Curs teoretico-practic “Formare de Formatori”, 2008.
- Seminar “Abilități de prezentare în public”, 2009.
- Good Clinical Practice for Clinical Research, The Institute of Clinical Research, 2011, 2016.

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

1. Din 2008-2012 medic în cadrul echipei mobile de îngrijiri paliative, IMSP IO, Proiect National de Inițierea serviciilor paliative în cadrul IMSP IO.
2. Participarea în trialul clinic de faza III - protocolul KF5503/15 (рандомизированное, многоцентровое исследование по изучению безопасности и эффективности препарата CG5503 PR* у пациентов с хроническим болевым синдромом), 2011.
3. Participarea în trialuri clinice de faza I - Phase 1b QT/QTc Study of JNJ-56021927 (ARN-509) and Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of JNJ-56021927 on the Pharmacokinetics of Multiple Cytochrome P450 and Transporter Substrates in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer, 2016.

Participări în activități de expertiză, consultanță, activități editoriale:

1. Atelierul de lucru

- Workshop “Elaborarea standardelor de tratament paliativ în Republica Moldova” - 2006
- Participarea la Atelierul de lucru organizat de Ministerul Sănătății din R. Moldova: ”Sporirea disponibilității și accesului la opioide pentru uz medical” - 2010
- Participarea la Atelierul de lucru al MS ”Planificarea strategică” - 2010

2. Lecții tematice susținute:

- “Viața înainte și după diagnoza de cancer” - în cadrul Centrului de reabilitare “Speranța” Criuleni, R. Moldova - 06.05.2010
- “Particularitățile monitorizării ale pacienților oncologici pe fondul tratamentului chimioterapic ambulator” - în cadrul Sedinței Societății științifico-practice a oncologilor și Zilei Oncologului raional, IMSP IO - 01.06.2011, 01.04.2012
- Curs de lecții cu genericul “Aspecte de monitorizare a bolnavilor oncologici în condiții de ambulator” cu tema “Monitorizarea bolnavilor oncologici pe parcursul tratamentului chimioterapic în condiții de ambulator”, CCD IMSP IO - 21.09.11; 28.09.11; 05.10.11; 12.10.11

3. Raporturi:

- “Tratamentul chimioterapeutic ambulator” susținut în cadrul atelierului terapeutic la Congresul Național de Oncologie, Editia III - 22.10.2010
- “Realități și tendințe în oncologia modernă: promovarea serviciului chimioterapic în condițiile Staționarului de zi în Centrul Consultativ Diagnostic” susținut în cadrul conferinței științifico-practice “Tehnologii moderne în Oncologie - 14.09.11
- “Tendințe contemporane în tratamentul chimioterapic ambulator în Republica Moldova” susținut în cadrul conferinței științifico-practice “Managementul modern în diagnosticul, tratamentul și reabilitarea în Oncologie” - 11.09.12.
- ”Tratamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienților cu cancer bronho-plmonar avansat” la Conferințele Institutului Regional de oncologie la Iași. Romania - 29.11.2014
- ”Tratamentul chimioterapeutic ambulatoriu al pacienților cu cancer bronho-plmonar non-microcelular avansat” la Societatea Științifico-Practică a Oncologilor din R. Moldova - 28.11.2014
- ”Calitatea vieții pacienților cu cancer avansat supuși tratamentului chimioterapic ambulatoriu” la Congresul IV Național de Oncologie, Republica Moldova - 09.10.15
- ”Tratamentul chimioterapeutic ambulatoriu al pacienților cu cancer bronho-plmonar non-microcelular avansat” la Congresul IV Național de Oncologie, Republica Moldova - 09.10.15
- Prezentarea-poster: ”Choice of Chemotherapy in Endocrine-Unresponsive Progressive Breast Cancer Patient” Eurasian Masterclass in Clinical Oncology, Moscow - 22.04.16

Publicații științifice:

1. Monul V s.a. Rolul medicului de familie în îngrijirea paliativă a pacienților oncologici incurabili. In: Conferința internațională în îngrijire paliativă și hospis-servis. Chișinău, 2006.

2. Monul V s.a. Tratamentul durerii la pacienții incurabili cu cancer pulmonar. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, №4(13), Chișinău, 2007, p. 233-234.
3. Monul V. Tudor Monul - setea de desăvârșire. In: Volumul aniversar "Citadela oncologică". Chișinău, 2010, p. 517-520.
4. Monul V s.a. Îngrijirea paliativă a pacienților oncologici incurabili: rolul medicului de familie. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, №4(27), Chișinău, 2010, p. 262-264.
5. Monul V. Durerea cronică în cancer - evaluarea și tratament. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, №4(27), Chișinău, 2010, p. 272-278.
6. Monul V. Tratamentul chimioterapic în condițiile staționarului de zi. In: Culegerea de articole și teze cu prilejul Congresului III Național de Oncologie, Chișinău, 2010, p.331-332.
7. Monul V s.a. Методы регионального обезболивания при опухолевом поражении органов грудной клетки. In: Culegerea de articole și teze cu prilejul Congresului III Național de Oncologie, Chișinău, 2010, p. 146-149.
8. Monul V s.a. Realități și tendință în oncologia modernă: chimioterapia de ambulator. In: Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. №1(1), Chișinău, 2011, p. 135-137.
9. Monul V. Tratament chimioterapic în condițiile staționarului de zi. In: Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. №1(1), Chișinău, 2011, p. 155-161.
10. Monul V s.a. Специфика и современные тенденции амбулаторной химиотерапии в республике Молдова. In: Culegerea de articole și teze, VII съезд онкологов и радиологов СНГ, Astana, 2012, p. 439-440.
11. Monul V s.a. Опыт подготовки семейных врачей в области онкологии в условиях Института Онкологии республики Молдова. In: Culegerea de articole si teze, VII съезд онкологов и радиологов СНГ, Astana, 2012, p. 538.
12. Monul V s.a. Tendințe contemporane în tratamentul chimioterapeutic ambulator în Republica Moldova. In: Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Științe Medicale, №1(2), Chișinău, 2012, p. 60-62.
13. Monul V s.a. Особенности амбулаторной химиотерапии злокачественных опухолей. In: Международный научно-практический журнал. Евразийский онкологический журнал. Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, 16-18 сентября 2014, №3(03), 2014, p. 929.
14. Monul V s.a. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienților cu cancer bronho-pulmonar avansat. In: Rezumate&Lucrări în Extensio Conferințele Institutului Regional de oncologie Iași, 27-30 noiembrie 2014, p.147.
15. Monul V. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienților cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, №4(45), Chișinău, 2014, p.339-348.
16. Monul V s.a. Calitatea vieții pacienților cu cancer avansat supuși tratamentului chimioterapic ambulatoriu. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, № 3(48), Chișinău, 2015, p.397-403.
17. Monul V. Tratamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienților cu cancer pulmonar avansat. In: Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale, № 3(48), Chișinău, 2015, p. 403-413.
18. Monul V s.a. Managementul depistării precoce a cancerului glandei mamare și de col uterin în Republica Moldova. Buletinul Academiei de științe a Moldovei, Nr.3 (48), Chișinău, 2015, p.38-43.
19. Monul V. Calitatea vieții pacienților cu cancer avansat supuși tratamentului chimioterapic ambulatoriu. In: Revistă științifico-practică Info-Med, № 2(28)-II, Chișinău, 2016, p. 223-228.