

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ**

DOMENIUL DERMATOONCOLOGIE

**REAȚII ADVERSE CUTANATE LA PACIENȚII ONCOLOGICI-
CORELAȚII CLINICO-EVOLUTIVE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. CĂLIN GIURCĂNEANU

DOCTORAND:

BARBU MARIA-ALEXANDRA

2018

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

Lista cu lucrări științifice publicate	26
Lista cu abrevieri și simboluri	Error! Bookmark not defined.
Introducere	Error! Bookmark not defined.
PARTEA GENERALĂ	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 1. Reacții adverse dermatologice în tratamentul oncologic	Error! Bookmark not defined.
1.1 Clasificarea chimioterapicelor și efectele adverse cutanate în funcție de clasa de tratament	Error! Bookmark not defined.
1.2 Tratamentul oncologic țintit molecular și toxicitatea cutanată	Error! Bookmark not defined.
1.2.1 Inhibitorii receptorului factorului de creștere epidermal	Error! Bookmark not defined.
1.2.2 Tratamentul anti-angiogenic	Error! Bookmark not defined.
1.2.3 Inhibitorii receptorilor factorului de creștere trombocitar (PDGFR), genei c-kit, BCR-ABL	Error! Bookmark not defined.
1.2.4 Inhibitorii mTOR (mamalian Target of Rapamycin)	Error! Bookmark not defined.
1.2.5 Anticorpul anti CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)	Error! Bookmark not defined.
1.2.6 Inhibitorii receptorilor PD1(programmed death) și PDL1 (programmed death ligand)	Error! Bookmark not defined.
1.3 Alte reacții adverse dermatologice ale tratamentului oncologic	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Toxicitatea mucoasei bucale post chimio/radioterapie	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Toxicitatea unghială	Error! Bookmark not defined.

1.4 Implicații psihosociale ale reacțiilor adverse dermatologice la pacienții oncologici

Error! Bookmark not defined.

CAPITOLUL 2. Managementul reacțiilor adverse dermatologice la pacienții oncologici

Error! Bookmark not defined.

2.1 Diagnosticul reacțiilor adverse cutanate

Error! Bookmark not defined.

2.2 Scoruri folosite pentru stadializarea toxicității cutanate

Error! Bookmark not defined.

2.3 Tratamentul reacțiilor adverse cutanate

Error! Bookmark not defined.

2.4 Corelația dintre gradul de severitate al toxicității cutanate și răspunsul la tratamentul oncologic

Error! Bookmark not defined.

Capitolul 3. Calitatea vieții pacientului oncologic

Error! Bookmark not defined.

Capitolul 4. CONTRIBUȚII PERSONALE

Error! Bookmark not defined.

4.1 Ipoteza de lucru

Error! Bookmark not defined.

4.2 Materiale și Metode

Error! Bookmark not defined.

4.3 Metodologia generală a cercetării – alcătuirea bazei de date și analiza statistică 7

4.4 Studiul 1: Reacții adverse cutanate la pacientul oncologic: aspecte epidemiologice

Error! Bookmark not defined.

4.4.1 Introducere

Error! Bookmark not defined.

4.4.2 Material și metodă

Error! Bookmark not defined.

4.4.3 Rezultatele studiului 1

Error! Bookmark not defined.

4.4.4 Discuții

Error! Bookmark not defined.

4.5 Studiul 2: Reacții adverse cutanate la pacientul oncologic tratat cu terapie moleculară țintită: implicații prognostice 10

4.5.1 Introducere

Error! Bookmark not defined.

4.5.2 Material și metodă

Error! Bookmark not defined.

4.5.3 Rezultatele studiului 2

Error! Bookmark not defined.

4.5.4 Discuții

Error! Bookmark not defined.

4.6 Studiul 3. Impactul reacțiilor adverse cutanate asupra calității vieții pacientului oncologic	10
4.6.1 Introducere	Error! Bookmark not defined.
4.6.2 Material și metodă	Error! Bookmark not defined.
4.6.3 Material și metodă	Error! Bookmark not defined.
4.6.3 Rezultatele studiului	Error! Bookmark not defined.
4.6.4 Discuții	Error! Bookmark not defined.
Capitolul 5. Concluzii și contribuție personală	Error! Bookmark not defined.
Bibliografie	19
Anexe	Error! Bookmark not defined.

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Ipoteza de lucru a tezei de doctorat se bazează pe dezvoltarea într-un ritm foarte alert a metodelor de diagnostic, tratament și urmărire ale pacientului oncologic și necesitatea schimbării modului de abordare a bolnavului diagnosticat cu cancer. Creșterea supraviețuirii globale, a intervalului liber de boală și a ratei de răspuns la tratamentul oncologic modern a determinat îndreptarea atenției medicilor către menținerea calității vieții pacienților. Medicamentele nou apărute, ale căror mecanisme de acțiune sunt mult diferite de cele ale chimioterapiei clasice, determină o varietate de reacții adverse cutanate, cu impact major asupra vieții bolnavilor, atât fizic (prin simptomatologie specifică, de tip prurit sau durere), dar și psihic (relații intercolegiale, relația cu partenerul de viață sau cu familia, modificarea activităților fizice zilnice casnice).

Scopul lucrării este de a analiza într-un mod prospectiv pacienți diagnosticați cu neoplasm în clinica de Oncologie Medicală a Spitalului Universitar de Urgență Elias din București și tratați cu agenți chimioterapici clasici sau cu terapie țintită molecular. Monitorizarea reacțiilor adverse cutanate la acești bolnavi și raportarea lor în funcție de impactul asupra calității vieții și corelația cu răspunsul tumorii la tratamentul specific, vor reprezenta primele date publicate în literatura de specialitate în ceea ce privește populația din România.

Obiectivele principale ale tezei de doctorat sunt:

- Precizarea datelor epidemiologice în ceea ce privește toxicitatea cutanată diagnosticată la bolnavii oncologici români care primesc tratament chimioterapic clasic sau țintit molecular.
- Caracterizarea tipurilor de reacții adverse dermatologice întâlnite la pacienții oncologici din România: diagnostic corect, complet și managementul lor multidisciplinar.
- Impactul avut de leziunile cutanate postadministrare tratament de specialitate asupra vieții pacientului, utilizând chestionarul DLQI, raportat la variabilele epidemiologice (vârstă, sex, mediu de proveniență, localizarea tumorii primare).
- Corelații clinice privind chestionarul de apreciere a calității vieții pacientului oncologic care dezvoltă toxicitate cutanată la tratamentul specific (DLQI) și chestionarul aplicat bolnavilor diagnosticați cu neoplasm pentru cuantificarea intensității simptomelor cauzate de tumora primară sau de metastazele acesteia (ESAS).
- Stabilirea gradului de toxicitate cutanată ca posibil marker de predicție a răspunsului bolii la tratamentul specific oncologic.
- Corelații între datele obținute pe lotul nostru de pacienți și cele publicate în literatura de specialitate.

