ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

БОЛКА СЛЕД ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА: 2-ГОДИШНО ПРОУЧВАНЕ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ

Д. Цонева[1] и Св. Маслянков[2]

[1]КАИЛ, УМБАЛ "Александровска", МУ – София
[2]Клиника по хирургия, УМБАЛ "Александровска", МУ – София

PAIN AFTER BREAST CANCER SURGERY: 2-YEARS STUDY OF PREVALENCE AND RISK FACTORS

D. Tzoneva[1] and S. Maslyankov[2]

[1]Clinic of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital "Aleksandrovska", Medical University – Sofia
[2]Clinic of Surgery, University Hospital "Aleksandrovska", Medical University – Sofia

Резюме:

По данни на Националния раков регистър ракът на млечната жлеза е на първо място по честота при жените в България. Персистиращата болка след оперативно лечение на рак на млечната жлеза е един от най-тежките и неприятни симптоми и представлява значим клиничен проблем. Тя може да се дължи както на характеристики на пациента, така и на хирургичната техника и адювантното лечение. **Цел**: Да определим разпространението и рисковите фактори, свързани с персистираща болка след операция по повод рак на млечната жлеза. **Методи**: Проучването включва 59 жени на възраст от 33 до 85 год., оперирани по повод рак на млечната жлеза в Клиника по хирургия на УМБАЛ „Александровска" – София, за периода 2013-2014 г. и получавали впоследствие адювантна терапия. Всички пациентки попълват стандартизиран въпросник за определяне на интензивността и характеристиките на болката преди операцията, на 2-рия и 7-ия постоперативен ден и почти две трети от пациентките – на 6-ия месец след операцията. Медицински данни са събрани от медицинската документация и статистически са анализирани заедно с отговорите във въпросника с програма за статистически анализ SPSS. **Резултати**: Общо 23 (39%) от пациентките съобщават болка, от които 2 (9%) имат силна болка (VAS ≥ 7), 10 (43%) – умерена болка (VAS = 5-6), а 11 (48%) – слаба болка (VAS = 1 4). Факторите, свързани с хронична болка, са: по-млада възраст (33-41 год.; P < 0.001), лъчетерапия (P < 0.05), болка с локализация, несвързана с рака на млечната жлеза (P < 0.001), по-високи нива на тревожност и нарушения на съня предоперативно (P < 0.001). **Заключение**: Установяването на рисковите фактори за персистираща болка след операция по повод рак на млечната жлеза спомага да се определят пациентките с най-висок риск и съответно прицелната популация за прилагане на превантивни мерки.

Ключови думи: рак на млечната жлеза, операция за рак на млечната жлеза, персистираща постоперативна болка, рискови фактори

Адрес за кореспонденция: *Д-р Дочка Цонева, дм, Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Александровска", ул. „Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София, тел. 02 9230 602, e-mail: dochka_tobova@abv.bg*

Summary:

According to the Bulgarian National Cancer Registry breast cancer is the first most common cause of cancer in women. The persistent pain after breast

cancer surgery is severe and unpleasant symptom, and represents a significant clinical problem. It may be related to some patients' characteristics, surgical techniques, and adjuvant treatment. **Aim**: To determine the prevalence and risk factors associated with persistent pain after breast cancer surgery. **Methods**: In this study were enrolled 59 women aged 33-85 years old, who underwent breast cancer surgery in the Clinic of Surgery at the University Hospital Alexandrovska – Sofia in the period 2013-2014 and received subsequent adjuvant therapy. All patients completed standardized questionnaire to characterise the pain on the day before surgery, on day 2, day 7, and more than two third of patients at the 6 months after the surgery. Clinical data were collected from medical records and were statistically analysed together with the questionnaire findings via SPSS package. **Results**: A total of 23 (39%) patients reported pain. Two (9%) of them had severe pain (VAS ≥ 7), 10 (43%) had moderate pain (VAS = 5-6), and 11 (48%) had mild pain (VAS = 1-4). Factors associated with chronic pain were: younger patients (33-41 years; $P < 0.001$), adjuvant radiotherapy ($P < 0.05$), pain not related to localization of breast cancer ($P < 0.001$), and higher preoperative levels of anxiety and sleep disturbances ($P < 0.001$). **Conclusion**: Determination of the risk factors associated to persistent pain after breast cancer surgery helps to identify the highest risk patients. This group specify the target population that could take advantage of preventive interventions.

