



HAL
open science

Chimiothérapie ambulatoire : revue critique avec cas d'étude

Guillaume Lamé, Oualid Jouini, Julie Stal-Le Cardinal

► **To cite this version:**

Guillaume Lamé, Oualid Jouini, Julie Stal-Le Cardinal. Chimiothérapie ambulatoire : revue critique avec cas d'étude. 8ème conférence francophone en Gestion et Ingénierie des Systèmes Hospitaliers (GISEH 2016), Jul 2016, Casablanca, Maroc. hal-01343888

HAL Id: hal-01343888

<https://hal.science/hal-01343888>

Submitted on 11 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Chimiothérapie ambulatoire : revue critique avec cas d'étude

Lamé, Guillaume¹ ; Jouini, Oualid¹ et Stal-Le Cardinal, Julie¹

¹ Laboratoire Genie Industriel, CentraleSupélec, Université Paris-Saclay, Grande Voie des Vignes, 92290 Chatenay-Malabry, France ; <prénom.nom>@centralesupelec.fr

Résumé : Aujourd'hui, la cancérologie ambulatoire représente 80% des hospitalisations de jour en France. Le nombre de patients et les coûts associés augmentent régulièrement. Il est donc important, dans le contexte de contraction budgétaire en santé, d'étudier l'efficacité de ces systèmes. Dans cet article, les contributions en recherche opérationnelle et génie industriel sur la chimiothérapie ambulatoire sont analysées. Les principales spécificités organisationnelles et les défis que pose ce système en modélisation sont présentés. Un cas d'étude permet de mettre en évidence les angles morts de la littérature, et en particulier le très faible nombre d'articles qui étudient l'intégration entre les services ambulatoires et la pharmacie qui prépare les chimiothérapies. Ces enjeux sont au cœur de l'étude de la chimiothérapie ambulatoire.

Mots clés : modélisation, coordination des soins, multi-services, chimiothérapie.

Abstract: Outpatient cancer care accounts for 80% of outpatient hospitalizations in France. The number of patients and the associated costs augment steadily. In this context, as increasing pressure is put on healthcare systems to reduce costs, it is crucial to analyze the efficiency of outpatient chemotherapy departments. In this article, contributions to the understanding and optimization of outpatient chemotherapy in industrial engineering and operations research are reviewed. The main organizational specificities and the challenges for modeling are presented. A case study is presented to identify gaps in the literature. It shows that very few articles study the coordination between outpatient departments and the pharmacy which prepares chemotherapy drugs. However, this issue is at the heart of outpatient chemotherapy planning.

Key-words: modelling, care coordination, multi-service, chemotherapy.

1 Introduction

Le cancer est un enjeu majeur pour les systèmes de soin. Son poids économique (soins et pertes de productivité) est considérable : au niveau de l'Union Européenne, il est évalué à 126 milliards d'euros pour 2009, dont 51 milliards pour les systèmes de santé (Luengo-Fernandez et al., 2013). La chimiothérapie est l'une des options pour traiter le cancer, avec la chirurgie et la radiothérapie. En France, le nombre de sessions de chimiothérapie a augmenté de 4,4% entre 2011 et 2012, et le coût de la chimiothérapie ambulatoire (89,3% des chimiothérapies) a augmenté de 8,8% sur la même période (Institut National du Cancer, 2014). Dans le même temps, les systèmes de santé sont sous pression financière. La demande augmente, mais les financements ne suivent pas au même rythme. Il y a donc un clair enjeu d'efficacité : soigner plus de patients avec le même budget. Enfin, s'ajoute à cela l'attention croissante portée à la qualité des soins et à la satisfaction des patients. Ces trois tendances – soigner plus de patients, de façon plus efficace, à la meilleure qualité de soin – constituent le défi des systèmes de soin contemporains.

