

PREVALENȚA DURERII GREU TRATABILE ÎN ÎNGRIJIREA PALIATIVĂ**THE PREVALENCE OF HARD-TO-TREAT-PAIN IN PALLIATIVE CARE**

**Mihăilescu-Marin Maria-Mirabela^{1,2}, Moșoiu Viorica Daniela^{1,3},
Moșoiu Corneliu³, Dima Lorena¹**

¹Universitatea Transilvania din Brașov

²Hospice Casa Speranței Brașov

³Universitatea Lucian Blaga Sibiu

Autor corespondent: Mihăilescu-Marin Maria-Mirabela, email marinmariamirabela@yahoo.com

Abstract:

Background: Pain raises major treatment issues, although there is a continuing concern for the standardization of pain assessment and treatment. Hard-to-treat-pain is described as persistent, treatment-refractory pain that does not respond to opioids, which can cause major treatment problems in palliative care.

Objective: The aim of the study was to identify difficult-to-treat pain factors for cancer patients in need of palliative care.

Methods: Prospective, longitudinal study to assess the prevalence of hard-to-treat pain in 72 oncology patients hospitalized in the inpatient unit of the Hospice Casa Speranței Brașov Foundation between January 1, 2019 and October 1, 2020

Results: A total of 72 patients completed the study. The gender distribution was approximately equal, with a difference of 5.56% in favor of females. The majority age group was between 61-80 years. The urban environment was a major source of origin with a percentage of 75%. Digestive localization of cancer was identified in 25% of patients. Most patients associated several difficult-to-treat pain factors (88.89%). Among the hard-to-treat pain factors, incident pain and depression have been identified as the most common factors.

Conclusions: The identification of pain factors difficult to treat integrated in the holistic approach of the cancer patient has the role of improving pain control and increasing the quality of life.

Rezumat

Introducere: Durerea ridică probleme majore de tratament, deși există o preocupare permanentă pentru standardizarea evaluării și a tratamentului durerii. Durerea greu tratabilă, este descrisă ca o durere persistentă, refractară la tratament, nonresponsivă la opioide și care poate pune probleme majore de tratament în îngrijirea paliativă.

Obiectiv: Scopul studiului a fost identificarea factorilor de durere greu tratabilă la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative

Material și metodă: Studiu prospectiv, longitudinal de evaluare a prevalenței durerii greu tratabile la pacienții oncologici internați în unitatea cu paturi a Fundației Hospice Casa Speranței Brașov în perioada 1 ianuarie 2019 - 1 octombrie 2020

Rezultate: Un număr de 72 pacienți au finalizat studiul. Repartiția pe sexe a fost aproximativ egală, cu o diferență de 5,56% în favoarea sexului feminin. Grupa de vârstă majoritară a fost între 61-80 ani. Mediul urban a fost mediu de proveniență major cu un procent de 75%. Localizarea digestivă a cancerului a fost identificată la 25% din pacienți. Majoritatea pacienților au asociat mai mulți factori de durere greu tratabilă (88,89%). Dintre factorii de durere greu tratabilă, durerea incidentă și depresia au fost identificați ca fiind factorii cei mai frecvenți.

Concluzii: Identificarea factorilor de durere greu tratabilă integrată în abordarea holistică a pacientului oncologic are rolul îmbunătățirii controlului durerii și creșterii calității vieții.

Key-words: cancer pain, hard-to-treat-pain, neurophatic /mixed pain, incident pain, psychological distress

Cuvinte cheie: durere oncologică, durere greu de tratat, durere neuropată/mixtă, durere incidentă, suferință psiho-emoțională

Introducere:

Durerea este cel mai frecvent simptom întâlnit în momentul diagnosticării bolii oncologice (Breivik et al., 2009), aceasta fiind prezentă pe tot parcursul bolii și în timpul tratamentului oncologic la un număr ridicat de persoane (Bennett et al., 2019). În ciuda existenței ghidurilor clinice de tratament ale durerii oncologice, aproximativ 40% din pacienții din Europa continuă să prezinte durere subtratată (Deandrea et al., 2008).