Key words: breast cancer, breast cancer surgery, persistent postoperative pain, risk factors

Address for correspondence: *Doshka Tzoneva, M. D., Clinic of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital "Aleksandrovska", 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 602, e-mail: dochka_tobova@abv.bg*

По данни на Националния раков регистър ракът на млечната жлеза (МЖ) е на първо място по честота при жените в България и представлява 26,4% от всички злокачествени заболявания при тях. През 2012 г. в България са регистрирани 3923 нови случая на рак на МЖ, а са починали 1364 жени. Средногодишното увеличение на заболяемостта от рак на МЖ е 1,8% и нараства с напредване на възрастта след 35 год., достигайки своя пик при 65-69-годишните. Заболяемостта от рак на МЖ в България е по-ниска от средната за Европа [1].

Болката е един от най-тежките и неприятни симптоми при пациентите с карцином и може сериозно да повлияе върху всички аспекти на качеството на живот [20, 31], включително и да е причина за инвалидност [8, 13]. Macrae определя хроничната постоперативна болка като болка, която се развива след операцията и персистира най малко в течение на 2 месеца [18]. Хронифицирането на постоперативната болка е сложен и слабо изучен еволюционен процес [13]. Точният механизъм на развитие на персистиращата болка след мастектомия все още е неясен, макар вероятно да е многофакторен [32]. Болката може да е невропатна по естество в резултат на заболяване на соматосензорната нервна система или увреждане на нервни структури по време на операцията, дължащо се на лезия на нерви в аксилата и/или гръдната стена [10, 30]. Болката често е локализирана в аксилата, рамото, мишницата или гръдната стена и в областта на оперативната рана. Често се описва като типична невропатна болка, състояща се от пареща/изгаряща болка, стрелкаща болка, болка, предизвикана от натиск, и дълбока тъпа болка. Подобно на други състояния на невропатна болка, лечението на персистиращата болка след операция по повод рак на МЖ често е трудно. Ранното разпознаване на това състояние ще съдейства за ранно и успешно лечение на болката и предотвратяване на нейното хронифициране.

Проучванията относно разпространението и рисковите фактори за възникване на персистираща болка след операция по повод рак на МЖ са хетерогенни, което затруднява сравнението и обобщението на данните. Разпространението на хроничната постоперативна болка при пациентки с рак на МЖ варира от 10 до 50% в зависимост от дизайна на проучването и вида на хирургичната интервенция [12, 14], макар някои автори да съобщават честота, по-висока от 50% [3, 8, 23]. Разпространението на болката нарас-

тва с прогресиране на заболяването и увеличаване на популацията на оцелелите пациенти в напреднала възраст, които може да имат съпътстващи заболявания, съпровождащи се с болка, като артрит, остеопороза.

Персистиращата болка след оперативно лечение по повод рак на МЖ може да се дължи както на характеристики на пациента, така и на хирургичната техника и адювантното лечение (радио-, химио- и хормонотерапия). В литературата са описани редица рискови фактори, като по-млада възраст, предоперативна болка в областта на МЖ, интензивност на острата постоперативна болка, болка с локализация, несвързана с рака на МЖ, обезитет, вид на операцията и адювантната терапия [7, 10, 16, 23]. Тревожността, депресията и други психологични фактори са известни рискови фактори за пролонгирана болка [9].

През 1986 г. в клиничната практика са въведени ясни указания на Световната здравна организация (СЗО) за лечение на болката [33, 35], но макар тези препоръки да са общоприети в целия свят, болката, свързана с онкологично заболяване, продължава да бъде значим клиничен проблем.

Целта на настоящото проучване е да определим разпространението и рисковите фактори, свързани с персистираща болка след операция по повод рак на МЖ.

Материал и методи

В това проспективно проучване са включени 59 жени на възраст от 33 до 85 год. с хистологично доказан рак на МЖ, оперирани в Клиника по хирургия на УМБАЛ Александровска – София, за периода 2013-2014 г. и получавали последващо адювантно лечение. Всички пациентки са оперирани от един хирургичен екип, който извършва в условията на обща анестезия или модифицирана радикална мастектомия (МРМ), или органосъхраняваща операция с биопсия на сентинелен лимфен възел или аксиларна лимфна дисекция. Всички пациентки са с функционален статус по скалата ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1. Пациентките са включени в проучването след получаване на писмено информирано съгласие за участие.