Le génie industriel a depuis longtemps été mis à contribution pour appuyer cette évolution des systèmes de santé. Aujourd'hui, la littérature sur la modélisation et la simulation en santé connaît une expansion d'environ 30 articles par jour (Brailsford et al., 2009) ! Il apparaît donc indispensable de s'attarder sur des aspects particuliers. La chimiothérapie ambulatoire est un enjeu clinico-économique important, et présente des spécificités de modélisation notables. La plupart des articles sur le sujet sont récents (Tableau 1 : 17 articles sur 20 sont post-2007), ce qui montre l'intérêt croissant que suscite ce sujet. Pour autant, aucune revue n'a été publiée sur cet enjeu. Dans cet article, les contributions dans la littérature du génie industriel sont analysées pour mettre en évidence les spécificités de la chimiothérapie ambulatoire. Un cas d'étude est ensuite présenté qui sert de base à une discussion de cette littérature.

Tableau 1: articles inclus (B: bilan sanguin, C: consultation, P: pharmacie, I: injection)

Référence	Périmètre	Méthodes
(Sepúlveda et al., 1999)	B + C + P + I	Simulation à Evénements Discrets (SED)
(Baesler and Sepulveda, 2001)	B + C + P + I	SED + algorithme génétique
(van Merode et al., 2002)	B + P + I	Systèmes Dynamiques
(Matta and Patterson, 2007)	B + C + P + I	SED
(van Lent et al., 2009)	B + C + P + I	Lean management
(Mazier et al., 2010)	P	Programmation Linéaire en Nombre Entiers (PLNE)
(Vidal et al., 2010)	P	Analytic Hierarchy Process (AHP)
(Turkcan et al., 2012)	I	PLNE
(Santibáñez et al., 2012)	B + C + P + I	PL multiobjectif + SED + cartographie de processus
(Masselink et al., 2012)	P	Files d'attente
(Yokouchi et al., 2012)	B + C + P + I	SED
(Sadki et al., 2013)	C	PL
(Sevinc et al., 2013)	B + I	PLNE
(Woodall et al., 2013)	P + I	SED
(Condotta and Shakhlevich, 2014)	I	PL
(Gocgun and Puterman, 2014)	C	Processus de decision de Markov
(Hahn-Goldberg et al., 2014)	P + I	Programmation par contraintes
(Liang et al., 2014)	B + C + P + I	PL multiobjectif + SED
(Huggins and Pérez, 2014)	P + I	SED + PL
(Liang and Turkcan, 2015)	I	PL multiobjectif

2 Brève introduction à la chimiothérapie ambulatoire

La chimiothérapie est l'un des moyens de traiter le cancer. Elle consiste en l'injection de composés chimiques qui vont s'attaquer aux cellules tumorales. Ces injections se font le plus souvent par intraveineuse, même si le développement de formes sous-cutanées et orales est une tendance forte. La chimiothérapie fonctionne par cycles. Dans chaque cycle, une combinaison de produits est administrée suivant un protocole précis. Voici trois exemples de protocoles pour le cancer du côlon, tirés du *Journal of Clinical Oncology* (Schmoll et al., 2006) :

XELOX : Cycle de 3 semaines : Jour 1: oxaliplatine 130 mg/m² en intraveineuse (IV) sur 2h

Jours 1 à 14 : capecitabine orale 1000 mg/m²

Répéter 8 cycles (total 24 semaines de traitement)

Mayo Clinic : Cycle de 4 semaines : Jours 1 à 5 : leucovorine 20mg/m² IV rapide puis FU 425 mg/m² bolus IV

Répéter 6 cycles (total 24 semaines de traitement)

Roswell Park : Cycle de 8 semaines : Jour 1 des semaines 1 à 6 : leucovorine 500 mg/m² IV sur 2h puis FU 500 mg/m² en bolus IV

Répéter 4 cycles (total 32 semaines de traitement)

On peut noter que les traitements varient sur les molécules mais aussi sur la durée totale, la durée de cycle ou le mode d'administration. Pour tous les traitements, les protocoles doivent être suivis rigoureusement. En effet, l'objectif est de transmettre la dose adéquate à l'intensité adéquate (dose par unité de temps), de façon à attaquer la tumeur tout en limitant le risque pour le patient. Néanmoins, une réduction d'intensité de dose conduit à une moindre efficacité des traitements.