Barierile durerii pseudo-greu tratabile care împiedică realizarea unui control optim al durerii oncologice sunt reprezentate de lipsa de cunoștințe medicale legate de evaluarea și tratarea durerii oncologice precum și subestimarea intensității durerii și neînțelegerea etiologiei durerii oncologice din partea personalului medical (Oldenmenger et al., 2009; Kwon, 2014).

Durerea greu tratabilă nu are o definiție standard, aceasta este descrisă ca o durere persistentă, refractară la tratament, nonresponsivă la opioide (Afsharimani et al., 2015). Durerea refractară este definită ca fiind durerea cu durată de peste 3 luni, cauzată de cancer sau tratamentul acestuia, care nu a răspuns la tratamentul standard cu opioide sau coanalgezice (Carrow, Spruyt și Hardy, 2012). Durerea greu tratabilă este întâlnită la 10-20% din pacienții oncologici (Hardy et al., 2012).

Factorii de durere greu tratabilă care contribuie la un control slab al durerii sunt reprezentați de: durerea neuropată, durerea incidentă, suferința psihoemoțională, dependența de toxice și confuzia (Bruera et al., 1989). Durerea neuropată oncologică este greu de suportat și dificil de controlat de cele mai multe ori (Leppert et al., 2016). Durerea neuropată este o durere semiresponsivă la opioide, pacienții cu acest tip de durere necesitând doze crescute de opioide și asociere de coanalgezice. Durerea incidentă reprezintă un puseu de durere apărut frecvent la mobilizarea pacienților cu metastaze osoase care afectează calitatea vieții prin limitarea activității cotidiene și controlul slab al durerii (Mercadante, 2019). Durerea oncologică se asociază cu suferința psihoemoțională (depresie, stres emoțional, frică, anxietate, iritabilitate, tulburări de concentrare și îngrijorare) (Baker, Krok-Schoen și McMillan, 2016). Acestea se manifestă separat sau concomitent împovărând pacientul onco-

logic (Delgado-Guay et al., 2018). Pacienții cu boala oncologică avansată prezintă manifestări psihoemoționale diferite pe măsură ce simptomele fizice se agravează (Mercadante et al., 2019), în vreme ce gradul suferinței psihoemoționale influențează severitatea durerii și utilizarea de analgezice (Bruera et al., 1989).

Prezența alcoolismului poate modifica exprimarea simptomelor la pacienții cu boală oncologică (Dev R et al., 2011). Un studiu transversal, care a comparat intensitatea durerii oncologice la fumători versus nefumători, a arătat prezența unor dureri mai mari la pacienții fumători (Ditre et al., 2011). De asemenea, pacienții oncologici consumatori de alcool prezintă intensități mai mari ale simptomelor fizice cu o nevoie mai mare de opioide (Bruera et al., 1995).

Obiectiv.

Obiectivul studiului este identificarea durerii greu tratabile la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative în vederea îmbunătățirii calității vieții acestora printr-o abordare adecvată și un tratament personalizat.

Material și metodă:

Studiul s-a desfășurat pe o durată de 28 zile în perioada 1 ianuarie 2019 – 1 octombrie 2020, în cadrul Fundației Hospice Casa Speranței Brașov. Studiul a fost efectuat în baza consimțământului scris al pacienților oncologici, aceștia fiind incluși în studiu în urma aplicării următoarelor criterii de includere: vârsta peste 18 ani, stare de conștiență a pacienților păstrată, diagnostic de boală oncologică stabilit prin examen histopatologic, status de performanță (ECOG) 1, 2 sau 3, supraviețuire peste 1 lună, prezența a cel puțin un factor de risc pentru durerea greu tratabilă, pacienți oncologici fără tulburări cognitive (demență, delirium).

Diagnosticul de durere s-a realizat prin anamneză și examenul clinic coroborat cu investigații paraclinice (CT, RMN) care au atestat prezența unei leziuni viscerale, nervoase sau mixte. Anamneza durerii oncologice a cuprins identificarea elementelor semiologice ale durerii (localizare, iradiere, severitate, caracter, variația în timp, factori agravanți, factori amelioratori, interferența cu activitățile zilnice, simptome asociate, prezența factorilor

de durere greu tratabilă). Tipul fiziopatologic de durere a fost stabilit prin utilizarea definiției dureri neuropate, conform Asociației Internaționale a Studiului Durerii și completarea Inventarului scurt al durerii modificat. Prezența anxietății și depresiei a fost identificată la pacienții, prin intermediul scalelor Hamilton de anxietate și Hamilton de depresie.

S-au colectat date demografice, date referitoare la istoricul medical, istoricul psihiatric, istoricul de consum de alcool/tutun, ocupație, condiții de locuit, spiritualitate, îngrijitor principal, medicație antialgică, coanalgezică, medicație concomitentă.

Studiul s-a încheiat după 28 zile de la

înrolare, exceptând situațiile în care pacientul s-a retras din studiu sau starea de sănătate a acestuia nu a mai permis continuarea evaluărilor.

Rezultate și discuții:

În perioada de desfășurare a studiului, au fost incluși în unitatea cu paturi adulți a Fundației Hospice Casa Speranței Brașov, după aplicarea criteriilor de includere, 81 pacienți cu durere greu tratabilă, studiul fiind finalizat de către 72 de pacienți.

Distribuția în funcție de caracteristicile demografice și clinice ale pacienților din studiu versus literatura de specialitate, este analizată în tabelul 1.

| Caracteristici demografice si clinice | | Studiul prezent | Andersson et al., 2020 | Kurita et al., 2013 |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------|------------------------|---------------------|
| Nr. pacienți | | 72 | 264 | 134 |
| Raport între sexe F/M (%) | | 52,78/47,22 | 41,3/58,7 | 40,3/59,7 |
| Vârsta medie (ani) | | 66,24 | 69,0 | 59,2 |
| Localizare cancer (%) | Gastrointestinal | 23,61 | 25,8 | 7,0 |
| | Pulmonar | 11,11 | 15,5 | 14,7 |
| | Sferă ORL | 12,50 | 13,6 | 10,1 |
| | Urinar | 5,56 | 10,7 | 9,3 |
| | Genital | 15,28 | 11,4 | 7,8 |
| | Mamar | 18,06 | 6,8 | - |
| | Prostată | 8,32 | - | - |
| | Altele | 5,56 | 16,7 | 50,3 |

Tabelul 1 – Distribuția pacienților în funcție de caracteristicile demografice și clinice

În ceea ce privește distribuția în funcție de gen a pacienților din studiu, s-a observat o repartitie aproximativ egală între sexe, existând o ușoară diferență de 5,56% în favoarea sexului feminin. Conform literaturii de specialitate din Europa, cancerul în general afectează preponderent bărbații în procent de 53% față de femei 47%, raportul între sexe putând varia în funcție de tipurile de cancer analizate individual (Dyba et al., 2021).

Cea mai frecventă localizare primară a cancerului la pacienții din studiu a fost localizarea gastrointestinală care a fost întâlnită la 23,61% din total pacienților.

Există diferențe între sexe în ceea ce privește incidența localizării primare a

cancerului.

O analiză a incidenței cancerului în Europa a arătat că cele mai frecvente localizări primare ale cancerului întâlnite la sexul feminin sunt: mamar, colo-rectal, pulmonar și endometrial. În vreme ce la sexul masculin, cele mai frecvente localizări sunt: prostata, pulmonar, colo-rectal și vezical (Ferlay et al., 2018).

În studiu de față, asemenea literaturii de specialitate, cea mai frecventă localizare primară a cancerului la sexul feminin a fost cea mamară. În schimb, la sexul masculin, localizarea gastrointestinală a fost cea mai frecventă localizare așa cum reiese din tabelul 2.

| Localizare cancer | Feminin (%) | Masculin (%) |
|-------------------|-------------|--------------|
| Mamar | 18,06 | - |
| Genital | 15,28 | - |
| Gastrointestinal | 9,72 | 13,89 |
| Sferă ORL | 1,39 | 11,11 |
| Prostată | - | 8,33 |
| Pulmonar | 5,56 | 5,56 |
| Urinar | - | 5,56 |
| Altele | 2,78 | 2,78 |

Tabelul 2 – Distribuția pacienților pe sexe în funcție de localizarea cancerului

Majoritatea pacienților (88,89%) au prezentat mai mult de un factor de risc pentru durerea greu tratabilă, așa cum este prezentat în figura 1.