Rezultate așteptate:

- Precizarea incidenței toxicității cutanate în rândul pacienților români tratați cu agenți chimioterapici clasici sau țintit molecular.
- Caracterizarea tipurilor de reacții adverse cutanate la bolnavii oncologici, clasificate ținând cont și de variabile precum sex, vârstă sau mediul de proveniență.
- Stabilirea validității gradului reacției adverse dermatologice ca marker predictiv al răspunsului bolii la tratamentul specific.
- Corelații între cele două metode de cuantificare a calității vieții pacientului oncologic (chestionarele DLQI și ESAS).
- Stabilirea unui protocol pentru diagnosticul corect și managementul pluridisciplinar al bolnavilor oncologici care dezvoltă toxicitate cutanată în timpul tratamentului specific.

Metodologia generală a cercetării: Am realizat un studiu prospectiv, descriptiv, cu pacienți diagnosticați și tratați în secția de Oncologie Medicală a Spitalului Universitar de

Urgență Elias, în perioada octombrie 2015-octombrie 2017. Bolnavii cunoscuți cu neoplasm metastatic sau avansat locoregional de sferă digestivă, cap și gât sauplămâșicare au prezentat reacții adverse cutanate la tratamentul de specialitate au fost înrolați în studiu. Toxicitatea leziunilor a fost evaluată multidisciplinar (oncolog, dermatolog) și gradul lor de severitate stabilit conform criteriilor CTCAE v4.0. Pentru a aprecia răspunsul terapeutic, am utilizat criteriile RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors- criteriul de evaluare a răspunsului la tumorile solide la investigațiile imagistice efectuate la fiecare 3 luni de la înrolarea în studiu). Calitatea vieții a fost cuantificată prin completarea de către pacienți a două chestionare menite să calculeze impactul reacțiilor adverse asupra stării de bine a acestora: DLQI (indexul dermatologic pentru calitatea vieții) și ESAS (sistemul de apreciere a simptomatologiei Edmonton).

Alcătuirea bazei de date și analiza statistică

Baza de date a fost alcătuită folosind un program statistic dedicat, SPSS, varianta 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Toate datele demografice, datele clinice și rezultatele evaluării folosind scorurile clinice dedicate obținute în urma evaluării lotului de studiu au fost introduse ca variabile în această bază de date.

Analiza statistică a fost individualizată în funcție de obiectivele fiecăruia dintre cele 3 studii în parte, dar metodologia aplicată este comună și va fi descrisă succint în cele ce urmează.

Astfel, într-o primă etapă am efectuat analiza descriptivă, conform normelor acceptate în studiile clinice. Rezultatele au fost exprimate ca frecvențe pentru variabilele categorice, medii și deviații standard (DS) pentru variabilele continue cu distribuție normală și ca mediene și extreme pentru variabile cu distribuție alta decât cea normală.

Ulterior, comparațiile pentru aceste tipuri de variabile s-au făcut prin analiză univariată, utilizând testul Fisher exact (variabile categorice), testul χ^2 (variabile dihotomice), testul Student t (variabile continue cu distribuție normală) și testele Mann Whitney U și Kruskal-Wallis (variabile continue cu distribuție alta decât cea normală). Au fost folosite de asemenea teste pentru corelații între variabile de tip continuu, testul Pearson și Spearman rho, pentru corelații între variabile cu distribuție gaussiană și, respectiv, non-gaussiană.

Analiza univariată a fost urmată, în anumite cazuri, de analiza multivariată, de tip regresie logistică sau regresie liniară, în funcție de tipul variabilei țintă (variabilă de tip dihotomic sau de tip continuu), pentru a explora în detaliu rolul influenței pe care anumite covariabile (cum ar fi sexul, vârsta sau mediul de proveniență al pacientului) l-ar putea avea asupra variabilelor țintă.

Testarea tuturor ipotezelor a considerat un p mai mic de 0.05 ca fiind semnificativ statistic.

Studiul 1. Reacții adverse cutanate la pacientul oncologic: aspecte epidemiologice

Reacțiile adverse cutanate reprezintă o complicație frecvent întâlnită la pacienții oncologici, mai ales la cei care primesc terapie țintită moleculară. Așa cum am subliniat în articolul review- „**Management of papulo-pustular rash induced by epidermal growth factor receptor inhibitors**”, datele din literatură arată faptul că 86 % dintre pacienții diagnosticați cu neoplasm de cap și gât sau colorectal avansat local sau metastatic, care primesc tratament cu cetuximab, dezvoltă în primele săptămâni de la inițierea tratamentului toxicitate cutanată. Până la 80 % dintre bolnavii care sunt tratați cu erlotinib pentru cancer pulmonare (adenocarcinom metastatic sau inoperabil, mutație EGFR pozitivă) descriu reacții adverse cutanate în timpul tratamentului.

Inhibitorii PDGFR produc edem facial la aproximativ 84% dintre pacienții cărora li se administrează acest tratament și un procent mic, de 1-2%, de toxicitate cutanată severă, conform criteriilor CTCAE, apare la bolnavii care primesc imunoterapie.

În studiul de față am subliniat faptul că majoritatea reacțiilor adverse cutanate întâlnite în practica clinică la pacienții oncologici sunt cauzate de terapia țintită moleculară (40/52, 76.9%) și doar într-un procent mai rar de cazuri sunt consecința chimioterapiei clasice.

Majoritatea reacțiilor adverse constatate au fost de tip erupție papulo-pustulară, afectând un total de 32 pacienți (61.5%). Acest lucru este parțial explicat de faptul că în grupul de bolnavi incluși în studiu, majoritatea au primit tratament cu inhibitori ai receptorului factorului de creștere epidermal, inhibitori ai tirozin kinazei. Similar cu datele raportate în literatura de specialitate și menționate în reviewul publicat, până la 80% dintre acești pacienți dezvoltă toxicitate cutanată de tipul erupție papulo-pustulară.