Демографските данни (възраст, ИТМ, образование, семейно положение, трудова заетост, финансово състояние, тютюнопушене) и данни за заболяването (хистологичен вариант, стадий по TNM), както и видът на проведеното лечение (вид операция, адювантно лечение) са събрани от медицинската документация. Всички пациентки попълват стандартизиран въпросник за определяне на интензивността и характеристиките на болката преди операцията, на 2-рия и 7-ия постоперативен ден. Почти две трети от пациентките (n = 37, 62,7%) са проследени на 6-ия месец след операцията. За степенуване на силата на болката по визуалната аналогова скала (VAS) е използвана категоризацията на Serlin и съавтори: няма болка (0), слаба (1-4), умерена (5-6) или силна (≥ 7) [26]. Тревожността е оценявана с помощта на въпросниците Spielberger State-Trait Anxiety Inventories (STAI-S и STAI-T) и резултати ≥ 34 и ≥ 39 сочат за високи нива на тревожност съответно по STAI-S и STAI-T [28]. За оценка на съпътстващите заболявания е използван въпросникът SCQ (Self-Administered Comorbidity Questionnaire) [24]. Клиничните данни и данните от въпросниците статистически са анализирани с помощта на програма за статистически анализ SPSS.

Резултати

Средната възраст на проучваните 59 жени е 53,1 год. (SD ± 5,3; диапазон от 33 до 85 год.) и ИТМ 24,1 (SD ± 8,6; диапазон 18-41). Най-често наблюдаваните съпътстващи заболявания са сърдечно-съдовите, белодробните и захарният диабет. Повечето пациентки са с риск по ASA I-II. Разпределение по стадий на заболяването: I стадий – 12 (20,3%), II стадий – 26 (44,1%), III стадий – 18 (30,5%), IV стадий – 3 (5,1%). При 71,2% (n = 42) от пациентките е извършена органосъхраняваща операция, а при 28,8% (n = 17) – МРМ. Повечето от пациентките получават адювантно лечение – лъчелечение (n = 51, 86,4%), химиотерапия (n = 32, 54,2%) и хормонотерапия (n = 42, 71,2%). Неоадювантна химиотерапия са получили 6 пациентки (10.2%) (табл. 1).

В табл. 2 са представени разликите в демографските характеристики и характеристиките на заболяването и лечението при пациентките с рак на МЖ според наличието/липсата на болка. Общо 23 (38.9%) от пациентките съобщават за персистираща постоперативна болка на мястото на операцията, от които 2 (8.7%) имат силна болка, 10 (43.5%) – умерена болка, а 11 (47.8%) – слаба болка. Интензивността на персистиращата постоперативна болка, оценена като ре-

зултат по VAS, е 2.6 ± 0.8, 4.6 ± 1.3 и 6.8 ± 1.8, съответно в групата със слаба, умерена и силна болка. За остра постоперативна болка с резултат по VAS ≥ 5 точки съобщават 22.0% (n = 13) от пациентките. От пациентките с персистираща болка, за болка преди операцията съобщават 2 (18.2%) в групата със слаба болка, като за периода на проучването болката при тях остава на същото ниво. В групата с умерена болка 3 (30.0%) от пациентките съобщават за слаба предоперативна болка, като за периода на проучването болката при тях нараства и към 6-ия месец намалява. В групата със силна болка една (50.0%) пациентка съобщава за умерено силна болка предоперативно, която персистира към 6-ия месец. Всички пациентки в групата с умерена болка имат в 6-месечния период на проследяване лъчетерапия в сравнение с пациентките от останалите групи.

Средните нива на тревожност са 38.4 и 40.1 съответно за STAI-S и STAI-T. Пациентките в групите с умерена и силна болка имат по-високи резултати по скалите за тревожност, както и почесто имат нарушения на съня в сравнение с пациентките без болка и със слаба болка.

Пациентките с болка във всичките три групи са значително по-млади в сравнение с пациентките без болка. По-голям дял от пациентките във всички групи с болка имат придружаващи хронични заболявания в сравнение с пациентите в групата без болка. Пациентките в групите с умерена и силна болка имат по-ниско ниво на образование и по-ниски доходи. Не са установени съществени разлики в трите групи с персистираща болка относно семейно положение и трудова заетост.

Според анализираните данни факторите, свързани с хронична болка, са: по-млада възраст (33-41 год.; P < 0.001), лъчетерапия (P < 0.05), болка с локализация, несвързана с рака на МЖ (P < 0.001), по-високи нива на тревожност и нарушения на съня предоперативно (P < 0.001).

Таблица 1. Демографски характеристики и характеристики на заболяването и проведеното лечение при пациентките с рак на МЖ*

Брой, n	59
Възраст, год. (диапазон, год.)	53,1 ± 5,3 (33-85)
Телесно тегло, kg	78,3 ± 6,8
Ръст, cm	161,8 ± 1,2
ИТМ (диапазон)	24,1 ± 8,6 (18-41)
ECOG – функционален статус, 0/1	41/18
ASA, I/II/III, n	10/34/15
Образование, висше/средно/основно	25/28/6
Съпътстващи заболявания, n**	
АХ	19
ИБС	13
ЗД	9
ХОББ	7
Артрит	1
Други	10
Диагноза, n (%)	
Малигнени заболявания на МