



Universitatea
Transilvania
din Braşov

ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Drd. Maria-Mirabela MARIN (MIHĂILESCU-MARIN)

EVOLUȚIA DURERII ONCOLOGICE GREU TRATABILE SUB
TRATAMENT INDIVIDUALIZAT: FACTORI PREDICTIVI
PREDICTIVE FACTORS FOR THE EVOLUTION OF
DIFFICULT-TO-TREAT CANCER PAIN UNDER
INDIVIDUALIZED TREATMENT

REZUMAT

Conducător științific

Prof.dr. Lorena Dima

Braşov, 2023

D-lui (D-nei).....

COMPONENȚA

Comisiei de doctorat

Numită prin ordinul Rectorului Universității Transilvania din Brașov

Nr. din

PREȘEDINTE: Prof.dr. Liliana Marcela Rogoza

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC: Prof.dr. Lorena Dima

REFERENȚI: Prof.dr. Laurențiu Simion

Conf.dr. Ruxandra-Mioara Râjnoveanu

Prof.dr. Daniela Viorica Moșoiu

Data, ora și locul susținerii publice a tezei de doctorat:, ora....., sala.....

Totodată, vă invităm să luați parte la ședința publică de susținere a tezei de doctorat.

Vă mulțumim.

CUPRINS	Pg. teză	Pg. rezumat
Lista figurilor	1	
Lista tabelelor	3	
Lista abrevierilor	7	
REZUMAT	8	
ABSTRACT	8	
ARGUMENT	9	
PARTE GENERALĂ	10	
CAPITOLUL 1 INTRODUCERE	10	6
CAPITOLUL 2 DUREREA ÎN CANCER	11	8
2.1. Definiție	11	8
2.2. Epidemiologie	12	8
2.3. Etiologie și fiziopatologie	13	8
2.4. Clasificarea durerii - tipuri	13	9
2.4.1. Durerea nociceptivă	14	
2.4.1. Durerea neuropată	15	
2.4.3. Durerea mixtă	15	
2.5. Evaluarea durerii	16	9
CAPITOLUL 3 FACTORI IMPLICAȚI ÎN DUREREA GREU TRATABILĂ	18	10
3.1. Durerea neuropată oncologică	18	10
3.2. Durerea incidentă oncologică	19	10
3.3. Alterarea funcției cognitive	20	10
3.4. Dependența de toxice	20	10
3.5. Suferința psiho-emoțională	21	10
CAPITOLUL 4 SUFERINȚA PSIHO-EMOȚIONALĂ LA PACIENȚII ONCOLOGICI	22	11
4.1. Prevalența suferinței psiho-emoționale la pacienții oncologici	22	11
4.2. Mecanismele de apariție ale suferinței psiho-emoționale la pacienții oncologici	23	11
4.3. Evaluarea suferinței psiho-emoționale la pacienții oncologici	24	11
4.4. Relația între simptomele fizice și suferința psiho-emoțională	26	
CAPITOLUL 5 CIRCUITE NEURONALE COMUNE DURERII ȘI DEPRESIEI	28	12
5.1. Modificări ale neurotransmițătorilor/neuromodulatorilor	28	12
5.2. Modificări ale neurotrofinelor	29	12
5.3. Alterări structurale la nivelul regiunilor corticale	30	12
5.4. Implicarea răspunsului imun	30	13
CAPITOLUL 6 MEDICAȚIA ANTIALGICĂ ÎN MANAGEMENTUL DURERII	32	14
6.1. Principii de administrare a analgezicelor	32	14
6.2. Trepte de analgezie	32	14
6.3. Controlul durerii	33	14
6.4. Bariere în controlul durerii	33	14
6.5. Medicația opioidă	34	15
CAPITOLUL 7 MEDICAȚIA ADJUVANTĂ ÎN MANAGEMENTUL DURERII	35	16
7.1. Antidepresivele	35	16
7.2. Anticonvulsivantele	36	16
7.3. Benzodiazepinele	38	16

7.4. Ghiduri	38	17
7.5. Date din studii clinice	39	17
CAPITOLUL 8 DUREREA ȘI CALITATEA VIEȚII LA PACIENȚII ONCOLOGICI	41	18
8.1. Relația între durere și calitatea vieții la pacienții oncologici	41	18
8.2. Evaluarea calității vieții la pacienții oncologici	43	18
PARTE SPECIALĂ – CERCETARE PERSONALĂ	44	19
CAPITOLUL 1 INTRODUCERE	44	19
CAPITOLUL 2 SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII	45	20
CAPITOLUL 3 IPOTEZELE CERCETĂRII	46	21
CAPITOLUL 4 METODOLOGIA GENERALĂ	47	22
4.1. Descrierea studiului	47	22
4.1.1. Populație	47	22
4.2. Managementul datelor	48	23
4.3. Instrumente utilizate în cercetare	49	23
4.3.1. Inventarul Scurt al Durerii Modificat	49	
4.3.2. Scala Hamilton de anxietate	50	
4.3.3. Scala Hamilton de depresie	50	
4.3.4. Scala EORTC QLQ-C30	50	
4.4. Intervențiile farmacologice	51	23
4.5. Analiza statistică	52	24
CAPITOLUL 5 REZULTATELE CERCETĂRII	53	25
5.1. Date demografice	53	
5.2. Caracteristici clinice ale pacienților din lotul studiat	55	
5.3. Evoluția durerii pe parcursul studiului și impactul stadiului bolii asupra severității durerii, anxietății și depresiei	59	
5.4. Factorii de durere greu tratabilă - prevalență și impact asupra severității durerii	61	
5.4.1. Durerea incidentă	62	
5.4.2. Durerea neuropată/mixtă	66	
5.4.3. Consumul cronic de alcool	67	
5.4.4. Consumul cronic de tutun	69	
5.4.5. Suferința psiho-emoțională	71	
5.5. Evoluția severității durerii greu tratabile pe parcursul studiului	79	
5.6. Factori și modele predictive ale intensității maxime ale durerii	81	
5.6.1. Factori și modele predictive ale intensității maxime a durerii în ziua 1 a studiului	81	
5.6.2. Factori și modele predictive ale intensității maxime a durerii în ziua 28 a studiului	88	
5.7. Tratamentul utilizat la lotul de studiu	94	
5.8. Factori și modele predictive ale amplitudinii scăderii intensității maxime a durerii între zilele 28 și 1 ale studiului	101	
5.9. Evaluarea calității vieții la pacienții cu durere greu tratabilă	104	
5.9.1. Evaluarea calității vieții la pacienții cu durere greu tratabilă de-a lungul studiului	104	
5.9.2. Evaluarea calității vieții la pacienții cu durere greu tratabilă asociată cu depresie semnificativă clinic	129	
5.9.3. Evaluarea calității vieții la pacienții cu durere greu tratabilă asociată cu anxietate semnificativă clinic	137	
5.9.4. Evaluarea calității vieții la pacienții cu durere greu tratabilă în funcție de tipul fiziopatologic al durerii	145	

5.10. Factori și modele predictive pentru calitatea vieții evaluate prin scala EORTC QLQ-30	152	
5.10.1. Factori și modele predictive pentru calitatea vieții în ziua 1 a studiului	152	
5.10.2. Factori și modele predictive pentru calitatea vieții în ziua 28 a studiului	154	
CAPITOLUL 6 DISCUȚII	156	29
CAPITOLUL 7 CONCLUZII	166	34
CAPITOLUL 8 NOUTĂȚILE ADUSE DE LUCRARE ȘI POSIBILITĂȚILE DE VALORIFICARE ULTERIOARĂ A REZULTATELOR	168	35
CAPITOLUL 9 DISEMINAREA REZULTATELOR	170	36
BIBLIOGRAFIE	171	37
ANEXE	198	
ANEXA 1. Inventarul Scurt al Durerii Modificat	199	
ANEXA 2. Scala Hamilton De Evaluare a Anxietății	201	
ANEXA 3. Scala Hamilton De Evaluare a Depresiei	203	
ANEXA 4. Scala EORTC QLQ-C30 de măsurare a calității vieții	208	
DECLARAȚIE DE AUTENTICITATE	209	

1. INTRODUCERE

Durerea oncologică insuficient controlată terapeutic continuă să fie o problemă în ciuda existenței ghidurilor naționale și internaționale de tratament. În ciuda utilizării opioidelor puternice o mare parte din pacienții continuă să prezinte durere severă (Zoëga et al., 2013) și la mai mult de o treime din pacienții cu durere oncologică există un control inadecvat al durerii (Greco et al., 2014).

Abordarea holistică a durerii este una dintre premisele îngrijiri paliative care are ca scop controlul simptomelor pacientului oncologic și îmbunătățirea calității vieții. Aceasta abordare investighează durerea la pacientul oncologic nu numai din punct de vedere fizic cât și din punct de vedere psiho-emoțional, social și spiritual. Suferința psiho-emoțională la pacientul oncologic este frecvent subdiagnosticată și subtrată fapt care îngreunează reușita terapeutică. Un screening al suferinței psiho-emoționale urmat de un tratament al acesteia are rolul de a îmbunătăți managementul durerii pacientului oncologic și a crește calitatea vieții acestuia.

Partea teoretică a fost structurată în 8 capitole.

Capitolul 1 descrie motivația pentru care s-a ales studiul durerii greu tratabile la pacienții oncologici, legătura dintre durere și suferința psiho-emoțională precum și impactul durerii asupra calității vieții la pacienții oncologici.

Capitolul 2 definește durerea, descrie epidemiologia, etiologia și fiziopatologia durerii, clasifică durerea din punctul de vedere al mecanismului de producere. De asemenea, în acest capitol este descrisă abordarea holistică a pacientului oncologic cu durere.

În capitolul 3 sunt descriși factorii implicați în apariția durerii greu tratabile și modul cum aceștia influențează durerea și tratamentul la pacienții oncologici.

Capitolul 4 se constituie într-o sinteză a informațiilor legate de prezența suferinței psiho-emoționale la pacienții oncologici și anume: prevalența acesteia, mecanismele de apariție, evaluarea acesteia, legătura dintre simptomele fizice și suferința psiho-emoțională la pacienții oncologici și impactul acesteia asupra durerii.

Capitolul 5 prezintă informațiile relevante din literatura de specialitate referitoare la legătura dintre durere și depresie și anume circuitele neuronale comune celor două entități clinice implicate în patogeneza acestora.

În capitolul 6 sunt sintetizate informații din literatura de specialitate cu privire la administrarea medicației antialgice la pacienții cu durere oncologică care cuprinde principii de administrare ale antialgicelor, modul de utilizare a analgeziei în trepte, definirea controlului durerii, barierele care stau în cale obținerii acestuia, precum și informații legate de medicația opioidă.

Capitolul 7 descrie raționamentul utilizării medicației adjuvante în managementul durerii oncologice, tipurile de medicamente adjuvante utilizate la pacienții cu durere oncologică, recomandările de utilizare a medicației adjuvante conform ghidurilor și sinteza datelor din studii clinice.

Capitolul 8 aduce argumente în legătura cu relația dintre durere oncologică și calitatea vieții la pacienții oncologici și descrie modul cum se realizează evaluarea calității vieții la pacienții oncologici.

Partea specială a fost structurată în 8 capitole care descriu realizarea unui studiu care a vizat explorarea elementelor care fac o durere greu tratabilă la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative și identificarea factorilor care permit individualizarea tratamentului la aceștia.

Acest studiu este primul studiu efectuat în România care evaluează complexitatea și multidimensionalitatea durerii oncologice, prezența factorilor de durere greu tratabilă și influența durerii și a factorilor de durere greu tratabilă asupra calitatea vieții la pacienți cu cancer în stadiu avansat și nevoi de îngrijiri paliative, intervenind prin administrarea unui tratament individualizat care a ținut cont de intensitatea durerii, tipul fiziopatologic de durere precum și prezența factorilor de durere greu tratabilă printre care și suferința psiho-emoțională.

2. DUREREA ÎN CANCER

Definiție

Conform Asociației Internaționale a Studiului Durerii (IASP) durerea este „o experiență senzorială și emoțională neplăcută, asociată sau asemănătoare cu cea asociată cu o leziune tisulară reală sau potențială” (Raja et al., 2020). Implicarea părții psiho-emoționale a individului în durere alături de partea fizică subliniază impactul durerii asupra întregi persoane.

Durerea totală este un concept introdus de Dame Cicely Saunders în anii 1960 care semnifică experimentarea durerii de către individ prin prisma dimensiunilor sale fizice, psiho-emoționale, spirituale și culturale. Durerea fizică asociază de cele mai multe ori și durere psihologică care se manifestă prin prezența suferinței emoționale reprezentată de depresie, anxietate, incertitudini și lipsa de speranță. Depresia este cea mai frecventă formă de durere psihologică asociată durerii fizice care înrăutățește calitatea vieții și îngreunează managementul durerii (Kwon et al., 2013; Laird et al., 2009; Syrjala et al., 2014).

Răspunsurile cognitiv-comportamentale la durere sunt componente asociate durerii fizice care sunt identificate în cadrul abordării holistice a durerii. Astfel, pacienții pot prezenta o negare cognitivă a durerii datorată credințelor culturale/spirituale sau temerii de recunoaștere a prezenței unei boli progresive drept eșec (Schwabish, 2011).

Răspunsul social al individului legat de durerea oncologică se manifestă prin izolare socială, retragerea de la diferite activități interpersonale, împovărarea aparținătorilor și incapacitatea de a își permite analgezicele necesare controlului durerii (Carlson et al., 2013).

Spiritualitatea și religia pot influența modul în care pacienții percep și manageriază durerea, această influență variind în funcție de religia pacienților sau de credința individuală a acestora (Brant, 2017).

Mediu cultural al individului influențează modul de percepție al durerii, abilitatea de a face față durerii și semnificația conceptuală atribuită acesteia (Brant, 2017). Un exemplu ar fi tendința de normalizare a durerii la pacienții asiatici versus căutare activă a stării de sănătate declanșată de durere la pacienții occidentali (Kwok & Bhuvanakrishna, 2014).

Abordarea holistică a durerii oncologice cuprinde identificarea suferinței psihologice, comportamentale și sociale legate de durere, care are ca scop utilizarea intervențiilor psiho-sociale și cognitiv-comportamentale în cadrul managementului durerii (Brant, 2017).

Epidemiologie

Durerea apare frecvent în momentul stabilirii diagnosticului de cancer, în evoluția bolii și pe parcursul tratamentului oncologic (Mihailescu et al., 2021). Prevalența durerii oncologice diferă în funcție de stadiul bolii. Astfel, ponderea majoritară a durerii este în stadiul avansat și terminal de boală oncologică unde este întâlnită la peste două treimi din pacienți. De asemenea, intensitatea durerii este influențată de stadiul bolii, pacienții cu stare avansată sau terminală de boală prezentând dureri mai severe comparativ cu pacienți oncologici activi (van Den Beuken-van Everdingen et al., 2016; van den Beuken-van Everdingen et al., 2007). O metaanaliză publicată recent a identificat prevalența globală a durerii moderat-severă de cauză oncologică ca fiind de 30.6 % (Snijders et al., 2023).

Etiologie și fiziopatologie

Durerea oncologică este cauzată de prezența tumorii primare sau secundare precum și de tratamentul multimodal efectuat. Tumora primară sau secundară poate cauza durere prin invazia osoasă, viscerală sau

nervoasă, în vreme ce tratamentul efectuat determina durere prin afectare nervoasă sau nociceptivă determinată de chimioterapie, radioterapie sau chirurgie (Bennett et al., 2012; Grond et al., 1996).