Nu am constatat diferențe semnificative în ceea ce privește frecvența sau severitatea acestor reacții adverse în funcție de sex, tipul de tratament oncologic sau de localizarea tumorii primare. O metaanaliză publicată în *Clinical Therapeutics*, volumul 39/2017, de către Lishi Wang și colaboratori- *Sex Differences in Hazard Ratio During Drug treatment of Non-small-cell Lung Cancer in Major Clinical Trials: A Focused Data Review and Meta-analysis*, a demonstrat că există un răspuns mai bun la tratamentul țintit molecular în rândul femeilor, această diferență nefiind influențată de vârstă sau de expunerea la fumat. Însă datele sunt insuficiente în literatura de specialitate pentru a analiza corelația dintre toxicitățile cutanate, răspunsul la tratamentul oncologic, vârsta și sexul bolnavilor, fiind necesare studii prospective ulterioare.

De notat faptul că severitatea reacțiilor adverse a fost apreciată ca moderată sau severă în 44.3% și respectiv 19.2% din cazuri, similar cu datele culese din studiile publicate recent în literatura de specialitate.

Studiul de față are mai multe avantaje, printre care înrolarea unui spectru variat de pacienți oncologici, acoperind practic întreaga paletă de tratamente țintite utilizate în România la data efectuării studiului, numărul relativ mare de pacienți înrolați și urmăriți pe perioadă de până la un an de la încheierea tratamentului specific oncologic (chimioterapie sau tratament țintit molecular). Majoritatea studiilor care au urmărit pacienți care au dezvoltat toxicități cutanate la tratamentul oncologic au fost retrospective și au inclus 40-50 subiecți.

Una din principalele limitări ale studiului este faptul că este un studiu monocentric, existând astfel riscul unui bias de recrutare al pacienților legat de profilul clinicii noastre (spital universitar de urgență). O altă limitare este legată de faptul că, la data efectuării studiului, în România erau disponibile doar o parte din terapiile moderne aprobate pentru tratamentul personalizat al cancerului în Europa, conform ghidurilor European Society for Medical Oncology și în Statele Unite ale Americii, conform ghidurilor National Comprehensive Cancer Network. Oncologia medicală românească avea la dispoziție în perioada octombrie 2015-octombrie 2017 (intervalul de timp în care am înrolat pacienții) toate clasele de chimioterapie, însă numai câțiva reprezentanți ai terapiei noi, țintite molecular (cetuximab, erlotinib, sunitinib, sorafenib, bevacizumab, trastuzumab). În ultimul an însă, tratamentul modern de tipul imunoterapie (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) sau reprezentanți diferiți ai aceleiași clase de terapie țintită (panitumumab, ramucirumab, pertuzumab, olaratumab, palbociclib, osimertinib, axitinib,

trastuzumab etamsine) au devenit disponibile și în România, creând necesitatea continuării studiului nostru prospectiv în ceea ce privește toxicitățile cutanate apărute la pacienții care primesc tratament cu noile medicamente oncologice.

În concluzie, în primul studiu din partea specială a lucrării de doctorat, am raportat și comparat datele epidemiologice obținute pe lotul nostru de pacienți cu rezultatele din literatura de specialitate, analizate în prealabil și într-un articol de tip review, aducând o contribuție personală în literatură, acesta fiind, din datele noastre, primul studiu de acest tip efectuat în România.

Studiul 2. Reacții adverse cutanate la pacientul oncologic tratat cu terapie moleculară țintită: implicații prognostice

Valoarea prognostică a toxicității cutanate manifestate ca reacție adversă dermatologică postadministrare tratament țintit molecular a fost studiată și validată în literatura de specialitate din ultimii ani. Până în prezent nu au existat cercetări care să confirme aceste rezultate și în țara noastră, motiv pentru care al doilea studiu din lucrarea de doctorat a avut ca obiectiv testarea acestei ipoteze pe un lot de pacienți din clinica noastră.

Corelația dintre gradul de severitate al reacțiilor adverse cutanate (validate prin versiunea 4.0 a CTCAE) și răspunsul la tratamentul oncologic (conform criteriilor RECIST) a fost evidentă și în lotul nostru de pacienți. Toxicitatea dermatologică grad 3 sau 4 a reprezentat pentru grupul nostru de bolnavi un factor de prognostic bun în ceea ce privește răspunsul la tratament oncologic la 3 luni, un procent important având răspuns complet, parțial sau boală stabilă. Deși studiul a fost unicentric, realizat pe un lot relativ mic de pacienți, grupul de bolnavi a fost heterogen (persoane diagnosticate cu diverse tipuri de cancer, tratate cu inhibitori ai receptorului factorului de creștere epidermal sau vascular), analiza a susținut descoperirile publicate în literatura de specialitate internațională.

Din informațiile noastre, nu s-a publicat niciun studiu pentru pacienții oncologici români, care să aibă ca principal obiectiv final analiza toxicității cutanate ca marker predictiv al răspunsului la tratamentul țintit molecular. Așadar teza de doctorat reprezintă o contribuție personală la studierea corelației dintre gradul de severitate al reacției adverse cutanate și răspunsul la tratamentul țintit molecular pe un lot de pacienți români.

Studiul 3. Impactul reacțiilor adverse cutanate asupra calității vieții pacientului oncologic

Oncologia medicală a evoluat datorită apariției noilor clase de medicamente și conștientizării faptului că pacientul oncologic necesită îngrijire medicală permanentă (tratament activ și suportiv deopotrivă), de la diagnostic până la ultimele zile de viață.

Subiectul menținerii unei bune calități a vieții pacientului oncologic, atât în timpul tratamentului de specialitate, cât și în fazele terminale ale bolii, a devenit unul extrem de important în stabilirea protocolului terapeutic. Așa cum am descris în capitolele anterioare, calitatea vieții a devenit unul dintre obiectivele principale în trialurile clinice de fază III sau IV, alături de supraviețuirea globală sau profilul de siguranță al medicamentelor studiate.

Pentru stabilirea unui protocol de apreciere a simptomelor percepute de pacient a avea un impact puternic asupra calității vieții, au apărut în ultimii ani chestionare care evaluează principalii factori implicați în menținerea stării de bine a bolnavului (activitățile psihosociale zilnice, situația financiară, respectul față de sine, viața personală și intercolegială).