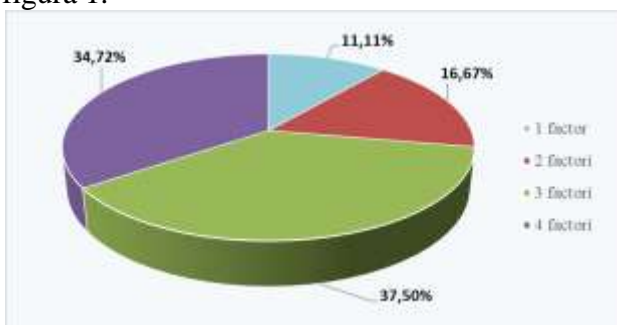


Fig.1 – Distribuția pacienților în funcție de numărul factorilor de durere greu tratabilă

Cel mai frecvent factor de durere greu tratabilă întâlnit la pacienții din studiu a fost durerea incidentă, prezentă la 70,83% dintre aceștia, așa cum reiese din figura 2.

Durerea incidentă este durerea episodică cauzată de un factor cunoscut. Prevalența durerii episodice variază în funcție de locul îngrijirii, acesta ajungând până la 80,50% în unitățile de îngrijire de tip hospice conform unei revizii sistematice (Deandrea et al., 2014). Posibilele explicații sunt legate de stadiul avansat de boală oncologică manifestat la pacienții aflați în ultimele 6 luni de viață prin prezența metastazelor, precum și prin grija personalului în unitățile de tip hospice în privința recunoașterii acestei situații clinice (Deandrea et al., 2014). Durerea incidentă prin prezența intensității crescute, interferează cu activitatea zilnică a pacienților și afectează calitatea vieții (Hjermstad et al., 2016).

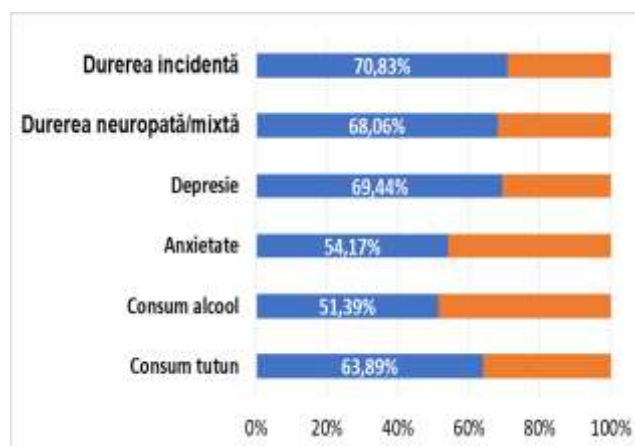


Fig.2 – Prezența factorilor de durere greu tratabilă la pacienții din studiu

Durerea neuropată și mixtă este prezentă la peste două treimi din pacienții incluși în studiu conform figurii 2. Conform unei revizii sistematice realizate de Bennett et al., (2012), prevalența durerii neuropate și mixte este de aproximativ 40%. Pacienții cu durere neuropată oncologică prezintă dureri mai severe, o afectare mai mare a activității zilnice și o calitate a vieții mai reduse comparativ cu pacienții care nu prezintă acest tip de durere (Yoon et Oh, 2018).

Consumul cronic de tutun/ alcool a fost identificat la peste 50% din pacienți, conform datelor din figura 2. Prevalența alcoolismului la pacienții cu cancer avansat din Europa și America de Nord variază între 4 și 38% (Webber et al, 2020). Abuzul de substanțe, inclusiv alcoolismul, este frecvent subdiagnosticat la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative. Identificarea alcoolismului a fost descrisă ca factor de prognostic slab pentru controlul durerii oncologice (Parsons et al., 2008). Fumatul, consumul de alcool sau de droguri pot influența exprimarea simptomelor la pacienții oncologici (Mercadante, 2019). Alcoolismul asociat cu fumatul și consumul de droguri predispozează la o utilizare crescută, nejustificată de opioide (Dev R et al., 2011). Deși, fumatul și alcoolismul sunt factori cunoscuți ca fiind implicați în exprimarea simptomelor și răspunsul la opioide, sunt necesare date suplimentare care să confirme influența acestora asupra tratamentului la pacienții cu cancer avansat (Mercadante et al., 2017).