Identificarea corectă a cauzei durerii ajută la stabilirea unui diagnostic complet care va determina un control optim al durerii (Bennett et al., 2019).

Clasificarea durerii – tipuri

Tipurile fiziopatologice de durere sunt: durere nociceptivă și neuropată. Prezența concomitentă a durerii neuropate și nociceptive definește durerea mixtă. Înțelegerea tipului fiziopatologic de durere oncologică îndrumă pașii clinicianului în abordarea terapeutică a durerii (Fink & Gallagher, 2019). Durerea nociceptivă apare prin stimularea nociceptorilor periferici (somatici, viscerali). Durerea somatică oncologică se datorează infiltrării țesuturilor de către tumora primară/secundară sau lezării țesuturilor prin intervențiile terapeutice oncologice (Leppert et al., 2016). Durerea viscerală oncologică este cauzată de prezența tumorii primare sau secundare la nivelul viscerelor care determină compresie, distensie, inflamație și ischemie (Bennett et al., 2019).

Durerea neuropată apare prin afectarea căilor de conducere (periferice și centrale). La pacienții oncologici prezența durerii neuropate se datorează leziunilor nervoase date de tumora primară/ secundară, de tratamentele oncologice sau comorbidități (Jakubów et al., 2020).

Evaluarea durerii

Evaluarea durerii oncologice cuprinde informații legate de localizare, debut, intensitatea durerii în timp, mecanismul fiziopatologic implicat, etiologia și impactul durerii asupra individului. Informațiile sunt necesare pentru realizarea unui diagnostic cât mai complet pe baza căruia se realizează un plan de tratament. Aprecierea intensității durerii stă la baza inițierii tratamentului durerii și monitorizării eficacității acestuia (Kim & Jung, 2020).

Evaluarea durerii este realizată în dinamică la anumite intervale de timp de către mai mulți profesioniști din domeniul medical (Minello et al., 2019). În cadrul evaluării în dinamică este inclusă și evaluarea și tratarea durerii de fond precum și a puseelor de durere, monitorizarea eficacității tratamentului antialgic precum și identificarea posibilelor interacțiuni medicamentoase (Leppert et al., 2016).

Autoevaluarea pacienților se realizează prin întrebări, Scala de Evaluare Numerică (NRS), Scala Analog Vizuală (VAS) și scale existente în chestionare specifice (Caraceni et al., 2002). Ținând cont de multidimensionalitatea durerii, autoevaluarea pacientului cu durere este nevoie să cuprindă informații despre durerea fizică (Bennett et al., 2019) dar și impactul acesteia asupra psihicului (Zigmond & Snalth, 1983) și calității vieții (Brooks, 1996). Aprecierea intensității durerii de către pacient reprezintă suportul de bază al inițierii tratamentului simptomatic și al evaluării eficacității tratamentului (Kim & Jung, 2020).

3. FACTORII DE DURERE GREU TRATABILĂ

Prezența factorilor de durere greu tratabilă reprezentați de durerea neuropată, durerea incidentă, suferința psiho-emoțională, confuzia și dependența de toxice (Bruera et al., 1989), fac dificilă abordarea terapeutică a durerii din cancer printr-un control slab al acesteia.

Durerea neuropată oncologică

Diagosticul durerii neuropate se realizează prin coroborarea datelor din istoricul medical, examinarea clinică și examenele paraclinice (Finnerup et al., 2016).

Pacienții care prezintă boală oncologică și durere neuropată acuză intensități mai mari ale durerii, iar influența simptomului asupra calității vieții și activităților cotidiene este semnificativ mai mare față de pacienții care nu au durere neuropată (Oh et al., 2017). Monoterapia cu opioide este frecvent ineficientă, pacienții cu durere neuropată oncologică necesitând adăugarea de analgezice adjuvante (Oldenmenger et al., 2009).

Durerea incidentă oncologică

Durerea incidentă reprezintă puseul de durere secundar unui factor declanșator. Frecvent durerea incidentă este o durere osoasă indusă de mișcare datorată prezenței unei tumori primare sau secundare osoase sau unei dureri orofaringiene induse de deglutiție la pacienții cu mucozită asociată cancerului (Davies et al., 2013; Mercadante, 2019).

Tratamentul acestor pacienți reprezintă o provocare, durerea incidentă fiind un marker al durerii greu tratabile prin nevoia crescută de opioide și riscul crescut de apariție al efectelor secundare la acestea (Fainsinger et al., 2009; Mercadante, 2019).

Alterarea funcției cognitive

Deficitul cognitiv datorat demenței și altor tulburări cognitive legate de vârstă, îngreunează abordarea durerii la pacienții geriatrici oncologici prin prisma incapacității de exprimare și evaluare a durerii (Brant, 2018). Prezența delirului la pacienții oncologici spitalizați se asociază cu un nivel mai crescut al durerii comparativ cu pacienții oncologici fără delir (De La Cruz et al., 2017).

Dependența de toxice

Statusul de fumător se însoțește de niveluri crescute ale durerii oncologice comparativ cu nefumătorii (Logan et al., 2010).

Identificarea alcoolismului a fost descrisă ca factor de prognostic slab pentru controlul durerii oncologice (Parsons et al., 2008). Nu există un screening pentru identificarea alcoolismului, deși acesta este stipulat ca fiind factor care predispune la un control slab al durerii oncologice (Mihailescu et al., 2021).

Consumul actual de tutun și antecedentele de fumat la pacienții cu cancer avansat se asociază cu niveluri ridicate de durere care determină un consum mai mare de opioide și chiar utilizarea incorectă a acestora (Mercadante et al., 2017).

4. SUFERINȚA PSIHO-EMOȚIONALĂ LA PACIENȚII ONCOLOGICI

Datorită creșterii supraviețuirii la pacienții oncologici, prin apariția de noi modalități terapeutice, se constată o creștere a suferinței emoționale la aceștia (Mitchell et al., 2011; Santre et al., 2014).

Prevalența suferinței psiho-emoționale la pacienții oncologici

Suferința psiho-emoțională este prezentă la aproximativ 30% din pacienții oncologici cu nevoi de îngrijire paliativă (Lloyd-Williams et al., 2009; Lo et al., 2010). Depresia la pacienții oncologici variază în funcție de stadiul bolii, ajungând până la 28% la pacienții care necesită îngrijiri paliative. Datorită subevaluării de către pacienți și personalul medical, depresia rămâne frecvent nedetectată în practica clinică (Sanjida et al., 2016).

Mecanismele de apariție ale suferinței psiho-emoționale la pacienții oncologici

Depresia și anxietatea întâlnită la pacienții oncologici apar cel mai frecvent ca urmare a reacțiilor psihologice ale pacientului la diagnostic, tratament, recidivă, prognostic și sfârșitul vieții (Hoffman et al., 2009).

Stabilirea diagnosticului de boală amenințătoare de viață și începerea tratamentului reprezintă evenimente severe apărute în viața pacienților care determină apariția unei reacții de apărare manifestate prin simptome depresive (Vehling et al., 2011).

Evaluarea suferinței psiho-emoționale la pacienții oncologici

Identificarea în mod curent a prezenței anxietății și depresiei la pacientul oncologic este recomandată (Riba et al., 2019). Utilizarea scalelor de evaluare a suferinței psiho-emoționale asigură evaluarea standardizată a simptomelor incluse în aceasta și oferă coerență evaluării psiho-emoționale în dinamică și între evaluatori. Aceste instrumente pot fi utilizate în stabilirea diagnosticului de anxietate sau depresie împreună cu interviul clinic (Li et al., 2011).

5. CIRCUITE NEURONALE COMUNE DURERII ȘI DEPRESIEI

În patogeneza durerii și a depresiei sunt implicate modificări la nivelul mai multor neurotransmițători/neuromodulatori (Mihailescu-Marin et al., 2020) și neurotrofine (Lorena et al., 2012), alterări la nivelul regiunilor corticale (Sheng et al., 2017) responsabile de sinteza acestora, precum și un răspuns imun aberant (Euteneuer et al., 2011; Poleshuck et al., 2013; Uher & Bob, 2013). Cunoașterea acestor mecanisme moleculare ce stau la baza fiziopatologiei durerii și depresiei are implicații practice în dezvoltarea unor noi strategii terapeutice care au ca scop cuparea acestor entități frecvent întâlnite împreună.

Modificări ale neurotransmițătorilor/neuromodulatorilor

Scăderea disponibilității de serotonină (5-HT) și norepinefrină (NE) la nivelul anumitor regiuni corticale și alterarea căilor de conducere serotoninergică și adrenergică sunt mecanisme comune atât durerii cât și depresiei (Mihailescu-Marin et al., 2020).

Disfuncția sistemului dopaminergic și alterări ale activității neuronilor dopaminergici D2 sunt evidențiate în ambele entități clinice (Glantz et al., 2010; Sgheddu et al., 2015). Durerea cronică se asociază cu modificări ale activității DA la nivelul sistemului limbic (Martikainen et al., 2015).

Sistemul canabinoid are rol în dezvoltarea durerii cronice și depresiei prin implicarea componentelor sale în procesele de neurotransmisie, procesele neuroendocrine și procesele inflamatorii întâlnite în ambele entități clinice (Huang et al., 2016).

Substanța P este un neurotransmițător care modulează activitatea 5-HT și a NE la nivelul SNC prin intermediul receptorului Neurokinin 1 și interneuronilor (Herpfer & Lieb, 2005).

Glutamatul împreună cu receptorii săi sunt implicați în apariția durerii cronice și depresiei (Sheng et al., 2017). La nivel spinal, exacerbarea activității sistemului excitator asociată cu diminuarea activității inhibitorii determină apariția hiperalgeziei centrale și progresia durerii patologice (Nozaki et al., 2011).

Modificări ale neurotrofinelor

Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) este implicat în calea de transmitere a durerii neuropate fiind puntea de legătură între microglie și neuroni (Coull et al., 2005). La pacienții depresivi s-a identificat scăderea activității BDNF la nivelul zonelor implicate în depresie (Jiang et al., 2017).

Alterări structurale ale regiunilor corticale

Implicarea cortexului prefrontal în apariția durerii și depresiei este susținută de modificările neuroplastice implicate atât în apariția durerii cât și a depresiei (Sheng et al., 2017).

În durerea cronică s-au evidențiat modificări neuroplastice la nivelul hipocampusului reprezentate de scăderea sau pierderea de volum a acestuia (Fasick et al., 2015) în vreme ce la pacienții cu depresie s-au identificat modificări structurale (reducerea volumului cortexului prefrontal și al hipocampusului) corelate cu gradul de severitate al depresiei precum și reducerea sinapselor cortexului prefrontal în studiile postmortem (Chan et al., 2016; Kang et al., 2012).

Implicarea răspunsului imun

Rolul sistemului imun în patogeneza durerii cronice și depresiei este susținut de prezența unor niveluri ridicate de citokine proinflamatorii la pacienții ce prezintă aceste entități (Fasick et al., 2015). Implicarea TNF α în durerea cronică și depresie este susținută de modificările funcționale de la nivelul hipocampului ca răspuns la inhibarea eliberării de NE determinate de TNF α (Reynolds et al., 2004).

6. MEDICAȚIA ANTIALGICĂ ÎN MANAGEMENTUL DURERII

Obiectivele tratamentului durerii la pacientul oncologic sunt reprezentate de obținerea unei analgezii adecvate, realizarea unei activități zilnice optime, reducerea la minim a efectelor secundare și evitarea consumului aberant de medicamente (NCCN, 2018).

Principii de administrare a analgezicelor

Tratamentul durerii cronice oncologice se administrează regulat pentru menținerea unui nivel plasmatic constant al medicamentului care oferă un control optim al durerii, evitând vârfurile de concentrație care pot determina efecte secundare. Alături de medicația regulată se utilizează medicație la nevoie care se prescrie pentru durerea episodică. Administrarea orală a analgezicelor este preferată datorită toleranței bune și ușurinței cu care poate fi utilizată de către pacient și familie (Ripamonti et al., 2011). Educarea pacientului și familiei sunt importante pentru realizarea unui management adecvat al durerii care are în vedere atât controlul durerii cât și al efectelor secundare (NCCN, 2018). Doza de analgezic, tipul de analgezic și calea de administrare sunt individualizate în funcție de necesitățile pacientului (Ripamonti et al., 2011).

Trepte de analgezie

Alegerea tratamentului antialgic se realizează în funcție de severitatea durerii. Intensitatea durerii dictează treapta de analgezie utilizată în tratamentul durerii. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) clasifică medicația antialgică pe trei trepte de analgezie:

- Treapta I - neopioide utilizate pentru durerea ușoară,
- Treapta II - opioide slabe utilizate în durerea moderată,
- Treapta III - opioide puternice administrate în durerea severă.

Medicamentele de pe treptele I și III se pot asocia (WHO,1990). Analgezicele de pe fiecare treaptă de analgezie se poate asocia cu medicație adjuvantă atunci când este nevoie (NCCN, 2018).

Controlul durerii

Cunoașterea mecanismelor fiziopatologice ale durerii împreună cu evaluarea complexă a durerii oncologice reprezintă esențialul unui tratament eficient (Leppert et al., 2016). Există diferențe între tipurile fiziopatologice de durere oncologică în ceea ce privește răspunsul la tratament și controlul durerii. Pacienții cu durerea neuropată răspund cu dificultate la administrarea antialgicelor (Hershman et al., 2014), astfel administrarea acestor medicamente se asociază cu un control mai slab comparativ cu pacienții cu durere nociceptivă oncologică (Rayment et al., 2013).

Bariere în controlul durerii

Există bariere în tratarea adecvată a durerii oncologice care țin atât de profesioniști cât și de pacienți. Un obstacol în rândul profesioniștilor îl reprezintă lipsa de cunoștințe medicale legate de evaluarea și tratarea durerii oncologice precum și teama de efecte secundare, toleranță și dependență (Kwon, 2014). Concepțiile greșite ale pacienților legate de utilizarea analgezicelor și faptul că aceștia consideră că durerea nu poate fi controlată sau evitată constituie bariere ale gestionării durerii legate de pacienți. O

altă barieră în controlul durerii este calitatea nesatisfăcătoare a comunicării medic-pacient (Jacobsen et al., 2009). Educarea profesioniștilor și a pacienților poate contribui la îmbunătățirea controlului durerii (Marie et al., 2013).

Medicația opioidă

Opioidele slabe sunt prescrise de obicei în durerea oncologică înaintea opioidelor puternice. Opioidele puternice reprezintă medicația de alegere în managementul durerii moderate și severe la pacienții cu boala oncologică avansată (Brozović et al., 2022). Morfina este recomandată ca fiind opioidul oral de primă alegere pentru ameliorarea durerii la pacienții cu cancer avansat sau progresiv (NICE, 2012).

7. MEDICAȚIA ADJUVANTĂ ÎN MANAGEMENTUL DURERII

Medicația adjuvantă se asociază cu medicația opioidă cu scopul de a îmbunătăți analgezia. Alegerea tipului de adjuvant utilizat în durerea oncologică depinde de tipul de durere, simptomele asociate (anxietate, depresie) și comorbiditățile pacientului (Jakubów et al., 2020, Mosoiu et al., 2013).

Medicația analgezică adjuvantă cuprinde clase de medicamente diferite care pot fi prescrise în monoterapie sau în combinație cu un opioid. Anticonvulsivantele și antidepresivele se utilizează, de obicei, în durerea pur neuropată sau durerea mixtă oncologică dar în ultimul timp se observă utilizarea acestora și în durerea osoasă cauzată de metastaze (van den Beuken-van Everdingen et al., 2017).

Clasele de analgezice adjuvante care pot fi utilizate la pacienții cu durere oncologică sunt reprezentate de: anticonvulsivante, antidepresive triciclice (ADT), inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRI), antagoniști ai receptorilor N-methyl-D-aspartate, agenți topici și alții (canabinoizi, clonidină, corticosteroizi) (Lefebvre et al., 2021).

Antidepresivele

Ghidurile internaționale recomandă utilizarea antidepresivelor triciclice (ADT) și inhibitorilor selectivi ai serotoninei și norepinefrinei (SNRI) ca tratament de primă linie în durerea neuropată. Majoritatea studiilor au arătat o eficacitate superioară a ADT față de SNRI, însă, în practică există o utilizare mai redusă a ADT față de SNRI datorită profilului de siguranță mai bun al SNRI (Cruccu & Truini, 2017).

Ghidurile National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomandă administrarea de elecție a venlafaxinei și duloxetinei la pacienții cu durere neuropată oncologică (NCCN, 2018).

Mirtazapina este un antidepresiv tetraciclic care datorită acestui profilului său farmacologic, poate fi utilizată pentru tratarea mai multor simptome întâlnite frecvent la pacienții cu cancer. Nu există studii clinice randomizate la pacienți cu cancer care să ateste eficacitatea mirtazapinei în durerea neuropată, dar prin prisma influenței asupra somnului și depresiei poate determina o ameliorare a calității vieții și a durerii (Economos et al., 2020).

Anticonvulsivantele

Anticonvulsivantele reprezentate de gabapentină și pregabalin pot fi utile la pacienții cu durerea neuropată oncologică contribuind și la reducerea dozelor de opioide și scăderea efectelor secundare date de acestea. Dozele pot fi crescute cu 50-100 % la fiecare 3 zile. La vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală se recomandă o titrare mai lentă prin prisma riscului de somnolență (Howard & Brant, 2019; NCCN, 2019).

Benzodiazepinele

Benzodiazepinele prin acțiunea lor asupra receptorilor GABA, au efect terapeutic în durerea cronică, neuropată și inflamatorie (Sheng et al., 2017). Datorită faptului că anxietatea este resimțită ca și componentă dureroasă la pacienții anxioși și agitați, iar pacienții cu durere cronică experimentează frecvent starea anxioasă, benzodiazepinele au fost utilizate ca adjuvante în analgezie atunci când monoterapia cu opioide nu a controlat durerea (Triozi et al., 1988).

Ghiduri

În funcție de componentele implicate în durerea din cancer, Ghidurile OMS recomandă utilizarea analgezicelor adjuvante alături de opioide în durerea neuropată/mixtă și utilizarea adjuvantelor în monoterapie în durerea pur neuropată (Jongen et al., 2013).

Protocoalele Clinice Naționale de Îngrijiri Paliative recomandă asocierea psihotropelor (antidepresive și anticonvulsivante) cu medicația analgezică (opioidă și nonopioidă) la pacienții cu durere neuropată oncologică. Antidepresivele recomandate sunt ADT, duloxetina, venlafaxina și mirtazapina. Anticonvulsivantele recomandate sunt gabapentina și pregabalinul (Mosoiu et al., 2013).

Nu există consens în ceea ce privește utilizarea monoterapiei cu psihotrope versus asocierea psihotropelor cu opioide ca tratament de primă linie la pacienții cu durere neuropată oncologică. Societatea Europeană de Oncologie Medicală recomandă asocierea psihotropelor la medicația opioidă în durerea neuropată insuficient controlată cu opioide. Unele societăți internaționale (Societatea Canadiană de Durere, Federația Europeană a Societății de Neurologie) recomandă utilizarea anumitor psihotrope (pregabalin și duloxetin) ca terapie de primă linie în durerea neuropată (Cruccu & Truini, 2017).

Date din studii clinic

Datele clinice referitoare la eficacitatea medicației adjuvante în controlul durerii oncologice sunt contradictorii datorită heterogenității studiilor incluse și calității scăzute a studiilor realizate la pacienți oncologici.

O metaanaliză, realizată în 2021, care a evaluat eficacitatea gabapentinei în asociere cu medicația opioidă la pacienții cu durere neuropată de cauză oncologică insuficient controlată cu opioide sau analgezice adjuvante, a arătat o ameliorare semnificativă a durerii prin adăugarea gabapentinei la medicația opioidă (Bao et al., 2021).

O revizuire sistematică, realizată în 2015, a arătat reducerea semnificativă a durerii neuropate la pacienții oncologici prin asocierea anticonvulsivantelor sau antidepresivelor la medicația opioidă comparativ cu monoterapia opioidă (Guan et al., 2016).

Pe de altă parte, o altă revizuire sistematică, publicată în 2018, nu a arătat diferențe semnificative statistice între grupul care a asociat gabapentinoizi la medicația opioidă și grupul tratat doar cu opioide (Kane et al., 2018).

Deși nu există dovezi solide privind utilizarea antidepresivelor și anticonvulsivantelor la pacienții cu durere neuropată legată de cancer prin prisma studiilor mici cu număr redus de pacienți efectuate la această populație, acestea sunt unanim acceptate în monoterapie sau în combinație cu alte antialgice în managementul durerii neuropate la acești pacienți (Medioni et al., 2019).

8. DUREREA ȘI CALITATEA VIEȚII LA PACIENȚII ONCOLOGICI

Îmbunătățirea calității vieții este unul dintre obiectivele îngrijiri paliative. Calitatea vieții este un indicator al ameliorării simptomelor care poate fi folosit ca parametru de evaluare a managementului adecvat la pacienții cu durere oncologică (Liang et al., 2015).

Relația între durere și calitatea vieții la pacientul oncologic

Durerea și calitatea vieții sunt legate prin caracteristici comune (Yildirim et al., 2005), iar controlul durerii este un factor determinat al calității vieții (HRQoL) (Mystakidou et al., 2004; Yildirim et al., 2005).

Există mai mulți factori care pot afecta calitatea vieții la pacienții cu durere oncologică. Printre aceștia se numără: intensitatea durerii, starea clinică și stadiul bolii. Pacienții cu intensitate severă a durerii prezintă o calitate a vieții mai redusă comparativ cu pacienții cu durere medie sau ușoară. În ceea ce privește starea clinică, Deng și colab. au constatat că pacienții cu un prognostic sub 2 săptămâni au prezentat un nivel mai mare al durerii și o afectare mai severă a calității vieții comparativ cu cei cu prognostic peste 2 săptămâni (Deng et al., 2012).

Evaluarea calității vieții la pacienții oncologici

Măsurarea calității vieții oferă informații utile care pot determina schimbarea tratamentului, alegerea anumitor medicamente precum și prevenirea apariției efectelor secundare ale medicamentelor (Kolator et al, 2018).

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) este cel mai utilizat instrument de evaluare a calității vieții la pacienții oncologici (Garratt et al., 2002). Utilizarea acestui instrument în practica clinică contribuie la îmbunătățirea comunicării medic-pacient și HRQoL (Velikova et al., 2004).

PARTE SPECIALĂ – CERCETARE PERSONALĂ

1. INTRODUCERE

În ciuda existenței ghidurilor naționale și internaționale de tratament a durerii la pacientul oncologic, abordarea terapeutică a pacientului cu durere oncologică rămâne o provocare pentru personalul medical.

În literatură sunt stipulați mai mulți factori de risc ai durerii greu de tratat, amintiți în partea generală, durerea neuropată, durerea incidentă, suferința psiho-emoțională și consumul de alcool și tutun, care îngreunează managementul durerii oncologice.

Există o relație bidirecțională între prezența durerii și a depresiei la pacienții oncologici, pacienții cu durere necontrolată prezintă un risc mai crescut de apariție a depresiei față de cei fără depresie, iar pacienții cu depresie exprimă o intensitate mai mare a durerii când aceasta coexistă (Fitzgerald et al., 2015; Syrjala et al., 2014).

Evaluarea componentei non-fizice a durerii oncologice și tratarea acesteia prin măsuri nonfarmacologice și farmacologice are rolul de a îmbunătăți controlul durerii oncologice și de a crește calitatea vieții pacienților.

2. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Scopul studiului este explorarea elementelor care fac o durere oncologică greu de tratat și identificarea factorilor care permit individualizarea tratamentului la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative.

Obiectivele studiului constau în:

1. identificarea prezenței celor 4 factori de durere greu tratabilă conform definiției lui Bruera (durere incidentă, durere neuropată, suferință psiho-emoțională, consum cronic de toxice) la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative;
2. identificarea factorilor predictivi și modelelor predictive de durere greu tratabilă și a influenței acestora asupra calității vieții la pacienții;
3. identificarea răspunsului la tratamentul individualizat în funcție de tipul fiziopatologic de durere măsurat prin scăderea cu 2 unități pe scala NRS a intensității durerii;
4. urmărirea evoluției componentei psiho-emoționale a durerii oncologice greu tratabile la pacienții cu nevoi de îngrijire paliativă specializată;
5. urmărirea utilizării tratamentului individualizat incluzând medicamente psihotrope la pacientul cu durere oncologică greu tratabilă cu nevoi de îngrijire paliativă;
6. evaluarea calității vieții la pacienții cu durere oncologică greu tratabilă cu nevoi de îngrijire paliativă specializată, sub tratament individualizat.

3. IPOTEZELE CERCETĂRII

Urmărind obiectivele studiului s-au formulat mai multe ipoteze de lucru, testate pe parcursul studiului clinic:

1. Prezența oricărui factor de durere greu tratabilă (suferință psiho-emoțională, durere incidentă, durere neuropată/mixtă, consum de substanțe toxice anterior includerii în studiu) se asociază cu intensități mai mari ale durerii comparativ cu absența respectivilor factori la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijire paliativă.
2. Tratamentul individualizat la pacienții cu durere oncologică greu tratabilă și suferință psiho-emoțională care include utilizarea medicamentelor psihotrope determină scăderea intensității durerii oncologice.
3. Tratamentul antialgic individualizat determină scăderea intensității durerii oncologice greu tratabile indiferent de tipul fiziopatologic al acesteia la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijire paliativă.
4. Dintre factorii de durere greu tratabilă studiați, durerea neuropată/mixtă asociază o nevoie mai mare de includere a medicamentelor psihotrope în tratamentul antialgic individualizat la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijire paliativă.
5. Tratamentul antialgic individualizat la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijire paliativă se asociază cu o îmbunătățire a calității vieții.

4. METODOLOGIA GENERALĂ

Descrierea studiului

Studiul prezent este prospectiv, longitudinal, quasi-experimental, desfășurat la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijire paliativă și durere oncologică greu tratabilă internați în perioada 01.01.2019-01.10.2020, în unitatea cu paturi adulți a Fundației Hospice Casa Speranței Brașov și urmăriți până la 28 de zile de la includerea în studiu.

Pacienții au fost evaluați pe o perioadă de 28 zile din momentul internării în unitatea cu paturi a Fundației Hospice Casa Speranței Brașov și semnării Consimțământului informat; pacienții au fost internați în primele 14 zile, iar apoi monitorizați în ambulatoriu în zilele 21 și 28 de studiu.

Pacienții care nu au finalizat studiul sunt reprezentați de: cazurile care nu au mai putut fi urmărite, pacienții care s-au retras din studiu, pacienții cu deteriorare a stării de sănătate care a împiedicat furnizarea de informații sau pacienții care au decedat pe parcursul studiului. Participanții la studiu au fost informați de către investigator despre scopul, durata și cerințele studiului și au semnat consimțământul informat. Cercetarea a primit aprobarea Comisiei de Etică a Universității Transilvania Brașov și Comisiei de Etică a Fundației Hospice Casa Speranței Brașov.

Protocolul de studiu a respectat Protocoalele Clinice Naționale de Îngrijiri Paliative din România (Moșoiu et al., 2013) care prevăd utilizarea tratamentului antialgic în funcție de severitatea durerii și recomandă asocierea medicației adjuvante (psihotrope, corticosteroizi) în funcție de comorbiditățile pacientului și mecanismul fiziopatologic al durerii.

Populație

Populația de studiu a fost reprezentată de indivizi cu boală oncologică cu nevoi de îngrijire paliativă, internați în unitatea cu paturi adulți a Fundației Hospice Casa Speranței.

Criteriile de includere în studiu sunt reprezentate de:

- vârsta >18 ani;
- nivelul de conștientă prezent;
- boală oncologică confirmată prin examen histopatologic;
- statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) < 4;
- durere necontrolată;
- existența unuia sau mai multor factori de risc pentru durerea greu tratabilă (durere neuropată sau mixtă, anxietate sau depresie, consum cronic de alcool sau tutun, durere incidentă);
- absența tulburărilor cognitive (demență, delirium).

Criteriile de excludere din studiu sunt reprezentate de:

- boală oncologică neconfirmată;
- diagnostic de tulburări psihiatrice primare (schizofrenie, tulburare bipolară, tulburare depresivă majoră, tulburare de anxietate, tulburare cognitivă) anterioare și concomitente bolii oncologice, exceptând depresia sau anxietatea reactivă apărute ca o consecință a bolii sau tratamentului oncologic;
- status de performanță (ECOG) 4;
- speranță de viață scurtă (zile sau săptămâni);

- durere non-oncologică;
- tumoră cerebrală primară sau secundară.

Managementul datelor

Diagnosticul durerii oncologice s-a stabilit prin coroborarea datelor clinice cu investigațiile paraclinice care au evidențiat mecanismul durerii.

Diagnosticul de durere incidentă a fost stabilit prin evaluarea clinică a pacientului conform definiției “exacerbare tranzitorie apărută în relație cu un factor declanșator previzibil sau imprevizibil în ciuda existenței unei dureri de fond relativ stabile și adecvat controlată” (Davies et al., 2009).

Având în vedere faptul că durerea și suferința psiho-emoțională sunt frecvent întâlnite împreună la pacientul oncologic, la momentul înrolării în studiu s-a cuantificat suferința psiho-emoțională. Pacienții au fost evaluați pe baza datelor clinice și prin completarea scalei Hamilton de depresie și a scalei Hamilton de anxietate în ziua 1, 7, 14, 21 și 28 de către medic.

Pentru a evidenția impactul adus de prezența durerii oncologice s-a evaluat calitatea vieții prin completarea de către pacient a scalei EORTC QLQ-C30 la includerea în studiu precum și în ziua 14 și 28 a studiului.

Au fost colectate date demografice și clinice legate de istoricul medical (localizarea primară a cancerului, prezență metastazelor, tratamentul bolii de bază, debul și localizarea durerii, consumul de alcool și tutun, medicația administrată anterior includerii în studiu).

Instrumente utilizate în cercetare

Evaluarea pacienților cu durere oncologică greu tratabilă s-a realizat cu ajutorul următoarelor scale: Inventarul Scurt al Durerii Modificat (Mosoiu et al., 2013), scala Hamilton pentru anxietate (Hamilton, 1959), versiunea de 17 itemi a scalei Hamilton pentru depresie (Vrasti, 2019) și scala EORTC QLQ-C30 (Fayers et al., 2001) aplicate la intervale regulate de timp pe parcursul studiului.

Intervenții farmacologice

Protocolul de studiu a respectat Protocoalele Clinice Naționale de Îngrijiri Paliative din România (Mosoiu et al., 2013) care prevăd utilizarea tratamentului antialgic în funcție de severitatea durerii și recomandă asocierea medicației adjuvante (psihotrope, corticosteroizi) în funcție de comorbiditățile pacientului și mecanismul fiziopatologic al durerii.

Medicamentele antialgice folosite în schemele de tratament individualizat au fost reprezentate de: neopioid, opioide minore și opioide majore în funcție de intensitatea durerii, conform scalei OMS de durere; s-au asociat acestora medicamente psihotrope alese în funcție de tipul fiziopatologic al durerii și de prezența suferinței psiho-emoționale (evidențierea gradelor de anxietate sau depresie la internare).

Pacienții cu durere oncologică și scoruri ≥ 14 pe scala Hamilton de depresie au primit tratament analgezic la care s-a asociat antidepressiv de tipul venlafaxinei, doxepinei sau mirtazapinei în ziua 1 a studiului, după cum urmează:

1. pacienții cu durere neuropatică/mixtă au primit doxepină în doză de 25 mg/zi, cu posibilitate de creștere săptămânală cu câte 25 mg, în funcție de controlul durerii și tolerabilitate;
2. pacienții cu durere nociceptivă au primit venlafaxină la o doză de 37,5 mg/zi, cu posibilitatea de creștere săptămânală cu 37,5 mg;
3. iar la pacienții cu contraindicații la doxepină sau venlafaxină sau la pacienții cu reacții adverse la administrarea acestora s-a utilizat mirtazapină, care a fost aleasă ca medicament de rezervă și pentru efectul benefic asupra altor simptome prezente la pacienții oncologici (ameliorarea apetitului, efect anxiolitic), în doză de 15 mg/zi, cu posibilitate de creștere săptămânală cu 15 mg/zi.

Pacienții care au avut scoruri < 14 pe scala Hamilton de depresie au primit tratament analgezic cu sau fără anticonvulsivant (gabapentin) în funcție de tipul de durere și de mecanismul de acțiune al medicației analgezice administrate înainte de înscrierea în studiu, scorurile fiind interpretate ca o suferință psiho-emoțională preponderent reactivă la simptome necontrolate. Astfel, pacienții cu durere neuropatică/mixtă au primit tratament analgezic asociat cu gabapentin începând de la 300 mg/zi în ziua 1 a studiului cu posibilitate de creștere săptămânală cu câte 300 mg, în funcție de controlul durerii și tolerabilitate, iar pacienții cu durere nociceptivă au primit tratament neopioid sau opioid în funcție de intensitatea durerii.

Pacienții cu durere oncologică și scoruri ≥ 18 pe scala Hamilton de anxietate au primit tratament analgezic asociat cu anxiolitic de tipul lorazepam, alprazolam sau diazepam, în funcție de tratamentul administrat înainte de înscrierea în studiu.

Pacienții cu scoruri < 18 pe scala Hamilton de anxietate au primit tratament antialgic asociat sau nu cu anticonvulsivant în funcție de tipul durerii, scorurile fiind interpretate ca o suferință psiho-emoțională preponderent reactivă la simptome necontrolate.

Răspunsul la tratament a fost definit ca o scădere cu 2 puncte a valorii maxime a durerii în 24 de ore. Pacienții au primit analgezice la nevoie pentru puseele de durere asociate medicației regulate. În cazul în care pacienții au solicitat mai mult de 2 doze la nevoie per 24 ore s-a modificat doza regulată de analgezic prin creșterea dozei per 24 de ore sau pacientul a fost trecut pe o treaptă superioară de analgezie dacă durerea a crescut în intensitate sau s-a atins doza maximă de analgezic de treapta II sau III. A fost permisă utilizarea altor medicamente, inclusiv medicamente pentru gestionarea altor simptome care pot fi prezente la pacientul oncologic cu nevoi de îngrijiri paliative.

Analiza statistică

Pe baza informațiilor colectate din anamneza pacientului, examenul obiectiv și din completarea scalelor a fost generată o bază de date care a fost utilizată pentru prelucrarea statistică. Datele curente au fost colectate folosind software-ul Microsoft Excel 2020 și interpretate folosind software-ul IBM spss v26.0 și MedCalc versiunea 20.305. Pentru interpretarea datelor au fost utilizate diverse teste statistice, cu pragul de semnificație $p < 0.05$.

5. REZULTATELE CERCETĂRII

În perioada 1 ianuarie 2019 – 1 octombrie 2020 au fost incluși în studiu 81 pacienți, dintre care 72 pacienții au finalizat studiul, 4 pacienți decedând iar 5 pacienți schimbându-și domiciliul. Media de vârstă a pacienților din studiu a fost de 66.24 ani. Majoritatea pacienților cu durere greu tratabilă din lotul de studiu (73.62%) au fost pacienții cu vârsta mai mare de 60 ani. Raportul dintre femei și bărbați a fost de aproximativ 1.2 : 1. Majoritatea pacienților (75%) au provenit din mediul urban.

În ceea ce privește localizarea primară a tumorii maligne, primele trei locuri sunt ocupate de cancerul digestiv prezent la un sfert din pacienții incluși în studiu, urmat de cancerul urogenital prezent la 20,83% din pacienți și cancerul mamar întâlnit la 18.06% din pacienții din lotul de studiu. Localizarea primară cea mai frecventă a cancerului la femei a fost cea mamară (18.06%), iar la bărbați cancerul digestiv a fost majoritar (15.28%).

Durerea neuropată/mixtă a fost identificată la 68.05% din pacienți, în vreme ce durerea nociceptivă a fost prezentă la 31.95% din pacienții din lotul de studiu. Durerea nociceptivă a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu cancer digestiv ($p = 0.01$, testul chi pătrat).

Majoritatea pacienților (70%) s-au prezentat în stadiu metastatic de boală. Dintre aceștia, 62% au prezentat metastaze multiple, localizarea cea mai frecventă a metasztazelor fiind cea osoasă.

Factorii de durere greu tratabilă analizați în acest studiu au fost: durerea incidentă, durerea neuropată/mixtă, consumul cronic de alcool, consum cronic de tutun și suferința psiho-emoțională (anxietatea și depresia).

Factorul de durere greu tratabilă cu cea mai mare pondere a fost durerea incidentă, prezentă la 70.83 % din pacienții.

La pacienții cu durere incidentă, valoarea medie a intensității maxime a durerii este mai mare decât la pacienții fără durere incidentă pe toată durata studiului analizând evaluările realizate în zilele 1, 14 și 28.

În ziua 1 a studiului se observă o diferență semnificativă statistic între valoarea medie a intensității maxime a durerii raportată de pacienții cu durere incidentă și valoarea medie a intensității maxime a durerii la pacienții fără durere incidentă ($p = 0.01$, test Mann-Whitney), diferență care se menține pe parcursul studiului, dar care nu mai rămâne semnificativă statistic în ziua 28 ($p = 0.27$, test Mann-Whitney).

Pe parcursul studiului, valorile medii ale intensității maxime a durerii raportate de pacienții cu durere incidentă și cei fără durere incidentă, prezintă un trend descendent, cu diferențe semnificative statistic între evaluările realizate în zilele 1,14 și 28 ($p = 0.001$, test Kruskal-Wallis).

Pe locul trei ca frecvență dintre factorii de durere greu tratabilă este durerea neuropată/mixtă, prezentă la 68.05 % pacienții ($n = 49$) din lotul de studiu.

Intensitatea maximă a durerii la pacienții cu durere neuropată/mixtă în ziua 1 a studiului (media =7.06, DS = 1.65) a fost mai mare decât la pacienții cu durere nociceptivă (media = 5.83, DS = 1.72) cu o diferență semnificativă statistic ($p = 0.001$, test T). Același lucru se observă și în ziua 28, între intensitatea maximă a durerii la pacienții cu durere neuropată/mixtă și intensitatea maximă a durerii la pacienții cu durere nociceptivă existând o diferență semnificativă statistic ($p = 0.02$, test T). Analizând în dinamică (ziua 1-28) intensitatea maximă a durerii la cele două grupuri de pacienți se observă o scădere semnificativă statistic a intensității maxime a durerii la ambele categorii ($p=0.0001$, test Welch).

Consumul cronic de alcool a fost recunoscut de către 51,39% din pacienți. Intensitatea maximă și medie a durerii, atât la pacienți cu consum cronic de alcool cât și la cei care neaga consumul cronic de alcool, a

cunoscut o regresie pe parcursul studiului cu diferențe semnificative statistic între evaluările din ziua 1 și ziua 28 ($p = 0.001$, test T). Comparând valoarea medie a scorurilor de durere în ziua 1 respectiv 28, la pacienții cu consum cronic de alcool versus fără consum, nu s-au identificat diferențe semnificative statistic.

Consumul cronic de tutun a fost identitacat la 63.89 % din pacienți. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valorile medii ale intensității maxime și medii de durere la pacienții cu un consum cronic de tutun versus cei fără consum cronic în ziua 1 respectiv ziua 28. Compararea valorilor medii ale intensității maxime și medii de durere în ziua 1 versus ziua 28 a dus la diferențe semnificative statistic atât la pacienții cu un consum cronic de alcool cât și la cei fără consum cronic ($p = 0.001$, test T).

Cuantificarea suferinței psiho-emoționale în ziua 1 a studiului, cu ajutorul scalei Hamilton de anxietate și scalei Hamilton de depresie, a evidențiat prezența anxietății și depresiei semnificative clinic la peste 50 % dintre pacienți. Pacienții cu anxietate semnificativă clinic au fost definiți ca fiind pacienți cu scoruri ale scalei Hamilton de anxietate ≥ 14 respectiv depresia semnificativă clinic a fost definită ca prezența scorurilor scalei Hamilton de depresie ≥ 8 .

Pe parcursul studiului (comparând ziua 1 cu ziua 28) s-a observat o scădere semnificativă statistic a intensității maxime și medii de durere raportată de pacienți cu anxietate identificate cu ajutorul scalei Hamilton de anxietate ($p = 0.001$, test T) și cei fără anxietate ($p = 0.01$, test T). Comparând valorile medii ale scorurilor de durere în ziua 1 și în ziua 28 la pacienții cu anxietate versus la pacienții fără anxietate nu se observă diferențe semnificative statistic între scorurile de durere.

La pacienții identificați cu depresie, cu ajutorul scalei Hamilton de depresie, s-au observat valori mai mari ale intensității durerii, atât în ziua 1 cât și în ziua 28, comparativ cu pacienții fără depresie, dar fără să existe diferențe semnificative statistic.

La evaluarea inițială, în ziua 1 a studiului, majoritatea pacienților (aproximativ 91%) au raportat intensități moderate și severe, care s-au transformat la finalul studiului în intensități ușoare la 87.5% din pacienți.

Analizând intensitatea durerii raportată de pacienți cu ajutorul scalei numerice se observă o scădere a tuturor scorurilor de durere evaluate de pacienții din studiu (scor maxim- nota cea mai mare dată durerii, minim- nota cea mai mică, scorul mediu- valoarea medie raportată de aceștia și scorul actual- nota acordată durerii în momentul evaluării), cu diferențe semnificative statistice între evaluările realizate în zilele 1, 14, 28 ($p = 0.0001$, test T). Scăderea cea mai mare a scorurilor a fost în ziua 14 moment în care pacienții se mai aflau sub supraveghere continuă.

La pacienții identificați cu suferință psiho-emoțională (anxietate semnificativă clinic, $N=39$ sau depresie semnificativă clinic, $N=49$) s-a observat scăderea valorilor medii ale scorurilor totale ale scalelor Hamilton de anxietate și depresie, cu diferențe semnificative statistic ($p=0.001$, 2x2 ANOVA).

Au fost evaluate și modificările la nivelul itemilor scalelor Hamilton de depresie și anxietate. Dispoziția depresivă evaluată pe scala Hamilton de depresie a prezentat o scădere, în medie, de 1 punct, când am comparat ziua 1 cu ziua 28, semnificativă statistic ($p=0.0001$, test T). Astfel, în ziua 28, pacienții nu mai prezentau modificări ale dispoziției de tip tristețe, neputință, lipsă de speranță, comparativ cu ziua 1 a studiului când pacienții semnalau spontan astfel de modificări de dispoziție.

Starea anxioasă evaluată prin scala Hamilton de anxietate a prezentat o ameliorare în ziua 28 comparativ cu ziua 1, media scorurilor scăzând cu 1.41, semnificativ statistic ($p=0.01$, test T). Astfel, intensitatea simptomului a scăzut de la nivelul moderat la ușor.

Dintre factorii de durere greu tratabilă, valoare predictivă pentru o intensitate mai mare a durerii în ziua 1 a studiului prezintă durerea incidentă, durerea neuropată/ mixtă și anxietatea semnificativă clinic. Prezența durerii incidente se corelează direct proporțional, semnificativ statistic cu intensitatea maximă a durerii din ziua 1 a studiului ($r=0.29$, $p=0.01$). De asemenea, prezența durerii neuropate/mixte se corelează direct proporțional, semnificativ statistic cu intensitatea maximă a durerii din ziua 1 a studiului ($r=0.32$, $p=0.005$). Modelul predictiv pentru intensitatea maximă a durerii din ziua 1 a studiului care include prezența durerii neuropate/mixte, a durerii incidente și a anxietății semnificative clinic este semnificativ statistic.

În ziua 28 durerea neuropată/mixtă, prezența depresiei și anxietății semnificative clinic au fost factorii predictorii pentru intensitatea maximă a durerii, corelația fiind pozitivă. Dintre aceștia cel mai important factor predictor este durerea neuropată/mixtă. Modelul predictiv pentru intensitatea maximă a durerii în ziua 28 include prezența durerii neuropate/mixte și valoarea scorului total al scalei Hamilton de depresie în ziua 28.

În funcție de intensitatea durerii, 47.22% din pacienți au primit tratament cu opioide majore, 48.61% cu opioide minore și doar 4.17% din pacienții au primit tratament non-opioid. Opioidele majore au fost utilizate într-un procent mai mare la pacienții cu durere neuropată/mixtă (55.10 %), comparativ cu pacienții cu durere nociceptivă (30.44 %), cu o diferență semnificativă statistic de $p = 0.04$ (test T). Majoritatea pacienților (93.05%) au primit tratament psihotrop care s-a asociat tratamentului antialgic. Clasa de psihotrope asociată cel mai frecvent a fost clasa antidepresivelor (61.11%). Utilizarea antidepresivelor și a anxioliticelor a fost mai frecventă la pacienții cu durere neuropată/mixtă.

Răspunsul la tratament al pacienților din lotul de studiu care reprezintă o scădere cu minim 2 puncte a scorului maxim de durere a fost de 88.90 %. În ceea ce privește răspunsul terapeutic în funcție de tipul fiziopatologic, pacienții cu durere nociceptivă au fost mai responsivi la tratament (91.30 %) față de cei cu durere neuropată/mixtă (87.80 %), fără ca diferențele să fie semnificative statistic ($p = 0.65$, testul chi pătrat).

Analizând evoluția intensității maxime a durerii și valoarea medie a scorurile totale ale scalei Hamilton de depresie, în dinamică (ziua 1 - ziua 28), la cei 44 pacienți cu scoruri ≥ 14 ale scalei Hamilton de depresie care au primit tratament antialgic asociat cu un coanalgezic de tip antidepresiv se observă o scădere în paralel a intensității durerii și a scorurilor scalei Hamilton de depresie, cu diferențe semnificative statistic între evaluarea inițială (ziua 1) și cea finală (ziua 28) ($p = 0.001$, testul T).

A fost evaluată corelația între parametrii calității vieții la pacienții cu durere greu tratabilă și intensitatea durerii de-a lungul studiului. În ziua 1, îndeplinirea rolurilor ($r=-0.436$, $p=0.0001$), funcționalitatea fizică ($r=-0.032$, $p=0.006$) și funcționalitatea socială ($r=-0.24$, $p=0.04$) se corelează invers proporțional, semnificativ statistic cu intensitatea maximă a durerii. Simptomele corelate direct proporțional semnificativ statistic cu intensitatea maximă a durerii în ziua 1 sunt reprezentate de insomnie ($p=0.392$, $p=0.0007$) și fatigabilitate ($r=0.238$, $p=0.04$).

În ziua 14 a studiului, intensitatea maximă a durerii se corelează invers proporțional semnificativ statistic cu funcționalitatea cognitivă ($r=-0.25$, $p=0.02$) și funcționalitatea socială ($r=-0.22$, $p=0.05$), iar dintre simptomele incluse în scala EORTC QLQ-C30, fatigabilitatea se asociază direct proporțional semnificativ statistic cu intensitatea maximă a durerii ($r=-.38$, $p=0.0009$).

În ziua 28, intensitatea maximă a durerii se asociază invers proporțional, semnificativ statistic cu funcționalitatea emoțională ($r=-0.25$, $p=0.03$) și funcționalitatea socială ($r=-0.28$, $p=0.01$). Insomnia se corelează direct proporțional semnificativ statistic cu intensitatea maximă a durerii ($r=0.26$, $p=0.02$).

Comparând parametrii calității vieții, evaluați cu ajutorul scalei QLQ C-30, pe parcursul studiului se observă o îmbunătățire a stării generale de sănătate (ziua 1- media=39.58, CI=35.48 - 43.68, ziua 14 -media=63.42, CI=59.71 - 67.13 și ziua, 28-media=60.64, CI=56.78 - 64.51), modificarea cea mai marcată a fost în ziua 14 care a corespuns încheierii perioadei de spitalizare pentru ca în ziua 28 să se observe o scădere minoră comparativ cu ziua 14.

La pacienții cu durere oncologică și anxietate semnificativă clinic, domeniile privind calitatea vieții care au fost afectate de prezența suferinței psiho-emoționale asociate durerii sunt: funcționalitatea emoțională – semnificativ statistic mai scăzută la pacienți cu anxietate de-a lungul studiului ($p=0.001$), respectiv tulburările digestive de tipul grețurilor și vărsăturilor care au fost mai frecvent raportate de pacienții cu anxietate de-a lungul studiului ($p=0.01$). Fatigabilitatea la pacienții cu anxietate asociată a fost mai accentuată în ziua înrolării în studiu ($p=0.01$).

La pacienții cu durere oncologică și depresie semnificativă clinic a fost evaluată calitatea vieții; în ziua înrolării starea generală și funcționalitatea socială au fost semnificativ statistic mai reduse ($p=0.01$ la ambii itemi) la pacienții cu depresie asociată, în timp ce funcționalitățile fizică, emoțională și cognitivă s-au menținut de-a lungul studiului la niveluri mai scăzute la pacienții cu depresie asociată ($p<0.05$). Fatigabilitatea, respectiv greața și vărsăturile au fost simptomele cu scoruri semnificativ statistic mai crescute la pacienții cu depresie asociată de-a lungul studiului ($p=0.05$ în cazul fatigabilității respectiv $p=0.04$ în cazul grețurilor și vărsăturilor).

Evaluarea calității vieții la pacienții cu durere greu tratabilă în funcție de tipul fiziopatologic al durerii nu a evidențiat diferențe semnificative statistic ale stării generale de sănătate de-a lungul studiului între pacienții cu durere neuropată/mixtă și cei cu durere nociceptivă. În ceea ce privește funcționalitatea fizică și îndeplinirea rolurilor s-au observat valori mai reduse semnificative statistic în ziua 1 a studiului $p=0.002$ respectiv $p=0.01$, diferențe care nu s-au menținut pe parcursul studiului.

Comparând funcționalitatea emoțională la pacienții cu durere neuropată/mixtă și cei cu durere nociceptivă s-au observat valori mai scăzute semnificative statistic la pacienții cu durere neuropată în dinamică de-a lungul studiului ($p=0.05$). De asemenea, s-a constatat prezența unor dificultăți financiare mai mari semnificative statistic ($p=0.001$) de-a lungul studiului la pacienți cu durere neuropată/mixtă comparativ cu pacienți cu durere nociceptivă .

6. DISCUȚII

Media de vârstă a pacienților din lotul de studiu a fost de 66.24 ani, ceea ce este în concordanță cu media de vârstă a pacienților diagnosticați cu cancer raportată în literatura de specialitate și anume 66 ani (NCI, 2021). Majoritatea pacienților cu durere greu tratabilă din lotul de studiu (73.62 %) au fost pacienții cu vârsta mai mare de 60 ani.

Repartiția în funcție de gen a pacienților din lotul de studiu a arătat un raport de 1.2:1 în favoarea sexului feminin. Statisticile din Europa arată o variație a raportului pe sexe a cancerului în funcție de tipul de cancer (Dyba et al., 2021).

În lotul de studiu, majoritatea pacienților (75 %) au provenit din mediul urban, o posibilă explicație fiind accesibilitatea mai mare la internare a pacienților cu domiciliu în mediu urban.

Sediile bolii oncologice identificate pe primele trei locuri au fost: localizarea digestivă care a reprezentat 25% din total pacienților urmată de localizarea urogenitală prezentă la 20.83% din pacienți și localizarea mamară întâlnit la 18.06 % din pacienți. Distribuția localizării cancerului în funcție de gen la lotul de studiu corespunde frecvențelor cancerului în populația generală, cancerul de sân fiind patologia oncologică întâlnită adesea la genul feminin iar cancerul digestiv la sexul masculin. În mod similar, conform estimărilor epidemiologice din Europa, distribuția frecvenței tipurilor de cancer întâlnite la sexul feminin este următoarea: cancerul de sân ocupă locul întâi urmat de cancerul colorectal, cancerul pulmonar și cancerul de corp uterin în vreme ce la bărbați primele trei locuri sunt ocupate de cancerul de prostată, pulmonar și colorectal (Dyba et al., 2021).

Toți cei 72 de pacienți incluși în studiu au prezentat boală oncologică avansată în stadiu metastatic sau avansat locoregional.

Analiza pacienților din studiu cu privire la stadiul bolii oncologice a arătat o pondere majoritară a pacienților aflați în stadiu metastatic de boala care au reprezentat aproximativ 70% din populația de studiu comparativ cu pacienții care s-au prezentat cu stadiu avansat locoregional care au reprezentat 30%. Ponderea majoritară a pacienților cu boală metastatică se explică prin solicitarea târzie a serviciilor de îngrijiri paliative de către pacienții oncologici datorită existenței unor atitudini și convingeri ale profesioniștilor din sănătate dar și a pacienților legate de îngrijirea paliativă.

Metastazele osoase au fost determinările secundare cele mai frecvent identificate la pacienții din studiu. Date similare referitoare la sediul principal al metastazelor la pacienții oncologici sunt raportate și în literatura de specialitate (Zajączkowska et al., 2019).

În studiul de față, localizarea abdomino-pelvină a durerii a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu durerea nociceptivă, în vreme ce localizarea la nivelul coloanei vertebrale a fost semnificativ mai frecvent întâlnită la pacienții cu durere neuropată/mixtă. Rezultate similare au fost identificate și în studiul lui Bechakra și colab. în care durerea nociceptivă a fost mai frecvent identificată la pacienții cu cancer gastrointestinal (Bechakra et al., 2018).

Factorii de durere greu tratabilă evaluați au fost: durerea incidentă, durerea neuropată/mixtă, consumul cronic de toxice și suferința psiho-emoțională (anxietatea, depresia). Factorii de durere greu tratabilă sunt factorii asociați cu un prognostic negativ în obținerea unui control adecvat al durerii oncologice. Aceștia sunt reprezentați de vârsta tânără, componentă neuropată de durere, durerea incidentă asociată metastazelor osoase, suferința emoțională și prezența unor niveluri înalte ale durerii la inițierea tratamentului (Mercadante, 2019). Statusul de consumator de alcool sau tutun se asociază cu hiperexpresia simptomelor la pacienții cu cancer avansat și cu un consum crescut de opioide (Dev et al., 2019; Mercadante, 2019), fiind considerați factori de risc pentru durerea greu tratabilă.

Durerea incidentă a fost prezentă la 70.83 % din pacienți. Prevalența crescută a durerii incidente la pacienții din studiu se datorează pe de-o parte sceneringului efectuat pentru identificarea acesteia, iar pe de altă parte stadiului avansat de boală oncologică în care se află pacienții internați într-o unitatea de îngrijiri paliative.

Durerea incidentă este durerea intermitentă cauzată de o activitate precizată, frecvent întâlnită la pacienții cu metastaze osoase cărora le limitează activitatea și interferă cu calitatea vieții (Mercadante et al., 2018). Durerea incidentă cauzată de prezența metastazelor osoase a fost identificată la aproximativ 40 % din pacienții cu durere episodică (Mercadante et al., 2018).

Intensitatea durerii la pacienții cu durere incidentă a fost identificată ca fiind mai mare pe toată perioada studiului (ziua 1,14 și 28) comparativ cu intensitatea la pacienții fără durere incidentă, fapt explicat de puseele de durere declanșate de factori legați de prezența metastazelor, în special a metastazelor osoase, care au dus la raportarea unor valori mai mari ale durerii de către pacienții care au asociat durere incidentă.

În studiul de față, intensitatea medie și maximă a durerii a cunoscut o scădere semnificativă statistic pe parcursul studiului, atât la pacienții cu durere incidentă cât și la pacienții fără durere incidentă, datorită tratamentului individualizat aplicat pacienților după o evaluare complexă.

Durerea neuropată/mixtă a fost identificată la 68.06 % din lotul de studiu. Prevalența crescută a durerii neuropate/mixte în lotul de studiu se poate explica prin realizarea studiului în unitatea cu paturi a unui serviciu de îngrijiri paliative la pacienții cu cancer în stadiu avansat care se internează pentru controlul simptomelor. În literatură, s-a raportat o incidență mai mare a durerii neuropate la pacienții internați în secțiile de îngrijiri paliative comparativ cu pacienții consultați în ambulatoriu și o frecvență mai mare a durerii neuropate la pacienții în stare avansată de boală ca urmare a creșterii volumului tumoral și a prezenței metastazelor (Roberto et al., 2016). Un alt factor care ar fi putut contribui la identificarea acestei prevalențe a fost abordarea holistică a pacientului internat într-o unitate de îngrijiri paliative care a determinat stabilirea mecanismelor implicate în durerea apărută la pacientul oncologic și realizarea diagnosticului de durere la pacienții incluși în studiu.

În ceea ce privește intensitatea durerii în funcție de tipul fiziopatologic de durere, la pacienții cu durere neuropată/mixtă s-a identificat prezența unor niveluri mai mari ale intensității durerii comparativ cu durerea nociceptivă pe tot parcursul studiului, cu diferențe semnificative statistic între scorul maxim și mediu de durere în zilele 1 și 28 de evaluare între cele două grupuri de pacienți. În literatura de specialitate, rezultate similare au arătat prezența unei intensități mai mari a durerii la pacienții cu componentă neuropată comparativ cu pacienții fără componentă neuropată (Kerba et al., 2010; Yanaizumi et al., 2021).

Consumul cronic de alcool și consumul de tutun anterior includerii în studiu au fost identificate la peste 50% din pacienții din lotul de studiu. Valorile medii ale intensității maxime și medii de durere, atât la pacienții cu consum cronic de alcool cât și la pacienții fără consum cronic, au înregistrat o scădere pe parcursul studiului.

Datele din studiu nu au arătat existența unor diferențe semnificative între intensitatea maximă respectiv medie a durerii la pacienți care s-au declarat fumători și cei nefumători când s-au analizat evaluările realizate în ziua 1 și 28. Datele din literatură susțin că fumătorii exprimă o intensitate mai mare a durerii și prezintă un necesar mai mare de opioide comparativ cu nefumătorii, prezentând un risc crescut de maladaptare la situațiile de stres (Dev et al., 2019; Dev & Haider, 2020).

Sunt puține studii care au abordat suferința psiho-emoțională la pacienții oncologici, majoritatea studiilor aplecându-se asupra suferinței fizice care derivă din boală și tratamentul acesteia (Ferrari et al., 2019).

În studiul de față, anxietatea în diferite grade evaluată cu ajutorul scalei Hamilton de anxietate este prezentă la 54.17% dintre pacienți. Prevalența crescută a anxietății la pacienții din studiu se datorează, pe de o parte abordării holistice realizate la pacienții din studiu care a cuprins identificarea suferinței psiho-emoționale asociate durerii oncologice, iar pe de altă parte stadiului avansat de boală al pacienților incluși în studiu, cunoscându-se prevalența mai mare a anxietății la pacienții cu cancer avansat comparativ cu prevalență anxietății la pacienții cu boală localizată (Salvo et al., 2012; Zweers et al., 2018). Media intensității maxime a durerii în ziua 1 a fost cu aproximativ 10% mai mare la pacienții cu niveluri diferite de anxietate comparativ cu pacienții fără anxietate, gradul de reducere al intensității durerii în ziua 28 a fost relativ similar la ambele loturi de pacienți. Acest lucru ne arată faptul că nu terapia anxiolitică a facilitat scăderea durerii ci tratamentul antialgic individualizat a dus la diminuarea gradului de anxietate odată cu scăderea intensității durerii.

Depresia în diferite grade identificată cu ajutorul scalei Hamilton de depresie este prezentă la 69.44% dintre pacienți. Prezența depresiei influențează ușor intensitatea medie a durerii în ziua 1 (pacienții cu niveluri diferite de depresie au avut o intensitate a durerii cu 5% mai mare comparativ cu pacienții fără depresie), dar tratamentul diferențiat al pacienților nu influențează gradul de ameliorare a durerii în ziua 28 întrucât pacienții au primit tratament țintit în funcție de tipul de durere și suferința psiho-emoțională asociată.

În studiul de față, scăderea intensității durerii în parametri similari la pacienții identificați cu niveluri diferite de depresie/depresie semnificativă clinic și pacienții fără depresie ne arată faptul că intensitatea durerii este influențată de factori individuali care concură la exprimarea diferită a durerii indiferent de tratamentul administrat.

La pacienții cu scoruri ale scalei Hamilton de depresie ≥ 14 , asocierea antidepresivelor la începutul studiului a dus la scăderea semnificativă a scorului maxim de durere și concomitent la scăderea semnificativă a scorurilor Hamilton de depresie, fapt care se datorează efectului coanalgezic al antidepresivului utilizat pentru ameliorarea durerii și influenței diminuării durerii asupra suferinței psiho-emoționale. Rezultate similare au fost identificate în momentul în care s-a realizat tratarea depresiei concomitent cu tratarea durerii, fapt care a contribuit la ameliorarea durerii (Lee et al., 2015). Deși cauzalitatea dintre depresie și ameliorarea durerii este greu de stabilit, rezultatele studiului de față sugerează că depresia este un factor psihologic important care poate împiedica gestionarea eficientă a durerii în lipsa intervenției asupra componentei non-fizice de durere.

Majoritatea pacienților din studiu au prezentat la evaluarea inițială durere moderat/severă. Rezultatul este în acord cu studiile publicate în literatură care au raportat cea mai mare severitate a durerii la pacienții cu stadiu avansat de boală oncologică (stadiu IV, cancer terminal) (Wyatt et al., 2013).

Intensitatea durerii la pacienții din studiu a cunoscut o regresie semnificativă statistic pe parcursul studiului (ziua 1-14-28) sub tratamentul individualizat instituit după o prealabilă evaluare holistică. Intensitatea scorurilor de durere (maxim, minim, mediu și cel din momentul evaluării) a fost minimă în ziua 14 (momentul în care pacienții erau încă sub supraveghere medicală continuă), cu creștere ușoară în ziua 28 a studiului.

Răspunsul la tratament al pacienților din lotul de studiu a fost de 89.90%. Acest rezultat este similar datelor din literatură, unde procentul pacienților care au obținut un control adecvat al durerii oncologice prin utilizarea scalei de analgezie a OMS este în jur de 90% (Schug et al., 1990; Zech et al., 1995). Pacienții cu durere nociceptivă au fost mai responsivi la tratament (91.30%) față de pacienții cu durere neuropată/mixtă (87.80%). Rezultatele din studiu confirmă datele din literatură conform cărora mecanismul neuropat al durerii este unul din motivele pentru care durerea la pacienții oncologici este insuficient controlată (Bennett et al., 2012; Jongen et al., 2013; Oldenmenger et al., 2009). Mecanismul

fiziopatologic care stă la baza apariției durerii oncologice este frecvent mixt, fapt care poate explica rezistența la tratament.

Deși s-a utilizat un tratament individualizat, durerea neuropată/mixtă s-a menținut mai intensă pe tot parcursul studiului demonstrând faptul că aceasta rămâne mai dificil de tratat decât durerea nociceptivă, existând probabil și alți factori care concură la menținerea severității acesteia.

Pacienții cu durere neuropată/mixtă din studiu au avut o nevoie mai mare de opioide comparativ cu pacienții cu durere nociceptivă pentru a reduce intensitatea durerii la un nivel comparabil cu cea existentă la pacienții cu durere nociceptivă oncologică.

În ceea ce privește consumul de antidepressive și anxiolitice la pacienții cu durere neuropată/mixtă versus la pacienții cu durere nociceptivă, nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între cele două grupe de pacienți.

Analizând potențiali factori predictivi pentru intensitatea maximă a durerii din ziua 1 o corelație pozitivă s-a constatat în cazul durerii incidente, a durerii neuropate/mixte și anxietății semnificative clinic. Cel mai important factor predictiv pentru intensitatea maximă a durerii din ziua 1 s-a dovedit a fi durerea neuropată/mixtă, astfel prezența acesteia s-a asociat cu intensități mai mari ale durerii. În ziua 28 durerea neuropată/mixtă, prezența depresiei și a anxietății semnificative clinic au fost factorii predictorii pentru intensitatea maximă a durerii, corelația fiind pozitivă. Dintre aceștia, cel mai important factor predictor este durerea neuropată/mixtă.

Unul dintre obiectivele studiului de față constă în evaluarea calității vieții la pacienții cu cancer avansat și durere greu tratabilă, acest studiu fiind primul care evaluează schimbările în calitatea vieții autoraportată de către pacienții cu cancer avansat care primesc îngrijiri paliative.

Analizând rezultatele obținute prin folosirea scalei EORTC QLQ-C30 putem afirma că cele 14 zile de spitalizare au adus un beneficiu în starea generală de sănătate, funcționalitatea fizică, îndeplinirea rolurilor, funcționalitatea emoțională și socială, precum și ameliorarea simptomelor pacienților, cu precădere oboseală, dispnee, pierdere apetit și constipație. Monitorizarea stănsă a pacienților pe parcursul celor 14 zile de studiu prin evaluarea regulată a prezenței simptomelor, cu scopul de a atenua suferința, a dus la atenuarea simptomatologiei și îmbunătățirea stării de sănătate. Durerea și oboseala au fost identificate ca fiind cele mai severe simptome evaluate în cele trei perioade de timp cu ajutorul scalei EORTC QLQ-C30 la lotul de studiu.

În cazul pacienților cu durere greu tratabilă care asociază suferință psiho-emoțională, calitatea vieții a fost, de asemenea influențată.

Funcționalitatea (fizică, emoțională și cognitivă) a fost mai redusă în ziua 1 a studiului și a rămas la nivele inferioare la pacienții cu depresie semnificativă clinic comparativ cu funcționarea pacienților care nu asociază depresie, fapt care se datorează influenței dispoziției asupra activităților zilnice, abilităților cognitive și interacțiunilor sociale. De asemenea, funcționalitatea emoțională a fost semnificativ statistic mai redusă la pacienții cu depresie semnificativă clinic în toate momentele de evaluare.

La pacienții cu anxietate semnificativă clinic, funcționalitatea emoțională a fost redusă în decursul studiului respectiv în zilele 1, 14 și 28 când a fost evaluată calitatea vieții. Dintre simptome, fatigabilitatea a prezentat niveluri mai ridicate la pacienții cu anxietate semnificativă clinic doar în ziua 1 a studiului; prezența grețurilor și a vărsăturilor a fost mai frecventă la pacienții cu anxietate semnificativă clinic în ziua înrolării în studiu, dar și de-a lungul studiului.

Numeroase studii efectuate în diferite țări au evidențiat impactul negativ al durerii asupra stării fizice, psihice, sociale, dar și asupra funcționalității și statusului financiar al pacienților oncologici (Ovayolu et al., 2013; Potter & Higginson, 2004; Yun et al., 2003).

În ceea ce privește tipul fiziopatologic al durerii, pacienții cu durere neuropată/mixtă au prezentat funcționalitate fizică, emoțională și îndeplinirea rolurilor semnificativ statistic mai reduse în ziua înrolării în studiu fără a se menține diferența de-a lungul studiului. Dificultățile financiare mai mari la pacienții cu durere neuropată/mixtă se pot datora medicației mai complexe care determină costuri adiționale. De asemenea, funcționalitatea fizică și îndeplinirea rolurilor sunt mai scăzute la acești pacienți și implicit veniturile financiare. Dificultățile financiare s-au dovedit a fi un factor predictor semnificativ pentru calitatea vieții pacienților oncologici (Cramarossa, 2013). De asemenea, influența durerii asupra calității vieții a fost semnificativă în cazul pacienților cu durere neuropată/mixtă. Administrarea tratamentului opioid are eficiență și asupra dispneei. Acest fapt poate explica scorurile mai reduse ale itemului din scala EORTC QLQ-C30 privind dispneea la pacienții cu durere nociceptivă, care este mai responsabilă la tratamentul opioid.

Pacienții cu durere neuropată/mixtă au raportat o durere mai intensă comparativ cu pacienții cu durere nociceptivă pe scala de durere din cadrul EORTC QLQ-C30. Durerea mai mare raportată de către pacienții cu durere neuropată este în acord cu rezultatele obținute prin măsurarea intensității durerii cu ajutorul NRS. În literatura de specialitate, rezultatele cu privire la funcționalitate sunt diferite, astfel funcționalitate fizică, socială și cognitivă au fost raportată a fi mai scăzute la pacienții cu durere neuropată comparativ cu pacienții cu durere nociceptivă și nu s-a raportat nici o diferență în starea generală de sănătate și funcționalitatea emoțională la cele două grupe de pacienți. În același studiu, durerea măsurată cu ajutorul scalei de durere din chestionarul EORTC QLQ-C30 a fost mai mare la pacienții cu durere neuropată (Rayment et al., 2013).

O limitare a studiului este lipsa unui braț control. Deoarece intervenția a constat în realizarea unui tratament individualizat în funcție de mecanismul durerii și prezența factorilor de durere greu tratabilă ameliorarea durerii nu poate fi atribuită unei anumite clase de medicamente.

O altă limitare a studiului constă în includerea pacienților cu mai multe tipuri de durere care au primit tratamente diferite, astfel nu putem spune care durere răspunde mai bine la un anumit tip de tratament.

Din cauza lipsei de uniformitate a acestui studiu, care a însemnat includerea în studiu a pacienților care au asociat suferință psiho-emoțională la durerea oncologică, nu se poate preciza dacă antidepresivul a acționat ca un coanalgezic crescând pragul durerii și/sau ca un antidepresiv scăzând percepția acesteia.

Deși numărul de pacienți incluși în studiu este în concordanță cu datele din literatură conform cărora <5% din pacienți oncologici sunt înrolați în studii clinice (Unger et al., 2016), dimensiunea eșantionului nu a permis împărțirea lotului în subgrupuri și efectuarea unor analize statistice mai complexe.

Cercetările viitoare ar trebui să identifice dacă asocierea de psihotrope este mai eficientă decât monoterapia cu opioide în controlul durerii greu tratabile.

7. CONCLUZII

1. Studiul prezent a urmărit abordarea individualizată a pacientului cu durere oncologică greu tratabilă, prin integrarea medicației psihotrope în schema de tratament după o prealabilă evaluare holistică.
2. Abordarea holistică a durerii oncologice a cuprins identificarea suferinței psiho-emoționale și a celorlalți factori de durere greu tratabilă, cu scopul de a controla durerea și de a crește calitatea vieții pacienților.
3. Studiul a avut ca scop explorarea factorilor care influențează intensitatea durerii și calitatea vieții pacienților oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative.
4. Durerea incidentă a fost factorul de durere greu tratabilă cel mai frecvent întâlnit în lotul studiat, fapt explicat de stadiu avansat de boală al pacienților din studiu care prezentau ca și diseminare cel mai frecvent cea osoasă.
5. Durerea incidentă, durerea neuropată/mixtă și suferința psiho-emoțională reprezintă factori predictivi pentru severitatea durerii.
6. Durerea neuropată/mixtă a fost identificat a fi factorul predictiv cu efect individual semnificativ în cadrul modelului de predicție a intensității maxime a durerii oncologice.
7. Pacienții cu durerea incidentă au resimțit durerea mai intens comparativ cu pacienții fără durere incidentă, fapt explicat de exacerbarea durerii prin prezența factorului declanșator care nu poate fi modificat și care influențează pacientul atât din punct de vedere al suferinței fizice cât și al statusului funcțional.
8. Intensitatea durerii la pacienții cu durere neuropată și mixtă a fost semnificativ statistic mai mare comparativ cu intensitatea durerii la pacienții cu durere nociceptivă pe tot parcursul studiului, componenta neuropată de durere constituind un factor de risc al durerii greu tratabile.
9. Studiul de față a arătat că prin utilizarea unei evaluări holistice care integrează durerea ca un fenomen complex, multidimensional urmată de un tratament individualizat se obține o ameliorare a durerii indiferent de tipul fiziopatologic, chiar dacă intensitatea durerii neuropate s-a menținut la niveluri mai ridicate pe tot parcursul studiului.
10. Asocierea psihotropelor la medicația antialgică a determinat scăderea semnificativă a intensității durerii la pacienții cu durere neuropată, durere considerată greu tratabilă.
11. Asocierea suferinței psiho-emoționale la pacienții cu durere oncologică este frecvent întâlnită cunoscută fiind influența reciprocă negativă între cele două condiții clinice.
12. Calitatea vieții la pacienții cu durere oncologică și nevoi de îngrijiri paliative a prezentat o îmbunătățire pe parcursul studiului sub tratament individualizat atât în ceea ce privește funcționalitatea cât și simptomele.
13. Starea generală de sănătate, funcționalitatea cognitivă, funcționalitatea fizică și funcționalitatea emoțională s-au ameliorat semnificativ în decursul studiului, cu efectul pozitiv cel mai important în ziua 14. S-au observat, de asemenea, ameliorarea simptomelor, în principal oboseala, dispneea, inapetența și constipația.
14. La pacienții cu durere oncologică asociată cu suferință psiho-emoțională, funcționalitatea emoțională evaluată în cadrul scalei de evaluare a calității vieții a fost mai scăzută comparativ cu pacienții fără suferință psiho-emoțională.

8. NOUTĂȚILE ADUSE DE LUCRARE ȘI POSIBILITĂȚILE DE VALORIFICARE ULTERIOARĂ A REZULTATELOR

Acest studiu este primul studiu efectuat în România care evaluează multidimensionalitatea și complexitatea durerii oncologice prin analiza simultană a durerii fizice și non-fizice, a prezenței factoriilor de durere greu tratabilă, a factorilor care prezic dificultatea obținerii unui control optim al durerii oncologice și influența durerii și a factorilor de durere greu tratabilă asupra calității vieții la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative.

Identificarea mecanismului fiziopatologic al durerii și prezența suferinței psiho-emoționale a avut ca scop individualizarea alegerii tratamentului coanalgezic pentru creșterea răspunsului la tratament și implicit a calității vieții pacientului.

Din studiu a reieșit faptul că există o influență reciprocă între durerea oncologică și suferința psiho-emoțională, ceea ce sugerează nevoia identificării suferinței psiho-emoționale asociate durerii, care poate exacerba durerea făcând-o greu de tratat.

Rezultatele studiului sugerează necesitatea elaborării unui ghid de evaluare și tratament al durerii la pacienții oncologici, care să includă screening-ul suferinței psiho-emoționale, sociale și spirituale realizat prin instrumente de evaluare fezabile pacienților oncologici în funcție de stadiu bolii și tratament personalizat adaptat nevoilor acestora.

Este necesară calificarea profesioniștilor în domeniul sănătății în vederea identificării și tratării eficiente a durerii oncologice ca parte integrată a strategiilor naționale menite să îmbunătățească calitatea vieții la pacienții cu cancer. De asemenea, Identificarea unor metode de îmbunătățire a diverselor aspecte ale calității vieții precum funcționalitatea în domenii fizice și non-fizice și controlul simptomelor la pacienții oncologici.

Abordarea multidisciplinară a pacientului cu durere prezintă avantajul ameliorării durerii nu doar prin tratamentul antialgic instituit ci și prin identificarea factorilor care compun experiența holistică a durerii asupra cărora se poate acționa.

Este necesară în permanență îmbunătățirea strategiilor de intervenție la pacienții cu durere oncologică cunoscând complexitatea diagnosticului și a tratamentului. Realizarea unei studii prospective la pacienții cu durere neuropată oncologică menită să identifice dacă asocierea de psihotrope la antialgice este superioară monoterapiei cu opioide ar putea încuraja profesioniștii să utilizeze coanalgezicele la pacienții cu componentă neuropată de durere.

Lucrarea de față aduce o importantă contribuție la evaluarea calității vieții la pacienți oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative, care prezintă durere greu tratabilă, fiind primul studiu din România care a abordat influența factorilor de durere greu tratabilă asupra intensității durerii și calității vieții.

Identificarea unor metode de îmbunătățire a diverselor aspecte ale calității vieții precum funcționalitatea în domenii fizice și non-fizice, controlul simptomelor reprezintă direcții viitoare de cercetare.

9. DISEMINAREA REZULTATELOR

Diseminarea și valorificarea rezultatelor s-a concretizat prin:

1. Publicarea unui număr de 3 articole în reviste naționale și internaționale.

Articole publicate în reviste cotate ISI (F.I. 3.098)

Mihailescu-Marin, M. M., Mosoiu, D. V., Burtea, V., Sechel, G., Rogozea, L. M., & Ciurescu, D. (2020). Common Pathways for Pain and Depression-Implications for Practice. *American journal of therapeutics*, 27(5), e468–e476. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001235>

Mihailescu-Marin, M. M., Mosoiu, D. V., & Dima, L. (2022). Comprehensive Targeted Treatment for Neuropathic and Nociceptive Pain in Palliative Care Patients. *American journal of therapeutics*, 29(5), e512–e519. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001536>

Articol publicat în revistă BDI

Mihailescu-Marin, M. M., Mosoiu, D. V., Mosoiu, C., & Dima, L. (2021). Prevalența durerii greu tratabile în îngrijirea paliativă. *Jurnalul Medical Brașovean*, nr 2, 2021. <https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/issue/view/current>

BIBLIOGRAFIE

- Bao H, Wu Z, Wang Q, Wang J, Zhang L, Meng L, Han F. The efficacy of gabapentin combined with opioids for neuropathic cancer pain: a meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2021 Feb;10(2):637-644. doi: 10.21037/tcr-20-2692.
- Bechakra, M., Moerdijk, F., van Rosmalen, J., Koch, B., van der Rijt, C., Sillevs Smitt, P. A. E., & Jongen, J. (2018). Opioid responsiveness of nociceptive versus mixed pain in clinical cancer patients. *European Journal of Cancer*, 105, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.036>
- Bennett, M. I., Kaasa, S., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., & Treede, R. D. & IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic cancer-related pain. *Pain*, 160(1), 38–44. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001363>
- Bennett, M. I., Rayment, C., Hjermstad, M., Aass, N., Caraceni, A., & Kaasa, S. (2012). Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*, 153(2), 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.028>
- Brant, J. M. (2017). Holistic total care management in palliative care: Cultural and global considerations. *Palliative Medicine and Hospice Care – Open Journal, SE (1)*, S32-S38. <https://doi.org/10.17140/pmh-coj-se-1-108>
- Brant, J. M. (2018). Assessment and Management of Cancer Pain in Older Adults: Strategies for Success. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 5(3), 248–253. <https://doi.org/10.4103/apjon.apjon.11.18>
- Brooks R. (1996). EuroQol: the current state of play. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 37(1), 53–72. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(96\)00822-6](https://doi.org/10.1016/0168-8510(96)00822-6)
- Brozović, G., Lesar, N., Janev, D., Bošnjak, T., & Muhaxhiri, B. (2022). CANCER PAIN AND THERAPY. *Acta clinica Croatica*, 61(Suppl 2), 103–108. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s2.13>
- Bruera, E., MacMillan, K., Hanson, J., & MacDonald, R. N. (1989). The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain*, 37(2), 203–209. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90131-0](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90131-0)
- Caraceni, A., Cherny, N., Fainsinger, R., Kaasa, S., Poulain, P., Radbruch, L., & De Conno, F. (2002). Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: Recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 23(3), 239–255. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(01\)00409-2](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00409-2)
- Carlson, L. E., Waller, A., Groff, S. L., Giese-Davis, J., & Bultz, B. D. (2013). What goes up does not always come down: patterns of distress, physical and psychosocial morbidity in people with cancer over a one year period. *Psycho-oncology*, 22(1), 168–176. <https://doi.org/10.1002/pon.2068>
- Chan, S. W. Y., Harmer, C. J., Norbury, R., O’Sullivan, U., Goodwin, G. M., & Portella, M. J. (2016). Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression. *Journal of Affective Disorders*, 189, 199–202. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.021>
- Coull, J. A. M., Beggs, S., Boudreau, D., Boivin, D., Tsuda, M., Inoue, K., Gravel, C., Salter, M. W., & De Koninck, Y. (2005). BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*, 438(7070), 1017–1021. <https://doi.org/10.1038/nature04223>
- Cramarossa, G., Chow, E., Zhang, L. et al. Predictive factors for overall quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 21, 1709–1716 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1717-7>

- Cruccu, G., & Truini, A. (2017). A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain and Therapy*, 6(S1), 35–42. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0087-0>
- Davies, A. N., Dickman, A., Reid, C., Stevens, A. M., & Zeppetella, G. (2009). The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *European Journal of Pain*, 13(4), 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.06.014>
- Davies, A., Buchanan, A., Zeppetella, G., Porta-Sales, J., Likar, R., Weismayr, W., Slama, O., Korhonen, T., Filbet, M., Poulain, P., Mystakidou, K., Ardavanis, A., O'Brien, T., Wilkinson, P., Caraceni, A., Zucco, F., Zuurmond, W., Andersen, S., Damkier, A., Vejlgaard, T., ... Stenberg, M. (2013). Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46(5), 619–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.12.009>
- de la Cruz, M., Yennu, S., Liu, Di., Wu, J., Reddy, A., & Bruera, E. (2017). Increased Symptom Expression among Patients with Delirium Admitted to an Acute Palliative Care Unit. *Journal of Palliative Medicine*, 20(6), 638–641. <https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0315>
- Deng, D., Fu, L., Zhao, Y. X., Wu, X., Zhang, G., Liang, C., Xie, C. H., & Zhou, Y. F. (2012). The relationship between cancer pain and quality of life in patients newly admitted to Wuhan Hospice Center of China. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 29(1), 53–59. <https://doi.org/10.1177/1049909111418636>
- Dev, R., & Haider, A. (2020). Alcohol, Tobacco, and Substance Use and Association with Opioid Use Disorder in Patients with Non-malignant and Cancer Pain: a Review. *Current Anesthesiology Reports*, 10(4), 388–395. <https://doi.org/10.1007/s40140-020-00415-4>
- Dev, R., Kim, Y. J., Reddy, A., Hui, D., Tanco, K., Liu, D., Park, M., Williams, J., Carmack, C., & Bruera, E. (2019). Association between tobacco use, pain expression, and coping strategies among patients with advanced cancer. *Cancer*, 125(1), 153–160. <https://doi.org/10.1002/cncr.31783>
- Dyba, T., Randi, G., Bray, F., Martos, C., Giusti, F., Nicholson, N., Gavin, A., Flego, M., Neamtiu, L., Dimitrova, N., Negrão Carvalho, R., Ferlay, J., & Bettio, M. (2021). The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *European Journal of Cancer*, 157, 308–347. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>
- Economos, G., Lovell, N., Johnston, A., & Higginson, I. J. (2020). What is the evidence for mirtazapine in treating cancer-related symptomatology? A systematic review. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(4), 1597–1606. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05229-7>
- Euteneuer, F., Schwarz, M. J., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V., & Rief, W. (2011). Depression, cytokines and experimental pain: Evidence for sex-related association patterns. *Journal of Affective Disorders*, 131(1–3), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.017>
- Fainsinger, R. L., Fairchild, A., Nikolaichuk, C., Lawlor, P., Lowe, S., & Hanson, J. (2009). Is pain intensity a predictor of the complexity of cancer pain management?. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(4), 585–590. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.1660>
- Fasick, V., Spengler, R. N., Samankan, S., Nader, N. D., & Ignatowski, T. A. (2015). The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 53, 139–159. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.014>

- Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A. on behalf of the EORTC Quality of Life Group. (2001). The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, 30, 1–67. <http://www.eortc.be/qol/files/scmanualqlq-c30.pdf>
- Ferrari, M., Ripamonti, C. I., Hulbert-Williams, N. J., & Miccinesi, G. (2019). Relationships among unmet needs, depression, and anxiety in non-advanced cancer patients. *Tumori*, 105(2), 144–150. <https://doi.org/10.1177/0300891618765546>
- Fink, R. M., & Gallagher, E. (2019). Cancer Pain Assessment and Measurement. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(3), 229–234. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.003>
- Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *PAIN*, 157(8), 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
- Fitzgerald, P., Lo, C., Li, M., Gagliese, L., Zimmermann, C., & Rodin, G. (2015). The relationship between depression and physical symptom burden in advanced cancer. *BMJ Supportive and Palliative Care*, 5(4), 381–388. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2012-000380>
- Garratt, A., Schmidt, L., Mackintosh, A., & Fitzpatrick, R. (2002). Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ (Clinical research ed.)*, 324(7351), 1417. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7351.1417>
- Glantz, L. A., Gilmore, J. H., Overstreet, D. H., Salimi, K., Lieberman, J. A., & Jarskog, L. F. (2010). Pro-apoptotic Par-4 and dopamine D2 receptor in temporal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Schizophrenia Research*, 118(1–3), 292–299. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.027>
- Greco, M. T., Roberto, A., Corli, O., Deandrea, S., Bandieri, E., Cavuto, S., & Apolone, G. (2014). Quality of Cancer Pain Management: An Update of a Systematic Review of Undertreatment of Patients with Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(36), 4149–4154. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.0383>
- Grond, S., Zech, D., Diefenbach, C., Radbruch, L., & Lehmann, K. A. (1996). Assessment of cancer pain: A prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*, 64(1), 107–114. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00076-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00076-3)
- Guan, J., Tanaka, S., & Kawakami, K. (2016). Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Journal of Pain*, 32(8), 719–725. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000310>
- Hamilton M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- Herpfer, I., & Lieb, K. (2005). Substance P receptor antagonists in psychiatry: rationale for development and therapeutic potential. *CNS drugs*, 19(4), 275–293. <https://doi.org/10.2165/00023210-200519040-00001>
- Hershman, D. L., Lacchetti, C., Dworkin, R. H., Lavoie Smith, E. M., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Gavin, P., Lavino, A., Lustberg, M. B., Paice, J., Schneider, B., Smith, M. L., Smith, T., Terstriep, S., Wagner-Johnston, N., Bak, K., Loprinzi, C. L., & American Society of Clinical Oncology (2014). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*:

- Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(18), 1941–1967. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0914>
- Hoffman, K. E., McCarthy, E. P., Recklitis, C. J., & Ng, A. K. (2009). Psychological Distress in Long-term Survivors of Adult-Onset Cancer. *Archives of Internal Medicine*, 169(14), 1274–1281. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.179>
- Howard, A., & Brant, J. M. (2019). Pharmacologic Management of Cancer Pain. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(3), 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.004>
- Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2016). Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). *Molecular Medicine Reports*, 14(4), 2899–2903. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5585>
- Jacobsen, R., Møldrup, C., Christrup, L., & Sjøgren, P. (2009). Patient-related barriers to cancer pain management: a systematic exploratory review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 23(1), 190–208. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2008.00601.x>
- Jakubów, P., Kościuczuk, U., Kosel, J., Soroko, P., Kondracka, J., & Tatała, M. (2020). The role of pregabalin in neuropathic pain management in cancer patients. *Palliative Medicine in Practice*, 14(3), 175–182. <https://doi.org/10.5603/PMPI.2020.0020>
- Jiang, H., Chen, S., Li, C., Lu, N., Yue, Y., Yin, Y., Zhang, Y., Zhi, X., Zhang, D., & Yuan, Y. (2017). The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment. *Translational Psychiatry*, 7(4), e1079. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.43>
- Jongen, J. L. M., Huijsman, M. L., Jessurun, J., Ogenio, K., Schipper, D., Verkouteren, D. R. C., Moorman, P. W., van der Rijt, C. C. D., & Vissers, K. C. (2013). The Evidence for Pharmacologic Treatment of Neuropathic Cancer Pain: Beneficial and adverse effects. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46(4), 581–590.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.10.230>
- Kane, C. M., Mulvey, M. R., Wright, S., Craigs, C., Wright, J. M., & Bennett, M. I. (2018). Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliative Medicine*, 32(1), 276–286. <https://doi.org/10.1177/0269216317711826>
- Kang, H. J., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C. A., Licznerski, P., Lepack, A., Majik, M. S., Jeong, L. S., Banasr, M., Son, H., & Duman, R. S. (2012). Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nature Medicine*, 18(9), 1413–1417. <https://doi.org/10.1038/nm.2886>
- Kerba, M., Wu, J. S., Duan, Q., Hagen, N. A., & Bennett, M. I. (2010). Neuropathic Pain Features in Patients With Bone Metastases Referred for Palliative Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(33), 4892–4897. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.6559>
- Kim, H. J., & Jung, S. O. (2020). Comparative evaluations of single-item pain-intensity measures in cancer patients: Numeric rating scale vs. verbal rating scale. *Journal of Clinical Nursing*, 29(15-16), 2945–2952. <https://doi.org/10.1111/jocn.15341>
- Kolator, M., Kolator, P., & Zatonski, T. (2018). Assessment of quality of life in patients with laryngeal cancer: A review of articles. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 27(5), 711–715. <https://doi.org/10.17219/acem/69693>
- Kwok, W., & Bhuvanakrishna, T. (2014). The relationship between ethnicity and the pain experience of cancer patients: a systematic review. *Indian Journal of Palliative Care*, 20(3), 194–200. <https://doi.org/10.4103/0973-1075.138391>

- Kwon, J. H. (2014). Overcoming Barriers in Cancer Pain Management. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(16), 1727–1733. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4827>
- Kwon, J. H., Oh, S. Y., Chisholm, G., Lee, J. A., Lee, J. J., Park, K. W., Nam, S. H., Song, H. H., Lee, K., Zang, D. Y., Kim, H. Y., Choi, D. R., Kim, H. J., Kim, J. H., Jung, J. Y., Jang, G., Kim, H. S., Won, J. Y., & Bruera, E. (2013). Predictors of high score patient-reported barriers to controlling cancer pain: a preliminary report. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(4), 1175–1183. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1646-x>
- Laird, B. J. A., Boyd, A. C., Colvin, L. A., & Fallon, M. T. (2009). Are cancer pain and depression interdependent? A systematic review. *Psycho-Oncology*, 18(5), 459–464. <https://doi.org/10.1002/pon.1431>
- Lee, Y. P., Wu, C. H., Chiu, T. Y., Chen, C. Y., Morita, T., Hung, S. H., Huang, S. B., Kuo, C. S., & Tsai, J. S. (2015). The relationship between pain management and psychospiritual distress in patients with advanced cancer following admission to a palliative care unit. *BMC Palliative Care*, 14, 69. <https://doi.org/10.1186/s12904-015-0067-2>
- Lefebvre, T., Tack, L., Lycke, M., Duprez, F., Goethals, L., Rottey, S., Cool, L., Van Eygen, K., Stubbs, B., Schofield, P., Pottel, H., Boterberg, T., & Debruyne, P. (2021). Effectiveness of Adjunctive Analgesics in Head and Neck Cancer Patients Receiving Curative (Chemo-) Radiotherapy: A Systematic Review. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 22(1), 152–164. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa044>
- Leppert, W., Zajackowska, R., Wordliczek, J., Dobrogowski, J., Woron, J., & Krzakowski, M. (2016). Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 67(6), 787–799.
- Li, M., Boquiren, V., Lo, C., & Rodin, G. (2011). Depression and anxiety in supportive oncology. In *Supportive Oncology: (Expert Consult - Online and Print)* (pp. 528–540). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1015-1.00052-7>
- Liang, S. Y., Ding, S. A., Wu, W. W., Liu, C. Y., & Lin, C. C. (2015). Opioid-taking self-efficacy affects the quality of life of Taiwanese patients with cancer pain. *Supportive Care in Cancer*, 23(7), 2113–2120. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2575-7>
- Lloyd-Williams, M., Shiels, C., Taylor, F., & Dennis, M. (2009). Depression - An independent predictor of early death in patients with advanced cancer. *Journal of Affective Disorders*, 113(1–2), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.002>
- Lo, C., Zimmermann, C., Rydall, A., Walsh, A., Jones, J. M., Moore, M. J., Shepherd, F. A., Gagliese, L., & Rodin, G. (2010). Longitudinal Study of Depressive Symptoms in Patients With Metastatic Gastrointestinal and Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(18), 3084–3089. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9712>
- Logan, H. L., Fillingim, R. B., Bartoshuk, L. M., Sandow, P., Tomar, S. L., Werning, J. W., & Mendenhall, W. M. (2010). Smoking Status and Pain Level Among Head and Neck Cancer Patients. *The Journal of Pain*, 11(6), 528–534. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.006>
- Lorena, B., Alba-Delgado, C., Bravo, L., Antonio, J., & Berrocoso, E. (2012). Antidepressant Drugs and Pain. In: *Effects of Antidepressants:(143-162)*. InTech. <https://doi.org/10.5772/48022>
- Marie, N., Lockett, T., Davidson, P. M., Lovell, M., & Lal, S. (2013). Optimal patient education for cancer pain: a systematic review and theory-based meta-analysis. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* , 21(12), 3529–3537. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1995-0>

- Martikainen, I. K., Nuechterlein, E. B., Peciña, M., Love, T. M., Cummiford, C. M., Green, C. R., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2015). Chronic Back Pain is Associated with Alterations in Dopamine Neurotransmission in the Ventral Striatum. *Journal of Neuroscience: Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(27), 9957–9965. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4605-14.2015>
- Medioni, J., Pickering, G., Delorme, C., Lansaman, T., Lanteri-Minet, M., Legras, A., Navez, M., Prudhomme, M., Serrie, A., Viel, É., & Perrot, S. (2019). Prise en charge médicamenteuse des douleurs neuropathiques périphériques liées au cancer: une revue systématique de la littérature [Drug management of cancer-related peripheral neuropathic pain: A systematic review of the literature]. *Bulletin du cancer*, 106(9), 784–795. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.04.009>
- Mercadante, S. (2019). The Patient with Difficult Cancer Pain. *Cancers*, 11(4), 565. <https://doi.org/10.3390/cancers11040565>
- Mercadante, S., Adile, C., Ferrera, P., & Casuccio, A. (2017). The effects of alcoholism and smoking on advanced cancer patients admitted to an acute supportive/palliative care unit. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 25(7), 2147–2153. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3620-0>
- Mercadante, S., Marchetti, P., Cuomo, A., Caraceni, A., Mediati, R. D., Vellucci, R., Mammucari, M., Natoli, S., Lazzari, M., Dauri, M., Adile, C., Airoidi, M., Azzarello, G., Bandera, M., Blasi, L., Carteni, G., Chiurazzi, B., Costanzo, B. V. P., Degiovanni, D., Fusco, F., ... IOPS-MS Study Group (2018). Factors Influencing the Clinical Presentation of Breakthrough Pain in Cancer Patients. *Cancers*, 10(6), 175. <https://doi.org/10.3390/cancers10060175>
- Mihailescu-Marin, M. M., Mosoiu, D. V., Burtea, V., Sechel, G., Rogozea, L. M., & Ciurescu, D. (2020). Common Pathways for Pain and Depression-Implications for Practice. *American Journal of Therapeutics*, 27(5), e468–e476. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001235>**
- Mihailescu-Marin, M. M., Mosoiu, V. D., Mosoiu, C. & Dima, L. (2021). Prevalenta durerii greu tratabile in ingrijirea paliativa. *Jurnalul Medical Brasovean*, 2, 23-29, <https://doi.org/10.31926/jmb.2021.2.6>**
- Minello, C., George, B., Allano, G., Maindet, C., Burnod, A., & Lemaire, A. (2019). Assessing cancer pain—the first step toward improving patients’ quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 27(8), 3095–3104. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04825-x>
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*, 12(2), 160–174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70002-X)
- Mosoiu, D. & Grup de lucru elaborare protocoale terapeutice (2013). *Protocoale clinice pentru îngrijiri paliative*. (2nd ed. rev). Haco International. ISBN: 978-973-7706-28-7
- Mystakidou, K., Parpa, E., Katsouda, E., Galanos, A., & Vlahos, L. (2004). Influence of pain and quality of life on desire for hastened death in patients with advanced cancer. *International Journal of Palliative Nursing*, 10(10), 476–483. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2004.10.10.16211>
- National Cancer Institute (NCI). (2021). Age and cancer risk. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2018). *Adult Cancer Pain Guidelines (Version 1.2018)*. <https://www.coursehero.com/file/110113219/Adult-Cancer-Pain-NCCNpdf/>

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2019). *Adult Cancer Pain Guidelines (Version 3.2019)*. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2012). *Palliative care for adults: strong opioids for pain relief*. (2016). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg140>
- Nozaki, C., Vergnano, A. M., Filliol, D., Ouagazzal, A. M., Le Goff, A., Carvalho, S., Reiss, D., Gaveriaux-Ruff, C., Neyton, J., Paoletti, P., & Kieffer, B. L. (2011). Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit. *Nature Neuroscience*, 14(8), 1017–1022. <https://doi.org/10.1038/nn.2844>
- Oh, S. Y., Shin, S. W., Koh, S. J., Bae, S. B., Chang, H., Kim, J. H., Kim, H. J., Hong, Y. S., Park, K. U., Park, J., Lee, K. H., Lee, N. R., Lee, J. L., Jang, J. S., Hong, D. S., Lee, S. S., Baek, S. K., Choi, D. R., Chung, J., Oh, S.C., ... Kim, H. J. (2017). Multicenter, cross-sectional observational study of the impact of neuropathic pain on quality of life in cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 25(12), 3759–3767. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3806-5>
- Oldenmenger, W. H., Sillevs Smitt, P. A E., van Dooren, S., Stoter, G., & van der Rijt, C. C. D. (2009). A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 45(8), 1370–1380. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.01.007>
- Ovayolu, N., Ovayolu, Ö., Serçe, S., Tuna, D., Pirbudak Çöçelli, L., & Sevinç, A. (2013). Pain and quality of life in Turkish cancer patients. *Nursing & Health Sciences*, 15(4), 437–443. <https://doi.org/10.1111/nhs.12047>
- Parsons, H. A., Delgado-Guay, M. O., El Osta, B., Chacko, R., Poulter, V., Palme, J. L., & Bruera, E. (2008). Alcoholism Screening in Patients with Advanced Cancer: Impact on Symptom Burden and Opioid Use. *Journal of Palliative Medicine*, 11(7), 964–968. <https://doi.org/10.1089/jpm.2008.0037>
- Poleshuck, E. L., Talbot, N. L., Moynihan, J. A., Chapman, B. P., & Heffner, K. L. (2013). Depressive Symptoms, Pain, Chronic Medical Morbidity, and Interleukin-6 among Primary Care Patients. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 14(5), 686–691. <https://doi.org/10.1111/pme.12089>
- Potter, J., & Higginson, I. J. (2004). Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 43(3), 247–257. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2003.08.030>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Rayment, C., Hjermstad, M. J., Aass, N., Kaasa, S., Caraceni, A., Strasser, F., Heitzer, E., Fainsinger, R., Bennett, M. I., & European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) (2013). Neuropathic cancer pain: Prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliative Medicine*, 27(8), 714–721. <https://doi.org/10.1177/0269216312464408>
- Reynolds, J. L., Ignatowski, T. A., Sud, R., & Spengler, R. N. (2004). Brain-derived tumor necrosis factor- α and its involvement in noradrenergic neuron functioning involved in the mechanism of action of an antidepressant. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 310(3), 1216–1225. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.067835>

- Riba, M. B., Donovan, K. A., Andersen, B., Braun, I., Breitbart, W. S., Brewer, B. W., Buchmann, L. O., Clark, M. M., Collins, M., Corbett, C., Fleishman, S., Garcia, S., Greenberg, D. B., Handzo, R., Hoofring, L., Huang, C. H., Lally, R., Martin, S., McGuffey, L., Mitchell, W., ... Darlow, S. D. (2019). Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 17(10), 1229–1249. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0048>
- Ripamonti, C. I., Bandieri, E., Roila, F., & ESMO Guidelines Working Group (2011). Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 22 (Suppl 6), vi69–vi77. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr390>
- Roberto, A., Deandrea, S., Greco, M. T., Corli, O., Negri, E., Pizzuto, M., & Ruggeri, F. (2016). Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates from a Systematic Review of Published Literature and Results from a Survey Conducted in 50 Italian Palliative Care Centers. *Journal of Pain and Symptom Management*, 51(6), 1091-1102.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.336>
- Sagheddu, C., Aroni, S., De Felice, M., Lecca, S., Luchicchi, A., Melis, M., Muntoni, A. L., Romano, R., Palazzo, E., Guida, F., Maione, S., & Pistis, M. (2015). Enhanced serotonin and mesolimbic dopamine transmissions in a rat model of neuropathic pain. *Neuropharmacology*, 97, 383–393. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.06.003>
- Salvo, N., Zeng, L., Zhang, L., Leung, M., Khan, L., Presutti, R., Nguyen, J., Holden, L., Culleton, S., & Chow, E. (2012). Frequency of Reporting and Predictive Factors for Anxiety and Depression in Patients with Advanced Cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 24(2), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.05.003>
- Sanjida, S., Janda, M., Kissane, D., Shaw, J., Pearson, S. A., DiSipio, T., & Couper, J. (2016). A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients. *Psycho-Oncology*, 25(9), 1002–1016. <https://doi.org/10.1002/pon.4048>
- Santre, M., Rathod, J., & Maidapwad, S. (2014). Prevalence of Emotional Distress in Cancer Patients. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 13(6), 09–14. <https://doi.org/10.9790/0853-13650914>
- Schug, S. A., Zech, D., & Dörr, U. (1990). Cancer Pain Management According to WHO Analgesic Guidelines. *Journal of Pain and Symptom Management*, 5(1), 27–32. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(05\)80006-5](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(05)80006-5)
- Schwabish, S. D. (2011). Cognitive adaptation theory as a means to PTSD reduction among cancer pain patients. *Journal of Psychosocial Oncology*, 29(2), 141–156. <https://doi.org/10.1080/07347332.2010.548440>
- Sheng, J., Liu, S., Wang, Y., Cui, R., & Zhang, X. (2017). The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity*, 2017, 9724371. <https://doi.org/10.1155/2017/9724371>
- Snijders, R. A. H., Brom, L., Theunissen, M., & van den Beuken-van Everdingen, M. H. J. (2023). Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 15(3), 591. <https://doi.org/10.3390/cancers15030591>
- Solano, J. P., Gomes, B., & Higginson, I. J. (2006). A Comparison of Symptom Prevalence in Far Advanced Cancer, AIDS, Heart Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Renal Disease. *Journal of Pain and Symptom Management*, 31(1), 58–69. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007>
- Syrjala, K. L., Jensen, M. P., Mendoza, M. E., Yi, J. C., Fisher, H. M., & Keefe, F. J. (2014). Psychological and Behavioral Approaches to Cancer Pain Management. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of*

- the American Society of Clinical Oncology*, 32(16), 1703–1711.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4825>
- Triozzi, P. L., Goldstein, D., & Laszlo, J. (1988). Contributions of benzodiazepines to cancer therapy. *Cancer Investigation*, 6(1), 103–111. <https://doi.org/10.3109/07357908809077033>
- Uher, T., & Bob, P. (2013). Neuropathic Pain, Depressive Symptoms, and C-Reactive Protein in Sciatica Patients. *International Journal of Neuroscience*, 123(3), 204–208. <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.746335>
- Unger, J. M., Cook, E., Tai, E., & Bleyer, A. (2016). The Role of Clinical Trial Participation in Cancer Research: Barriers, Evidence, and Strategies. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 35, 185–198. https://doi.org/10.1200/EDBK_156686
- van den Beuken-van Everdingen, M. H. J., de Graeff, A., Jongen, J. L. M., Dijkstra, D., Mostovaya, I., & Vissers, K. C. (2017). Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. *Pain Practice*, 17(3), 409–419. <https://doi.org/10.1111/papr.12459>
- van den Beuken-van Everdingen, M. H. J., de Rijke, J. M., Kessels, A. G., Schouten, H. C., van Kleef, M., & Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for medical Oncology*, 18(9), 1437–1449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056>
- van Den Beuken-Van Everdingen, M. H. J., Hochstenbach, L. M. J., Joosten, E. A. J., Tjan-Heijnen, V. C. G., & Janssen, D. J. A. (2016). Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 51(6), 1070-1090.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>
- Vehling, S., Lehmann, C., Oechsle, K., Bokemeyer, C., Krüll, A., Koch, U., & Mehnert, A. (2011). Global meaning and meaning-related life attitudes: Exploring their role in predicting depression, anxiety, and demoralization in cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 19(4), 513–520. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0845-6>
- Velikova, G., Booth, L., Smith, A. B., Brown, P. M., Lynch, P., Brown, J. M., & Selby, P. J. (2004). Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(4), 714–724. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.078>
- Vrasti R. (2019). Măsurarea sănătății mintale: un compendiu de scale și interviuri utilizate în evaluare tulburărilor psihopatologice. In *Paper Knowledge. Toward a Media History of Documents*.
- World Health Organization (WHO). (1990). *Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee*. https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-8-712_4
- Wyatt, G., Sikorskii, A., Tamkus, D., & You, M. (2013). Quality of life among advanced breast cancer patients with and without distant metastasis. *European Journal of Cancer Care*, 22(2), 272–280. <https://doi.org/10.1111/ecc.12028>
- Yanaizumi, R., Nagamine, Y., Harada, S., Kojima, K., Tazawa, T., & Goto, T. (2021). Prevalence of neuropathic pain in terminally ill patients with cancer admitted to a general ward: a prospective observational study. *Journal of International Medical Research*, 49(1), 1–10. <https://doi.org/10.1177/0300060520987726>
- Yildirim, Y. K., Uyar, M., & Fadilloğlu, Ç. (2005). Kanser ağrısı ve yaşam kalitesine etkisi. *Agri*, 17(4), 17–22.

- Yun, Y. H., Heo, D. S., Lee, I. G., Jeong, H. S., Kim, H. J., Kim, S. Y., Kim, Y. H., Ro, Y. J., Yoon, S. S., Lee, K. H., & Huh, B. Y. (2003). Multicenter study of pain and its management in patients with advanced cancer in Korea. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25(5), 430–437. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(03\)00103-9](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(03)00103-9)
- Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., & Wordliczek, J. (2019). Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 65–75. <https://doi.org/10.3390/ijms20236047>
- Zigmond, A. S., & Snalth, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6880820>
- Zoëga, S., Fridriksdottir, N., Sigurdardottir, V., & Gunnarsdottir, S. (2013). Pain and other symptoms and their relationship to quality of life in cancer patients on opioids. *Quality of Life Research*, 22(6), 1273–1280. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0264-x>
- Zweers, D., De Graaf, E., De Graeff, A., Stellato, R. K., Witteveen, P. O., & Teunissen, S. C. C. M. (2018). The predictive value of symptoms for anxiety in hospice in patients with advanced cancer. *Palliative and Supportive Care*, 16(5), 602–607. <https://doi.org/10.1017/S1478951517000785>