Folosind două dintre aceste chestionare, adaptate la tema generală a tezei de doctorat, indexul dermatologic pentru calitatea vieții (Dermatology Life Quality index, DLQI) și sistemul de analiză a simptomatologiei Edmonton (Edmonton Symptom Assessment System, ESAS), am analizat impactul avut de reacțiile adverse cutanate apărute în timpul tratamentului oncologic asupra vieții pacienților aflați în evidență în clinica noastră în perioada octombrie 2015-octombrie 2017.

Pentru o evaluare corectă a calității vieții bolnavilor incluși în studiu, am ales un lot control compus din 30 pacienți care se aflau în tratament oncologic activ, dar fără toxicități cutanate, care au fost evaluați prin aceleași chestionare ca și pacienții din lotul activ. Datele demografice din cele două loturi sunt asemănătoare, pentru a permite o analiză cât mai corectă în ceea ce privește simptomatologia. Astfel, în ambele grupuri predomină bărbații (27/25 lotul de studiu vs 17/13 lotul control), majoritatea bolnavilor provin din mediul urban și sunt diagnosticați cu neoplasm avansat locoregional sau stadiul IV (20/32 lotul activ, 6/24 lotul control).

Important de precizat faptul că există și câteva diferențe între cele două loturi: în lotul control nu există pacienți cu neoplasm de sferă ORL, sunt mai mulți subiecți tratați pentru cancer

digestiv (colorectal, hepatocarcinom) și un singur pacient care a primit chimioterapie pentru neoplasm de pancreas. Aceste aspecte pot crea o diferență în aprecierea “stării de bine” descrise de bolnavul care trăiește cu traheostomă în urma intervenției chirurgicale pentru cancer de sferă ORL sau cu o colostomă sau ileostomă în cazul pacientului care a fost operat pentru cancer de rect.

De asemenea, majoritatea pacienților aflați în lotul activ au primit tratament țintit molecular (40/52), în schimb în lotul control 24 bolnavi din totalul de 30 au fost tratați cu agenți chimioterapici clasici, ceea ce va explica, parțial, scoruri mai mici DLQI în grupul control, așa cum vom vedea în următoarele pagini.

Așa cum am anticipat, există diferențe în rezultatele scorului DLQI în funcție de gradul de severitate al reacției adverse cutanate apărute în timpul tratamentului oncologic. Astfel, pacienții care au prezentat toxicitate dermatologică grad 1 (ușoară), au avut o calitate a vieții mai bună, conform interpretării DLQI, față de cei care au suferit reacție adversă cutanată grad 2 sau 3 (moderată) sau grad 4 (severă). Pacienții cu toxicitate grad 4 au avut un scor DLQI mediu de 7.9 (cu impact moderat asupra calității vieții), iar pentru cei cu toxicitate grad 1 s-a calculat un scor mediu de 3.16 (cu impact mic asupra vieții). Cel mai mare scor calculat conform DLQI (24 puncte), a fost înregistrat atât în grupul cu toxicități moderate (grad 2 sau 3), cât și în grupul cu reacții severe (grad 4). Niciun pacient dintre cei 10 diagnosticați cu reacție dermatologică severă nu a avut scor 0 DLQI, indiferent de sex, vârstă sau mediul de proveniență, toxicitatea grad 4 având un impact major asupra calității vieții bolnavilor, din acest punct de vedere. La polul opus, starea de bine a niciunui pacient dintre cei 19 care au dezvoltat toxicitate cutanată grad 1 nu a fost afectată sever din cauza leziunilor cutanate.

Matematic există o diferență semnificativă între media scorurilor DLQI, așa cum s-a demonstrat mai sus. Însă, comparând impactul per se (cele 5 categorii de interpretare ale DLQI: fără impact asupra calității vieții, impact mic/moderat/mare sau impact extrem de important asupra vieții pacientului,) cu cele 3 grade de severitate (G1- ușoară, G2,G3-moderată, G4-severă), se pierde semnificația statistică, semn că există totuși un grad de suprapunere important între diversele categorii. Cu alte cuvinte, nu întotdeauna ceea ce consideră medicul semnificativ pacientul interpretează la fel. Plecând de la aceste observații în literatura de specialitate, s-a decis folosirea chestionarele completate de pacient pentru aprecierea impactului avut de toxicitățile

post medicamentoase sau de simptomele cauzate de boala în sine asupra calității vieții bolnavului oncologic, așa cum am descris pe larg în capitolul III al părții generale.

S-a observat în studiile care au inclus pacienți diagnosticați cu cancer și tratați cu medicamente care au ca principale reacții adverse toxicitatea cutanată, că acești bolnavi sunt afectați mai mult din punct de vedere psihic de diagnostic în sine și fizic de simptomatologia cauzată de extinderea bolii, decât de impactul psihosocial dat de reacțiile dermatologice. Chestionarele utilizate în aceste trialuri privind impactul leziunilor cutanate asupra vieții de zi cu zi a bolnavului (DLQI), au avut scoruri mici, 2.79, 3.49 sau 4.59, ceea ce se traduce printr-un impact relativ mic asupra calității vieții bolnavilor din acest punct de vedere strict al patologiei dermatologice. În mod particular, în lotul nostru de pacienți, DLQI mediu a fost de 5.2 puncte, toxicitatea cutanată având un impact moderat în ceea ce privește activitățile zilnice ale subiecților din lot.

Datele obținute în studiul nostru și confirmate de literatura de specialitate susțin faptul că reacțiile adverse cutanate apărute în timpul tratamentului oncologic pot afecta calitatea vieții bolnavilor, însă pacienții sunt dispuși să trăiască cu acest tip de leziuni dacă medicamentele care le produc au efect benefic asupra tumorii.

Semnele și simptomele cauzate de tumora primară sau de determinările secundare cu localizări diferite sunt cele care au un impact important asupra calității vieții pacienților oncologici, atât din punct de vedere psihic, cât și fizic.

Luând în considerare și cele mai frecvente simptome apărute în viața pacientului oncologic, analizate și calculate în funcție de scorul ESAS, am obținut în studiul nostru valori cuprinse între 1 și 63 puncte (90 fiind punctaj maxim, în care simptomele sunt interpretate de către pacient a avea intensitatea cea mai mare imaginabilă).

Așa cum era de așteptat, cele două scoruri de evaluare a calității vieții pacientului nu se suprapun în totalitate, ba mai mult, se pare că nu există o corelație între scorurile ESAS și impactul avut de toxicitatea cutanată asupra calității vieții bolnavilor.