Suferința psihoemoțională reprezentată de depresie a fost prezentă la aproximativ 70% din pacienți, iar cea reprezentată de anxietate la peste 50% din pacienții, conform datelor din figura 2.

Datorită subevaluării depresiei de către pacienții și personalul medical, aceasta rămâne frecvent nedetectată în practica clinică, fapt care îngreunează tratamentul acestor pacienții (Sanjida et al., 2016). Identificarea suferinței psihoemoționale la pacienții oncologici face parte din îngrijirea completă a acestora, organizațiile internaționale oncologice recomandând screeningul de rutină al suferinței psihoemoționale la pacienții oncologici (NCCN, 2019). Prezența suferinței psihoemoționale la pacienții cu boala oncologică avansată, agravează simptomele fizice care devin greu de controlat (Mercadante et al., 2019). În literatura de specialitate s-au evidențiat niveluri diferite ale suferinței psihoemoționale în funcție de stadiul bolii oncologice. Astfel, s-a constatat prezența unor niveluri mai crescute de anxietate și depresie la pacienții oncologici cu prognostic sub 1 an comparativ cu pacienții cu prognostic peste 1 an (Hinz et al., 2010).

Discuții:

Prevalența durerii greu tratabile la pacienții din studiu, după excluderea pacienților cu confuzie, a fost de aproximativ 19%, procent care corespunde datelor din literatură.

Studiul descrie prezența factorilor de durere greu tratabilă, la cei 72 pacienți oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative. Factorii de durere greu tratabilă identificați în studiu au fost reprezentați de: durerea incidentă, durerea neuropată/mixtă, consumul de alcool/tutun și suferința psihoemoțională. Majoritatea pacienților (88,89%) au prezentat mai mult de un factor de risc pentru durerea greu tratabilă. Cel mai frecvent factor de durere greu tratabilă, a fost durerea incidentă. Durerea incidentă este durerea episodică cauzată de un factor cunoscut. Prevalența durerii episodice variază în funcție de locul îngrijirii, acesta ajungând până la 80,50% în unitățile de îngrijire de tip hospice conform unei revizii sistematice (Deandrea et al., 2014). Posibilele explicații sunt legate de stadiul avansat de boală oncologică manifestat la pacienții aflați în ultimele 6 luni de viață prin prezența metastazelor, precum și prin grija personalului în unitățile de tip hospice în privința recunoașterii acestei situații clinice (Deandrea et al., 2014). Durerea incidentă prin prezența intensității crescute interferă cu activitatea zilnică a pacienților și afectează

calitatea vieții (Hjermstad et al., 2016). Creșterea dozelor de opioide cu scopul de a preveni apariția durerii incidente poate determina apariția de efecte secundare, fapt care îngreunează gestionarea adecvată a durerii la pacientul oncologic (Mercadante, 2019).

Consumul de alcool sau tutun anterior includerii în studiu a fost identificat la majoritatea pacienților. Fumatul, consumul de alcool sau de droguri pot influența exprimarea simptomelor la pacienții oncologici (Mercadante, 2019). Alcoolismul asociat cu fumatul și consumul de droguri predispune la o utilizare crescută nejustificată de opioide (Dev R et al., 2011). Deși, fumatul și alcoolismul sunt factori cunoscuți ca fiind implicați în exprimarea simptomelor și răspunsul la opioide, sunt necesare date suplimentare care să confirme influența acestora asupra tratamentului la pacienții cu cancer avansat (Mercadante et al., 2017).

În ceea ce privește prevalența tipurilor fiziopatologice de durere oncologică, durerea neuropată și mixtă este prezentă la peste două treimi din pacienții incluși în studiu. Conform reviziei sistematice realizate de Bennett et al., (2012), prevalența durerii neuropate și mixte este de aproximativ 40%. Durerea neuropată cauzată de cancer implică frecvent mecanisme mixte (neuropate și nociceptive) (Urch și Dickenson, 2008). Prezența dureri mixte poate explica complexitatea durerii oncologice greu de controlat, prin dificultatea diagnosticului și tratamentului (Ponce et al., 2019, Mihailescu-Marin, M. M., et al. (2020). Pacienții cu durere neuropată oncologică prezintă dureri mai severe, o afectare mai mare a activității zilnice și o calitate a vieții mai reduse comparativ cu pacienții care nu prezintă acest tip de durere (Yoon și Oh, 2018).

Suferința psihoemoțională reprezentată de depresie a fost prezentă la aproximativ 70% din pacienți iar cea reprezentată de anxietate la peste 50% din pacienții din studiu. Identificarea suferinței psihoemoționale la pacienții oncologici face parte din îngrijirea completă a acestora, organizațiile internaționale oncologice recomandând screeningul de rutină al suferinței psihoemoționale la pacienții oncologici (NCCN, 2019). Prezența suferinței psihoemoționale la pacienții cu boala oncologică avansată agravează simptomele fizice care devin greu de controlat (Mercadante et al., 2019).

Concluzii:

Identificarea factorilor de durere greu tratabilă integrată în abordarea holistică a pacientului oncologic permite realizarea unui tratament adecvat care să ofere un control optim al durerii. Evaluarea stării psihoemoționale a pacientului oncologic cu durere și abordarea corectă a suferinței psihoemoționale a acestuia are scopul de a crește calitatea vieții prin scăderea intensității durerii precum și a anxietății și depresiei.

Bibliografie

- [1] Andersson V. et al. 2020. Benefits of using the Brief Pain Inventory in patients with cancer pain: an intervention study conducted in Swedish hospitals, *Supportive Care in Cancer*, 28(8), pp. 3721–3729. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05200-6>
- [2] Afsharimani B. et al. 2015. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain—what is the evidence?, *Supportive Care in Cancer*, 23(5), pp. 1473–1481. doi: 10.1007/s00520-015-2678-9.
- [3] Baker TA., Krok-Schoen JL, McMillan SC. 2016. Identifying factors of psychological distress on the experience of pain and symptom management among cancer patients, *BMC Psychology*, 4(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s40359-016-0160-1.
- [4] Bennett MI. et al. 2012. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review, *Pain*, 153(2), pp. 359–365. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.028.
- [5] Bennett MI. et al. 2019. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic cancer-related pain', *Pain*, 160(1), pp. 38–44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001363.
- [6] Breivik, H. et al. 2009. Cancer-related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes, *Annals of Oncology*, 20(8), pp. 1420–1433. doi: 10.1093/annonc/mdp001.
- [7] Bruera E. et al. 1989. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report, 37, pp. 203–209.
- [8] Bruera E. et al. 1995. The frequency of alcoholism among patients with pain due to terminal cancer, *Journal of Pain and Symptom Management*, 10(8), pp. 599–603. doi: 10.1016/0885-3924(95)00084-4.
- [9] Currow D.C., Spruyt O. & Hardy J. 2012. Defining refractory pain in cancer for clinicians and researchers, *Journal of Palliative Medicine*, 15(1), pp. 5–6. doi: 10.1089/jpm.2011.0326.
- [10] Deandrea S. et al. 2008. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature, *Annals of Oncology*, 19(12), pp. 1985–1991. doi: 10.1093/annonc/mdn419.
- [11] Deandrea S. et al. 2014. Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature, *Journal of Pain and Symptom Management*, 47(1), pp. 57–76. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015.
- [12] Dev R et al. 2011. Undocumented Alcoholism and its Relationship with Tobacco and Illegal Drug Use in Advanced Cancer Patients, *Cancer*, 117(19), pp. 4551–4555. doi: 10.1002/cncr.26082.
- [13] Ditre JW. et al. 2011. Associations between pain and current smoking status among cancer patients, *Pain*, 152(1), pp. 60–65. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.001.
- [14] Dyba T. et al. 2021. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers, *European Journal of Cancer*, 157, pp. 308–347. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>
- [15] Ferlay J. et al. 2018. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018, *European Journal of Cancer*, 103, pp. 356–387. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005
- [16] Hardy J. et al. 2012. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Toxicity of Subcutaneous Ketamine in the Management of Cancer Pain, *Journal of Clinical Oncology*, 30(29), pp. 3611–3617.
- [17] Hinz A et al. 2010. Anxiety and depression in cancer patients compared with the general population, *European Journal of Cancer Care*, 19(4), pp. 522–529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2009.01088.x>
- [18] Hjerstad MJ. et al. 2016. Characteristics of breakthrough cancer pain and its influence on quality of life in an international cohort of patients with cancer, *BMJ Supportive and Palliative Care*, 6(3), pp. 344–352. doi: 10.1136/bmjspcare-2015-000887.
- [19] Kurita GP. et al. 2013 Pain characteristics and management of inpatients admitted to a comprehensive cancer centre: a cross-sectional study, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 57(4), pp. 518–525. <https://doi.org/10.1111/aas.12068>
- [20] Kwon JH. 2014. Overcoming barriers in cancer pain management, *Journal of Clinical Oncology*, 32(16), pp. 1727–1733. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4827.
- [21] Leppert W. et al. 2016. Pathophysiology and

- clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 67(6), pp. 787–799.
- [22] Mercadante S. et al. 2017. The effects of alcoholism and smoking on advanced cancer patients admitted to an acute supportive/palliative care unit, *Supportive Care in Cancer*, 25(7), pp. 2147–2153. doi: 10.1007/s00520-017-3620-0.
- [23] Mercadante S. 2019. The Patient with Difficult Cancer Pain, *Cancer*, 11(565), pp. 1–8. doi:10.3390/cancers11040565.
- [24] Mercadante S. et al. 2019. Symptom hyper-expression in advanced cancer patients with anxiety and depression admitted to an acute supportive/palliative care unit, *Supportive Care in Cancer*, 27(8), pp. 3081–3088. doi: 10.1007/s00520-018-4624-0.
- [25] Mihailescu-Marin M.M. et al. 2020. Common Pathways for Pain and Depression-Implications for Practice, *American Journal of Therapeutics*, 27(5), e468–e476.
- [26] NCCN. 2019. NCCN, 17(10), pp. 1229–1249. doi: 10.6004/jnccn.2019.0048.Distress.
- [27] Oldenmerger et al. 2009. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: A critical appraisal, *European Journal of Cancer*, 45(8), pp. 1370–1380. doi: 10.1016/j.ejca.2009.01.007.
- [28] Parsons HA. et al. 2008. Alcoholism screening in patients with advanced cancer: impact on symptom burden and opioid use, *Journal of palliative medicine*, 11(7), pp. 964–968. <https://doi.org/10.1089/jpm.2008.0037>
- [29] Ponce S. et al. 2019. A cross-sectional, comparative, syndromic description of oncological mixed pain in Medical Oncology units in Spain, *Supportive Care in Cancer*, 27(8), pp. 2921–2931. doi: 10.1007/s00520-018-4575-5.
- [30] Sanjida S. et al. 2016. A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients, *Psycho-oncology*, 25(9), pp. 1002–1016. <https://doi.org/10.1002/pon.4048>
- [31] Urch CE. & Dickenson AH. 2008. Neuropathic pain in cancer, *European Journal of Cancer*, 44(8), pp. 1091–1096. doi: 10.1016/j.ejca.2008.03.015.
- [32] Webber K. et al. 2020. Alcohol and drug use disorders in patients with cancer and caregivers: effects on caregiver burden, *BMJ Supportive and Palliative Care*, 10(2), pp. 242–247. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002127.
- [33] Yoon SY. & Oh J. 2018. Neuropathic cancer pain: Prevalence, pathophysiology, and management, *Korean Journal of Internal Medicine*, 33(6), pp. 1058–1069. doi: 10.3904/kjim.2018.162.

Contribuția autorilor: conceptualizare MMMM, MVD; designul cercetării: MMMM, DL, MVD, validarea metodologiei: MMMM; culegerea datelor: MMMM, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: MMMM, MC; scriere-pregătirea textului inițial MMMM; revizuire și editare: MMMM, MVD, DL, MC

Surse de finanțare: niciuna

Conflicte de interese: autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.

Mulțumiri: -