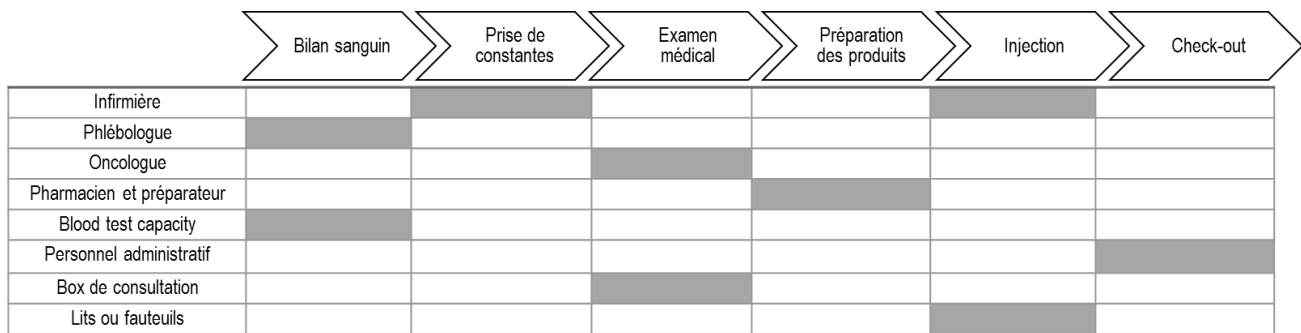


Figure 1 : processus de soin en chimiothérapie ambulatoire et ressources associées

En hôpital de jour, l'injection de la chimiothérapie n'est qu'une partie du processus de soin. Celui-ci est représenté en figure 1. Avant chaque séance de chimiothérapie, un bilan sanguin est effectué pour évaluer l'impact du traitement et ses effets secondaires. Ce bilan est examiné par un médecin, qui analyse aussi les constantes et l'état général du patient. Si cet état est satisfaisant, les poches de chimiothérapie sont préparées en pharmacie. Les principaux temps d'attente qui sont mesurés sont celui entre l'arrivée du patient et son entretien avec le médecin, et entre la fin de cet entretien et le début de la chimiothérapie.

Les ressources impliquées sont les suivantes. Tout d'abord les infirmières, qui réalisent un large panel d'activités : accueil du patient, prise de constantes, prélèvements sanguins, perfusion et déperfusion. Elles ont aussi des tâches administratives « cachées » liées à la planification (Liang and Turkcan, 2015). Les phlébologue (personnels du laboratoire d'examen biologiques) prélèvent parfois les échantillons sanguins. L'oncologue est le médecin qui voit le patient en consultation à chaque venue à l'hôpital de jour. Pour la consultation, le médecin a besoin d'un box de consultation. En fonction du statut du patient, il prescrit une chimiothérapie. Celle-ci est ensuite visée par un pharmacien, qui la valide. La préparation peut alors être effectuée par les préparateurs en pharmacie. Une fois la poche produite, elle est administrée, ce pour quoi le patient est installé en fauteuil de soin ou en lit. Ces ressources sont clefs, comme els lits dans les services d'hospitalisation : elles conditionnent la capacité du service. Enfin, on peut aussi prendre en compte les personnes effectuant l'accueil administratif et le check-out des patients, qu'il s'agisse d'aides-soignants ou de secrétaires.

3 Organisation de la chimiothérapie ambulatoire

Le processus présenté en Figure 1 est standard. Toutefois, sa mise en place peut varier d'un hôpital à l'autre dans le découpage des tâches et leur répartition temporelle. Dans certains hôpitaux, les bilans sanguins sont faits la veille du traitement (Dobish, 2003), éventuellement en ville (Sadki et al., 2013). Ceci évite que le bilan sanguin soit le bottleneck du système, et réduit le temps de présence des patients. Toutefois, cela implique de récupérer les bilans sanguins de laboratoires en ville. De façon similaire, certains hôpitaux font la consultation médicale la veille du traitement (Dobish, 2003). Comme certains produits sont longs à préparer, des politiques de préparation en avance sont mises en place par certaines pharmacies (Masselink et al., 2012). Le risque est alors de préparer un produit pour un patient qui ne sera finalement pas en état de recevoir son traitement. Enfin, plusieurs modèles d'allocation infirmière-patient existent. Un patient peut être assigné à une infirmière pour la totalité de son traitement, ou être assigné à une infirmière différente à chaque venue. Le premier modèle s'appelle « modèle de soins primaires » et le second « modèle fonctionnel » (Liang and Turkcan, 2015). Certains auteurs ne mettent pas en place d'allocation infirmière-patient, et un patient peut être suivi par plusieurs infirmières pendant la même journée, par exemple une infirmière A met en place la perfusion qui sera déperfusée à la fin du traitement par une infirmière B en fonction des disponibilités des infirmières (Hahn-Goldberg et al., 2014). Le Tableau 2 reprend ces options, avec leurs avantages et inconvénients.

Tableau 2: Options organisationnelles pour la chimiothérapie ambulatoire

	Option	Avantages	Inconvénients
Bilan sanguin	Le jour même	<ul style="list-style-type: none"> › Processus intégré › Tout est fait en un jour 	<ul style="list-style-type: none"> › Attente des patients › Sensible aux pannes d'équipements
	La veille	<ul style="list-style-type: none"> › Moins d'attente le jour de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> › Le patient vient deux jours
	La veille en ville	<ul style="list-style-type: none"> › Moins d'attente le jour de traitement › Libère le labo de l'hôpital 	<ul style="list-style-type: none"> › Coordination hôpital – labo en ville à mettre en place
Préparation des chimios	Le jour même	Certitude sur l'état du patient : pas de gâchis	<ul style="list-style-type: none"> › Attente des patients › Sensible aux pannes d'équipements

	La veille	› Moins d'attente le jour de traitement	› Poches jetées
	Mixte	› Moins d'attente le jour de traitement › Limite les poches jetées	› Certains patients attendent › Encore des poches jetées
Consultation médicale	Le jour même	› Tout est fait en un jour	› Pas d'info anticipée sur l'état du patient : la préparation attend ou prend un risque
	La veille	› Moins d'attente le jour de traitement › Permet la préparation des poches la veille	› Le patient vient deux jours
Allocation infirmier - patient	Fonctionnel	› Ressources mises en commun : meilleure utilisation	› Relation patient – infirmier moindre
	Soin primaire	Meilleure relation patient - infirmier	Perte de productivité si le planning infirmier n'est pas "dense"

La gestion de ce système se fonde sur les indicateurs communs pour les services ambulatoires : temps d'attente, utilisation des ressources, temps d'ouverture, heures supplémentaires, etc. Néanmoins, une dimension originale peut être identifiée : la quantité et la valeur des poches de chimiothérapies préparées en avance et finalement gâchées (van Merode et al., 2002; Vidal et al., 2010).

4 Originalité du problème de planification en chimiothérapie ambulatoire

4.1 Problème d'opérations couplées

Condotta et Shakhlevich (2014) montrent que la planification en chimiothérapie ambulatoire est un problème de planification d'opérations couplées avec intervalles de temps exacts (*coupled-operations jobs with exact time-lags*). Ces problèmes ont été introduits d'abord pour la programmation de radars. Ils s'appliquent dans les cas où une ressource doit effectuer plusieurs tâches sur un produit et que ces opérations doivent être séparées par un intervalle de temps fixé. Dans notre cas, lors de la planification des jours de traitement, plusieurs rendez-vous sont pris avec un délai spécifié entre eux. La Figure 2 montre trois protocoles dans leur planification. Pour le protocole XELOX, le patient vient toutes les trois semaines pour une injection et prend de la capecitabine orale (chez lui) les 14 premiers jours du cycle. Il vient donc à l'hôpital un jour toutes les trois semaines pour son injection : le lundi des semaines 1, 4, 7 et 10.

A l'échelle de la journée, quand l'heure exacte du rendez-vous est déterminée, un autre problème de ce type apparaît. En effet, les infirmières doivent effectuer sur un patient de multiples opérations séparées par un pas de temps déterminé : brancher la perfusion, qui passe ensuite pendant un certain temps, puis déperfusion. La Figure 3 montre ce qui se passe pendant une journée. Pour le protocole XELOX, le patient vient pour une injection de 2 heures. L'infirmière a besoin d'un quart d'heure à la perfusion et à la déperfusion. Entre ces deux périodes, elle suit la perfusion mais peut s'occuper d'autres patients.

	S1					S2					S3					S4					S5					S6					S7					S8					S9					S10					S11																			
	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V	L	M	M	J	V										
X																																																																						
M																																																																						
R																																																																						

Figure 2 : planning multi-jours pour les protocoles XELOX, Mayo Clinic et Roswell Park

		9h	10h	11h	12h	13h
Patients	X1					
	X2					
	M1					
	M2					
	R1					
	R2					



	Soin actif (perfuser, déperfuser)		Suivi	X#	Xelox	R#	Roswell Park
				M#	Mayo Clinic		

Figure 3: planning journalier pour 6 patients avec 3 protocoles différents

4.2 Tolérances en planification

Une autre spécificité de la chimiothérapie est l'existence de tolérances lors de la planification des rendez-vous. En effet, si les protocoles doivent être rigoureusement suivis, la plupart d'entre eux incluent une marge de tolérance de +/- 1 ou +/- 2 jours sur la date de planification des chimiothérapies (Gocgun and Puterman, 2014). Dans une étude au Canada, 82% des patients avaient une marge de tolérance d'au moins +/- 1 jour (Santibáñez et al., 2012). Ces tolérances peuvent être mises à profit pour optimiser la planification et augmenter l'efficacité du service sans compromettre l'efficacité des traitements.

4.3 Incertitude sur l'état du patient

Les *no-shows* sont un problème majeur pour la planification des systèmes ambulatoires. Ils sont peu présents en chimiothérapie. Toutefois, un autre problème apparaît. Même quand un patient vient, il n'est pas certain qu'il pourra recevoir son traitement. En effet, Masselink et al. (2012) ont trouvé dans l'hôpital qu'ils étudient que 10% des patients ne sont pas en état de recevoir leur chimiothérapie après leur bilan sanguin. Ceci est principalement important pour la préparation en avance : il faut pour la pharmacie pouvoir doser le risque qu'une poche soit jetée, ceci en fonction de son coût principalement (Vidal et al., 2010). Certains produits coûtent en effet plusieurs milliers d'euros par dose.

5 Cas d'étude

L'hôpital étudié dans ces cas d'études est un grand hôpital public parisien. Il compte un millier de lits, grâce auxquels il prend en charge plus de 80000 patients par an. L'offre de soins est complétée par 300000 séances de consultation et d'hospitalisation en ambulatoire. Sur la cancérologie, cet hôpital compte trois centres d'excellence : urologie, digestif et hématologie. Environ 20000 poches de chimiothérapie sont administrées chaque année. L'hôpital de jour (HDJ) d'oncologie réalise environ 3500 séances de

chimiothérapie par an. Cet hôpital présente des différences significatives avec les cas présentés dans la littérature.

Tout d'abord, l'oncologie est un service parmi d'autres qui délivrent des chimiothérapies. En effet, l'HDJ d'oncologie y représente 37% des chimiothérapies administrées, mais l'HDJ d'hématologie représente 26% de ces délivrances. Il y a donc un enjeu important de planification en pharmacie, qui compte au moins deux HDJ majeurs parmi ces clients.

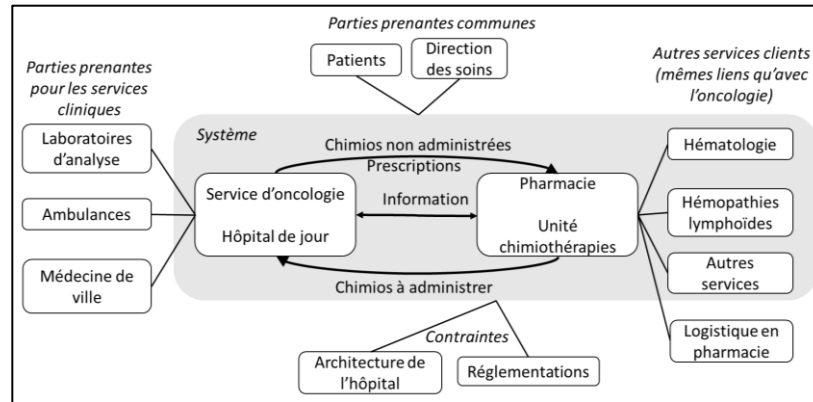


Figure 4 : production et délivrance des chimiothérapies

Ensuite, les bilans sanguins sont effectués en ville, l'avant-veille du traitement. La pharmacie a une politique de préparation mixte, avec certaines poches produits la veille, d'autres le jour même après consultation médicale. Il y a donc un double enjeu de coordination : entre l'HDJ et les laboratoires en ville, pour récupérer les bilans sanguins qui permettent de lancer la fabrication en pharmacie, et entre l'HDJ et la pharmacie sur la planification de production. Le processus est loin d'être intégré comme celui souvent montré dans la littérature, où la préparation des poches n'est qu'une variable aléatoire (Woodall et al., 2013; Yokouchi et al., 2012). On peut supposer que cette différence vient du matériel utilisé en pharmacie, où la France privilégie largement les isolateurs aux hottes à flux laminaire (Cazin and Gosselin, 1999). Ceci est lié à la centralisation des préparations à l'hôpital en France, qui permet un meilleur contrôle pharmaceutique (Martin et al., 2004). Les pharmaciens qui ont pu observer les pratiques dans d'autres pays, notamment aux Etats-Unis, nous ont confirmé que les contrôles y étaient moins développés et la production souvent réalisée en hotte, parfois dans l'HDJ même. Ceci apporte plus de flexibilité que les isolateurs, qui dans notre cas imposent une stérilisation de 15 minutes en entrée et 5 minutes en sortie, et un fonctionnement en batches de 4 préparations. Le résultat en est que la préparation d'une poche, entre sa validation et sa sortie de la pharmacie, prend en moyenne 1h10.

6 Discussion

Les modèles incluant plusieurs services sont rares en santé (Vanberkel et al., 2009). Pourtant, les modèles de services pris isolément ignorent les interactions complexes au sein d'un hôpital, qui impactent fortement les décisions (Hulshof et al., 2012). Dans le cas présent, la pharmacie et l'HDJ doivent impérativement être modélisées conjointement, tant leur fonctionnement est interdépendant. Dans notre revue de littérature, à l'exception de deux papiers (Matta and Patterson, 2007; van Merode et al., 2002) la pharmacie est ou bien le

seul sujet de l'étude ou une simple étape du processus de soin. Pourtant, l'unité de préparation des cytotoxiques est un service séparé, avec ses propres objectifs, et qui sert plusieurs services, eux aussi variés dans leurs fonctionnements et leurs enjeux. Il est donc indispensable de prendre en compte les éventuels conflits d'objectifs entre les services pour produire une solution applicable.

Dans la littérature sur la chimiothérapie ambulatoire, seuls van Merode et al. (2002) mentionnent explicitement la dimension politique d'une réorganisation. Pourtant, si cette dimension n'est pas prise en compte, les acteurs s'orienteront vers leurs intérêts particuliers. L'implémentation des recommandations pourra alors être compromises, un cas fréquent dans la recherche opérationnel en santé (Brailsford et al., 2009). Sur la vingtaine d'articles sur la chimiothérapie ambulatoire, peu développent l'implémentation (Kergosien et al., 2011; Liang et al., 2014; Santibáñez et al., 2012; van Lent et al., 2009; Vidal et al., 2010). Les méthodes de « Soft OR » comme la *Soft Systems Methodology* (Checkland, 1981) ont été développées pour prendre en compte les dimensions humaines et politiques. Elles ont déjà été utilisées avec succès en santé en combinaison avec des méthodes plus traditionnelles comme la simulation à événements discrets (Holm et al., 2013). Ces approches combinées seront celles développées dans la suite de notre travail avec l'hôpital parisien présenté ici.

Références

- Baesler, F.F., Sepulveda, J.A., 2001. Multi-objective simulation optimization for a cancer treatment center. In: Proceedings of the 33rd Conference on Winter Simulation. Presented at the Winter Simulation Conference, IEEE, pp. 1405–1411.
- Brailsford, S.C., Harper, P.R., Patel, B., Pitt, M., 2009. An analysis of the academic literature on simulation and modelling in health care. *J. Simul.* 3, 130–140.
- Cazin, J., Gosselin, P., 1999. Implementing a multiple-isolator unit for centralized preparation of cytotoxic drugs in a cancer center pharmacy. *Pharm. World Sci.* 21, 177–183.
- Checkland, P., 1981. *Systems thinking, systems practice*. Wiley, Chichester [Sussex] ; New York.
- Condotta, A., Shakhlevich, N.V., 2014. Scheduling patient appointments via multilevel template: A case study in chemotherapy. *Oper. Res. Health Care* 3, 129–144.
- Dobish, R., 2003. Next-day chemotherapy scheduling: a multidisciplinary approach to solving workload issues in a tertiary oncology center. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 9, 37–42.
- Gocgun, Y., Puterman, M., 2014. Dynamic scheduling with due dates and time windows: an application to chemotherapy patient appointment booking. *Health Care Manag. Sci.* 17, 60–76.
- Hahn-Goldberg, S., Carter, M., Beck, J.C., Trudeau, M., Sousa, P., Beattie, K., 2014. Dynamic optimization of chemotherapy outpatient scheduling with uncertainty. *Health Care Manag. Sci.* 17, 379–392.
- Holm, L.B., Dahl, F.A., Barra, M., 2013. Towards a multimethodology in health care - synergies between Soft Systems Methodology and Discrete Event Simulation. *Health Syst.* 2, 11–23.
- Huggins, A., Pérez, D.C.E., 2014. Improving Resource Utilization in a Cancer Clinic: An Optimization Model. In: Proceedings of the 2014 Industrial and Systems Engineering Research Conference. Presented at the 2014 Industrial and Systems Engineering Research Conference, Institute of Industrial Engineers-Publisher, Montréal, Quebec, Canada, p. 1444.
- Hulshof, P.J.H., Kortbeek, N., Boucherie, R.J., Hans, E.W., Bakker, P.J.M., 2012. Taxonomic classification of planning decisions in health care: a structured review of the state of the art in OR/MS. *Health Syst.* 1, 129–175.
- Institut National du Cancer, 2014. Situation de la chimiothérapie des cancers - RAPPORT 2013, Etat des lieux et des connaissances / Soins. Institut National du Cancer, Paris, France.
- Kergosien, Y., Tournamille, J.-F., Laurence, B., Billaut, J.-C., 2011. Planning and tracking chemotherapy production for cancer treatment: A performing and integrated solution. *Int. J. Med. Inf.* 80, 655–662.

- Liang, B., Turkcan, A., 2015. Acuity-based nurse assignment and patient scheduling in oncology clinics. *Health Care Manag. Sci.*
- Liang, B., Turkcan, A., Ceyhan, M.E., Stuart, K., 2014. Improvement of chemotherapy patient flow and scheduling in an outpatient oncology clinic. *Int. J. Prod. Res.* 1–14.
- Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., Sullivan, R., 2013. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 14, 1165–1174.
- Martin, F., Legat, C., Coutet, J., Bracco-Nolin, C.-H., Jacquet, M., Woronoff-Lemsi, M.-C., Limat, S., 2004. Prevention of preparation errors of cytotoxic drugs in centralized units: from epidemiology to quality assurance. *Bull. Cancer (Paris)* 91, 972–976.
- Masselink, I.H.J., van der Mijden, T.L.C., Litvak, N., Vanberkel, P.T., 2012. Preparation of chemotherapy drugs: Planning policy for reduced waiting times. *Omega* 40, 181–187.
- Matta, M., Patterson, S., 2007. Evaluating multiple performance measures across several dimensions at a multi-facility outpatient center. *Health Care Manag. Sci.* 10, 173–194.
- Mazier, A., Billaut, J.-C., Tournamille, J.-F., 2010. Scheduling preparation of doses for a chemotherapy service. *Ann. Oper. Res.* 178, 145–154.
- Sadki, A., Xie, X., Chauvin, F., 2013. Planning oncologists of ambulatory care units. *Decis. Support Syst.* 55, 640–649.
- Santibáñez, P., Aristizabal, R., Puterman, M.L., Chow, V.S., Huang, W., Kollmannsberger, C., Nordin, T., Runzer, N., Tyldesley, S., 2012. Operations Research Methods Improve Chemotherapy Patient Appointment Scheduling. *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* 38.
- Schmoll, H.-J., Cartwright, T., Taberero, J., Nowacki, M.P., Figer, A., Maroun, J., Price, T., Lim, R., Van Cutsem, E., Park, Y.-S., McKendrick, J., Topham, C., Soler-Gonzalez, G., de Braud, F., Hill, M., Sirzen, F., Haller, D.G., 2006. Phase III Trial of Capecitabine Plus Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety Analysis in 1,864 Patients. *J. Clin. Oncol.* 25, 102–109.
- Sepúlveda, J.A., Thompson, W.J., Baesler, F.F., Alvarez, M.I., Cahoon III, L.E., 1999. The use of simulation for process improvement in a cancer treatment center. In: *Proceedings of the 31st Conference on Winter Simulation: Simulation---a Bridge to the Future-Volume 2*. ACM, pp. 1541–1548.
- Sevinc, S., Sanli, U.A., Goker, E., 2013. Algorithms for scheduling of chemotherapy plans. *Comput. Biol. Med.* 43, 2103–2109.
- Turkcan, A., Zeng, B., Lawley, M., 2012. Chemotherapy Operations Planning and Scheduling. *IIE Trans. Healthc. Syst. Eng.* 2, 31/49.
- Vanberkel, P.T., Boucherie, R.J., Hans, E.W., Hurink, J.L., Litvak, N., 2009. A survey of health care models that encompass multiple departments. University of Twente, Department of Applied Mathematics, Enschede, the Netherlands.
- van Lent, W.A.M., Goedbloed, N., van Harten, W.H., 2009. Improving the efficiency of a chemotherapy day unit: Applying a business approach to oncology. *Eur. J. Cancer* 45, 800–806.
- van Merode, G.G., Groothuis, S., Schoenmakers, M., Boersma, H., 2002. Simulation Studies and the Alignment of Interests. *Health Care Manag. Sci.* 5, 97–102.
- Vidal, L.-A., Sahin, E., Martelli, N., Berhoune, M., Bonan, B., 2010. Applying AHP to select drugs to be produced by anticipation in a chemotherapy compounding unit. *Expert Syst. Appl.* 37, 1528–1534.
- Woodall, J.C., Gosselin, T., Boswell, A., Murr, M., Denton, B.T., 2013. Improving Patient Access to Chemotherapy Treatment at Duke Cancer Institute. *Interfaces* 43, 449–461.
- Yokouchi, M., Aoki, S., Sang, H., Zhao, R., Takakuwa, S., 2012. Operations analysis and appointment scheduling for an outpatient chemotherapy department. In: *Proceedings of the Winter Simulation Conference*. Winter Simulation Conference, Berlin, Germany, pp. 1–12.