S-a observat în lotul de pacienți din studiul nostru că bolnavii diagnosticați cu neoplasm stadiul IV, au avut din cauza încărcăturii tumorale, simptomatologie accentuată, față de subiecții cu neoplasm avansat locoregional. Astfel, scorul ESAS a cuantificat o medie de 15.90 puncte în

rândul celor cu boală local avansată versus 22.66 puncte în rândul celor cu boală metastatică, dar această diferență nu a atins limita semnificației statistice ($p=0.082$), cel mai probabil din cauza numărului relativ mic de pacienți incluși. Niciun pacient din lotul activ nu a avut punctaj 0 la chestionarul ESAS, calitatea vieții, urmărind cele 9 simptome din tabel, fiind afectată indiferent de stadiul bolii.

75% dintre pacienții aflați în lotul activ al studiului nostru au prezentat toxicitate dermatologică post administrare tratament chimioterapic, interesând extremitatea cefalică (scalp, față, gene, sprâncene). Extrapolând datele culese din literatura de specialitate dermatologică, care susțin că fața reprezintă cea mai importantă parte a corpului, cu rol major în crearea imaginii de sine, leziunile cutanate de la acest nivel putând declanșa depresie sau izolare socială, am analizat și în grupul nostru de bolnavi impactul pe care îl au reacțiile adverse cutanate apărute la nivelul extremității cefalice asupra calității vieții lor.

Surprinzător, în grupul de pacienți oncologici nu par a fi diferențe majore între bolnavii care dezvoltă toxicitate cutanată la nivelul extremității cefalice versus cei care prezintă leziuni cutanate pe membrele superioare, inferioare sau pe trunchi.

Dintre cei 19 pacienți care au fost diagnosticați cu toxicitate cutanată ușoară, 17 au prezentat leziuni la nivelul feței, iar dintre cei cu reacții adverse dermatologice moderate sau severe, 22 dintr-un total de 39 bolnavi au avut interesare a extremității cefalice ($p=0.003$).

Totuși, conform scorului DLQI, leziunile de la nivelul feței nu au avut impact asupra calității vieții la 10 pacienți din lot, un scor semnificativ, deci o afectare importantă a stării de bine a bolnavilor, având 5 pacienți din totalul de 39 care au descris reacții adverse cutanate la nivelul extremității cefalice. Astfel, remarcăm din nou o discordanță între aprecierea medicului care gradează ca fiind severe semnificativ mai multe leziuni care interesează extremitatea cefalică (folosind criteriile CTCAE) și aprecierea pacientului, pe baza scorurilor DLQI nefiind diferențe semnificative între reacțiile adverse care interesează capul și cele care nu interesează capul.

Bolnavii care au prezentat toxicitate cutanată la nivelul corpului și membrelor, au avut un scor DLQI mediu de 7.38 și un rezultat ESAS mediu de 18, față de cei cu leziuni dermatologice

interesând extremitatea cefalică, pentru care s-a calculat un scor mediu DLQI de 4.87 și un scor ESAS mediu de 20.74.

Așadar, cel puțin în lotul nostru de pacienți, interesarea feței în ceea ce privește toxicitatea cutanată, nu pare a avea un impact mai puternic asupra calității vieții, bolnavii fiind afectați în mod deosebit de simptomele care le pun viața în pericol (dispnee, durere, apetit, depresie, anxietate, conform rezultatelor chestionarului ESAS). Acest lucru își găsește corespondent în literatura internațională de specialitate, însă ca și în cazul acestei tezei de doctorat, studiile au fost făcute pe loturi mici de pacienți (sub 50), fiind necesare trialuri prospective ulterioare pentru o analiză statistică adecvată.

Analizând rezultatele scorurilor DLQI și ESAS separat în funcție de sexul pacienților, am decelat în lotul de pacienți o diferență semnificativă între modul în care este afectată calitatea vieții de către reacțiile adverse cutanate la cele două categorii.

Bărbații au avut un scor DLQI mediu de 3,78 (impact mic asupra calității vieții) și un scor ESAS mediu de 16,44, spre deosebire de femei ale căror scoruri au fost semnificativ mai mari, astfel: DLQI mediu 7.36 (impact moderat asupra calității vieții), ESAS mediu 23.96 ($p=0.036$, respectiv $p=0.078$). Aceste diferențe între sexe sunt descrise și în literatura de specialitate, subliniind faptul că femeile, indiferent de vârstă sau mediu de proveniență, sunt mai afectate de reacțiile adverse cutanate, față de bărbați.

În ceea ce privește mediul de proveniență al pacienților, în studiul nostru există o diferență semnificativ statistică între rezultatele scorurilor de analiză a calității vieții bolnavilor afectați de toxicitate cutanată. Aparent subiecții care provin din mediul urban au avut un DLQI mediu de 4.93 (impact mic asupra calității vieții) și ESAS mediu de 19.29, spre deosebire de cei proveniți din mediul rural cărora li s-a calculat DLQI mediu 7.64 (impact moderat asupra calității vieții) și ESAS mediu 22.91.

Din datele noastre, nu există studii asemănătoare de comparație a impactului toxicității cutanate asupra calității vieții în populația provenită din medii diferite de trai în literatura de specialitate, rezultatele obținute în lotul nostru necesitând confirmare prin studii ulterioare prospective. Este posibil ca deosebirea aceasta să reflecte o diferență de ordin cultural sau,

eventual, o diferență între statutul social și/sau gradul de educație; acest lucru este dificil de evaluat, nefăcând obiectul studiului de față.

Comparând răspunsurile fiecărei întrebări ale chestionarului DLQI din lotul activ cu cele din lotul control, s-a observat cum calitatea vieții pacienților care au dezvoltat toxicități cutanate a fost afectată de această problemă, atât fizic (durere, înțepături), cât și psihosocial (relațiile cu familia, prietenii). S-au înregistrat diferențe semnificativ statistic la peste 50% din întrebările scorului, aparent cele 4 întrebări care nu au atins semnificația statistică sunt cele legate de impactul reacțiilor adverse cutanate asupra abilității pacienților de a face sport sau de a îndeplini activitățile uzuale în gospodărie sau în ceea ce privește relația intimă cu partenerul de viață.

Raportând lotul la chestionarul ESAS, cele două grupuri nu prezintă diferențe semnificativ statistic. Pacienții din lotul activ și cei din lotul control sunt afectați aproximativ în aceeași măsură de simptomatologia bolii de bază, scorurile obținute în chestionar fiind asemănătoare pe cele două grupuri.

Pe lotul activ s-a calculat un indice de corelație ($r=0.333$) între scorurile DLQI și ESAS, demonstrând o legătură clară între calitatea vieții pacienților afectați de toxicitatea cutanată și starea de bine a bolnavilor cu semne și simptome cauzate de boala oncologică în sine.

S-a obținut în lotul activ o corelație semnificativă statistic între întrebările chestionarului DLQI și cele ale ESAS. Întrebările 2 (cât de obosit este pacientul), 4 (gradul de depresie) și 6 (cât de somnolent e bolnavul) din chestionarul ESAS fiind principalele puncte în care cele două scoruri s-au suprapus. Aceste simptome interpretate ca fiind parte a afectării psihosociale par a fi în egală măsură superpozabile peste impactul avut de toxicitățile cutanate asupra calității vieții pacientului oncologic.

Continuând analiza comparativă între cele două scoruri de apreciere a calității vieții bolnavilor din lotul nostru de studiu, s-a descoperit că pacienții diagnosticați cu reacții adverse cutanate moderate sau severe (grade 2,3 sau 4 CTCAE v4.0), au avut un scor DLQI mai mare, în strânsă corelație și cu scorul ESAS (în mod particular, în cadrul ESAS, întrebările care vizau componenta psihosocială-depresie ($p=0.002$), anxietate ($p=0.003$), somnolență ($p=0.021$). Toxicitatea dermatologică ușoară (grad 1 CTCAE) a avut, conform chestionarului DLQI, un impact nesemnificativ asupra vieții pacienților din studiu. Datele au fost confirmate și de

răspunsurile oferite de acești bolnavi chestionarului ESAS, creând o legătură directă între severitatea reacțiilor adverse cutanate și starea de bine a subiecților din lot, analizată prin ambele metode (scoruri) de apreciere a calității vieții.

În final am realizat o analiză multivariată prin care s-a observat cum este influențat scorul DLQI de variabilele de tipul vârstă, sex sau mediu de proveniență ale bolnavilor din lotul activ. Deși am demonstrat deja în analizele anterioare cum sexul și mediul de proveniența al pacienților influențează scorul DLQI, după analiza multivariată efectuată pe acest lot, semnificativ statistic s-a păstrat doar variabila sex ca având impact asupra rezultatelor acestui chestionar și implicit asupra calității vieții ($p=0.028$).

Concluzii

1. Evoluția rapidă a Oncologiei Medicale în ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și planul de urmărire postterapeutică a pacientului, a redirecționat atenția oamenilor de știință către menținerea calității vieții acestor bolnavi, temă folosită ca obiectiv principal din ce în ce mai des în studiile de specialitate, alături de supraviețuirea globală sau intervalul liber de boală.
2. Noile terapii oncologice au mecanism diferit de acțiune asupra tumorilor maligne solide față de agenții chimioterapici clasici, de aceea reacțiile adverse cu care se confruntă pacienții sunt variate. Tratamentul oncologic modern a creat noi provocări pentru medicul specialist în ceea ce privește managementul toxicităților și menținerea complianței la terapie a bolnavilor.
3. Reacțiile adverse dermatologice sunt des întâlnite la pacienții tratați cu terapie țintită molecular, cel mai frecvent tip de toxicitate cutanată întâlnit în studiul nostru fiind erupția papulo-pustulară.
4. Impactul reacțiilor adverse cutanate asupra calității vieții pacientului este direct proporțional cu gradul lor de severitate. Studiul nostru confirmă necesitatea aprecierii influenței toxicității dermatologice asupra vieții bolnavilor folosind instrumente dedicate, precum scorul DLQI utilizat la bolnavii din lotul nostru.
5. Folosirea în practica de zi cu zi a chestionarelor pentru aprecierea calității vieții pacienților oncologici, de exemplu, în studiul de față, DLQI și ESAS, poate îmbunătăți managementul bolnavilor și crește complianța lor la tratament.

6. Gradul de severitate al toxicității cutanate în cazul terapiei cu medicamente țintite molecular, diagnosticat obiectiv de către medicul specialist, poate fi un marker predictiv al răspunsului bolii oncologice la tratamentul specific.
7. Chestionarele utilizate în practica zilnică pentru aprecierea calității vieții pacientului oncologic care dezvoltă reacții adverse cutanate la tratamentul țintit molecular, au rezultate influențate subiectiv de parametri precum vârsta, sexul sau mediul de proveniență. Ele reprezintă o metodă complementară evaluării obiective de către medicul specialist (dermatolog sau oncolog) și stabilirii conduitei terapeutice ulterioare.
8. Evaluarea calității vieții acestor pacienți necesită utilizarea unor chestionare dedicate simptomatologiei provocate de tumora primară sau de metastazele ei (de exemplu, ESAS) și chestionare dedicate patologiei dermatologice cauzate de tratamentul oncologic. Aplicarea unui singur instrument de analiză poate oferi o imagine incompletă asupra stării de bine a pacientului, așa cum am demonstrat în studiul nostru, comparând scorurile lotului activ cu cele din lotul control de bolnavi.
9. Acest studiu reprezintă primul de acest gen raportat în literatura națională și internațională care a inclus pacienți oncologici tratați în România. El subliniază necesitatea introducerii unor chestionare care să aprecieze atât componenta fizică (semne și simptome cauzate de boală sau de tratament), cât și pe cea personală, psihosocială și culturală a bolnavilor.
10. Studii prospective ample, care să înroleze un număr mai mare de pacienți sunt necesare pentru a valida ipotezele emise în această teză de doctorat.

Bibliografie selectivă

1. Dennis A. Casciato, Marry C. Territo. *Manual of Clinical Oncology, seventh edition*, editura Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2012
2. Marry Magee Gullate. *Clinical Guide to Antineoplastic Therapy- a chemotherapy handbook, third edition*, editura Oncology Nursing Society, Pittsburgh, 2014
3. Bruce A. Chabner, Dan L. Longo *Harrisons manual of oncology, 2nd edition*, editura Mc Graw Hill education, U.S., 2014
4. Bartosz Chmielowski, Marry Territo. *Manual of Clinical Oncology, 8th edition*, editura Wolters Kluwer, U.S., 2017
5. Jim Cassidy, Donald Bisset, Roy A.J. Spence, Miranda Payne, Gareth Morris Stiff. *Oxford Handbook of Oncology, 4th edition*, editura Oxford University Press, 2015
6. Caroline Robert, Vincent Sibaud. *Une nouvelle dermatologie- manifestations cutanees des therapies ciblees anticancereuses*, editura Privat, 2011; 1:28-95
7. Jame Abraham, James L. Gulley, Carmen J.Allegra. *The Bethesda Handbook of Clinical Oncology, fourth edition*, editura Wolters Kluwer, Philadelphia 2014

8. National Cancer Institute *Angiogenesis inhibitors*, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/angiogenesis-inhibitors-fact-sheet> [accesat ianuarie 2018)
9. Domenico Ribatti. Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis, *Springer. Angiogenesis*, 11(1):3-10, 2008
10. American Cancer Society, *Immune checkpoint inhibitors to treat cancer*, <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html> [accesat ianuarie 2018]
11. Hashem O. Alsaab, Samareshu Sau et al. PD-1 and PD-L1checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations and clinical outcome, *Front Farmacol*; 8:561, 2017
12. Medscape, *Durvalumab*, <https://reference.medscape.com/drug/imfinzi-durvalumab-1000145#91> [accesat mai 2018]
13. Ricardo Costa, Benedito A. Carneiro et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and metaanalysis of randomised clinical trials, *Oncotarget* 8(5):8910-8920, 2017
14. J. Haanen, F Carbonnel et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines, *Ann Oncol* 28(4):iv119-iv142,2017
15. D.E. Peterson, C.B. Boers-Doets et al. Management of oral gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelinesfor diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 26(V):v139-v151, 2015
16. Cecil Charles, Catherine Bungener et al. Impact of dermatologic adverse events induced by targeted therapies on quality of life, *Critical reviews in Oncology/Hematology*, 101:158-168, 2016
17. Christine Boers-Doets. Skin toxicities caused by targeted therapies, *ESO-European School of Oncology*, Cancer world march –april:37-42, 2013
18. K. Potthoff, R. Hofheinz et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a german expert opinion, *Annals of Oncology* 22:524-535, 2011
19. Jean Pierre Delord. Enjeux et perspectives in Caroline Robert, Vincent Sibaud. *Une nouvelle dermatologie- manifestations cutanees des therapies cibles anticancereuses*, editura Privat, 2011; 4:151-160

20. Kimyai-Asadi A., Jih M.H., Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch. Dermatol.*, 138: 129-131, 2002
21. Walon L., Gilbeau C., Lachapelle J.M., Eruptions acnéiformes induites par le cétuximab. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 130: 443-446, 2003
22. Fernandez-Galar M., Espana A., Lopez-Picazo J.M., Acneiform lesions secondary to ZD1839, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Clin. Exp. Dermatol.*, 29: 138-140;2004
23. Lee M.W., Seo C.W., Kim S.W., Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm. Venereol.*, 84: 23-26; 2004
24. Jacot W., Bessis D., Jorda E., Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br. J. Dermatol.*, 151: 238-241,2004
25. Shah N.T., Kris M.G., Pao W., Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J. Clin. Oncol.*, 23: 165-174, 2005
26. Mak K.K., Chan S.Y., Epidermal growth factor as a biologic switch in hair growth cycle. *J. Biol. Chem.*, 278: 26120-26126, 2003
27. Lacouture M.E., Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat. Rev. Cancer*; 6: 803-812, 2006
28. Sipples R., Common side effects of anti-EGFR therapy: Acneiform rash. *Semin. Oncol. Nurs.*; 22(1): 28-34, 2006
29. Mitchell E.P., Pérez-Soler R., Van Cutsem E., Lacouture M.E., Clinical presentation and pathophysiology of EGFR inhibitor dermatologic toxicities. *Oncology*, 21(5): 4-9, 2007
30. LoRusso P., Toward evidence-based management of the dermatologic effects of EGFR inhibitors. *Oncology (Williston Park)*, 23(2): 186-194, 2009
31. Diane MF Savarese, *Common terminology criteria for adverse events*, uptodate <https://www.uptodate.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events> [accesat iunie 2018]
32. Mario E.Lacouture, Milan J. Anadkat et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities, *Support Care Cancer*, 19(8): 1079-1095, 2011

33. Benjamin Wedro, Burn Percentage in Adults: rule of nines, *Medscape*, https://www.emedicinehealth.com/burn_percentage_in_adults_rule_of_nines/article_em.htm [accesat iunie 2018]
34. Andreas Wollenberg, Nicolas Moosman et al. A tool for scoring of acneiform skin eruptions induced by EGFR inhibition, *Exp Dermatol.* 17 (9):790-2,2008
35. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J., Sr, Needle M.N., Kopit J., Mayer R.J., Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J. Clin. Oncol.*, 22: 1201-1208, 2004
36. Cunningham D., Humblet Y., Siena S., Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 351: 337-345, 2004
37. Soulieres D., Senzer N.N., Vokes E.E., Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J. Clin. Oncol.*, 22: 77-85, 2004
38. Pérez-Soler R., Chachoua A., Hammond L.A., Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 22: 3238-3247, 2004
39. Carmine Pinto, Carlo Antonio Barone et al, Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy, *Oncologist*, 16(2):228-238, 2011
40. Aimee S Payne, Diane MF Savarese, Cutaneous side effects of molecularly targeted therapy and other biologic agents used for cancer therapy, *uptodate*, https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-side-effects-of-molecularly-targeted-therapy-and-other-biologic-agents-used-for-cancer-therapy?search=skin%20toxicities&source=search_result&selectedTitle=17~150&usage_type=default&display_rank=17, [accesat iunie 2018]
41. Roman Perez-Soler, Eric van Cutsem. Clinical Research of EGFRi and related dermatologic toxicities, *Oncology Journal*, 11(5), 2007
42. Roman Perez-Soler, Abraham Chachoua et al. Determinants of Tumor Response and Survival with Erlotinib in Patients with NSCLC, *Journal of Clinical Oncology*, 22(16):3238-3247, 2004

43. Barbara Butness, Meredith A et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an ECOG study, *Journal of Clinical Oncology*, 23(34):8646-8654, 2005
44. World Health Organisation, WHO definition of palliative care, <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>, [accesat iunie 2018]
45. Health and Quality of Life Research Group, Centre for Research and Technology. Quality of Life: definition and measurement, *Europes Journal of Psychology*, 9(1):150-162, 2013
46. V.A. Paul, L. Knox. Smith, D.M.1977: Human geography: a welfare approach, *Progress in Human Geography*, 19,3:389-394, 1995
47. Ginieri-Coccosis, Theofilou P. Quality of life, emntal health and health beliefs in haemodialysis and peritoneal dialysis patients: investigating differences in early and later years of current treatment, *BMC Nephrol.*, vol9, 2008
48. Glasziou P., Alexander J.et al. Which health related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with type 2 diabetes in Advance trial, *Health quality of Life Outcomes*, 5:21, 2007
49. Guillemin F., Coste J. Et al. The AIMS2-SF: a short form of the arthritis Impact Measurement Scales 2. French Quality of life in rheumatology group, *Arthritis Rheum*, 40(7): 1267-74, 1997
50. Hays RD., Kallich JD et al. Development of the kidney disease quality of life instrument, *Qual Life Res*, 3(5):329-38, 1994
51. C Karamanidou, P. Theofilou et al. P01-263 Anxiety, depression and health beliefs in end stage renal disease patients, *Eupean Psychiatry*, , 24(1):s651, 2009.
52. Ubel P. A., Loewenstein et al. Whose quality of life? A commentary exploring discrepancies between health state evaluations of patients and the general public, *Quality of Life Research*, 12(6): 599-607, 2003
53. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS36-item short-form healthy survey (SF 36). I. Conceptual framework and item selection, *Med Care*, 30(6):473-83, 1992
54. Sanders C, Egger M et al. Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. *BMJ*, 317:1191–1194,1998

55. Titzer ML, Fisch M et al. Clinician's assessment of quality of life (QOL) in outpatients with advanced cancer: how accurate is our prediction? A Hoosier oncology study. *Am Soc Clin Oncol*, **20**:384a, 2001
56. Andrew Bottomley. The cancer patient and quality of life, *The Oncologist*, 7(2): 120-125, 2002
57. Regional Palliative Care Program, Guidelines for using the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS), http://www.npcrc.org/files/news/edmonton_symptom_assessment_scale.pdf [accesat iunie 2018]
58. Cardiff University, Department of Dermatology. Dermatology Quality of Life Index (DLQI), <http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/> [accesat iunie 2018]
59. Lacouture ME, Mitchell EP et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II open label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer, *J. Clin. Oncology*, 28(28):1351-7, 2010
60. Temel Tirks, Margaret A. Hollar et al. Response Criteria in Oncologic Imaging: Review of Traditional and New Criteria, *Multisystem Radiology*, 33:1323-1341, 2013
61. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, 2009 https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [accesat iunie 2018]
62. Cornelia Nitipir, **Maria Alexandra Barbu** et al. Management of papulo-pustular rash induced by epidermal growth factor receptor inhibitors, *Farmacia*, 63(6):805-810
63. Lishi Wang, Yanhong Cao et al. Sex differences in hazard ratio during drug treatment of NSCLC in major clinical trials: a focused data review and meta-analysis, *Clinical Therapeutics*, 39 (1):34-54, 2017
64. Pierluigi Bonomo, Mauro Loi et al. Incidence of skin toxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy and cetuximab: a systematic review, *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 120:98-110, 2017

65. Michele de Tursi, Marinella Zilli et al. Skin toxicity evaluation in patients treated with cetuximab for metastatic colorectal cancer:a new toll for more accurate comprehension of quality of life impacts, *Onco Targets Ther*, 10:3007-3015, 2017
66. Van Cutsem E, Teipar S et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study, *J Clin Oncol*, 30(23):2861-8, 2012
67. Finlay AY. Quality of life assessments in dermatology, *Semin Cutan Med Surg*, 17(4):291-6, 1998
68. Pinto C, Di Fabio F, et al. Observational study on quality of life, safety, and effectiveness of first-line cetuximab plus chemotherapy in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: The observEr Study, *Cancer Med*. 5:3272–81,2016
69. Ra HS, Shin SJ et al. The impact of dermatological toxicities of anti-cancer therapy on the dermatological quality of life of cancer patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol*.27:e53–9,2013
70. Kaori Yagasaki, Hiroko Komatsu et al, Targeted Therapy-induced Facial Skin Toxicities: Impact on Quality of Life in Cancer Patients, *Asia Pac J Oncol Nurs*, 5(2):172-177, 2018
71. Golchai J, Khani SH et al. Comparison of anxiety and depression in patients with acne vulgaris and healthy individuals, *Indian J Dermatol*. 55:352–4, 2010
72. Holm JG, Agner T et al. Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30:1760–7, 2016
73. **Barbu Maria**, Nitipir C et al. Impact of dermatologic adverse reactions on QOL in oncologic patients: results from a single-center prospective study, *Rom J Intern Med*, 56(2):96-101, 2018
74. Alessandra Curioni Fontecedro. A new era of oncology through artificial intelligence, *ESMO Open*, 2(2), 2017

Lista cu lucrări științifice publicate

[1] **Maria Alexandra Barbu**, Liliana Gabriela Popa, Călin Giurcăneanu, Cornelia Nițipir. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors- a case series. *From science to guidance and practice*, vol.1, pag 145-146, 2015, ISBN:978-973-708-854-3

[2] Cornelia Nițipir, **Maria Alexandra Barbu** (autor corespondent), Liliana Gabriela Popa, Mara Madalina Mihai, Irina Radu, Daniel Mirea, Calin Giurcaneanu, Razvan Valentin Scaunasu. Management of papulo-pustular rash induced by epidermal growth factor receptor inhibitors. *Revista Farmacia*, vol 63,6, pag 805-810, 2015, file:///D:/spital/doctorat2015/doctorat-%20derma/teza%20doctorat/articole/art-03-Nitipir_805-810.pdf

[3] Cornelia Nitipir, Ana Maria Popa, Pompilia Motatu, Bogdan Popescu, Cristian Iaciu, Mihaela Olaru, Anca Mihaela Pantee Stoian, Razvan Hainarosie, Silviu Pituru, **Maria Barbu**. Important aspects to take into consideration when administering cytotoxic chemotherapy. A review. *Modern Medicine*, vol 24, no4, pag 185-189, 2017

[4] **Maria Alexandra Barbu**, Cornelia Nitipir, Theodor Voiosu, Calin Giurcaneanu. Impact of dermatologic adverse reactions on QOL in oncologic patients: results from a single-center prospective study. *Romanian Journal of Internal Medicine*, vol 56, no2, pag 96-101, 2018

file:///C:/Users/Mari/Downloads/Impact_of_dermatologic_adverse_reactions_on_QOL_in%20(1).pdf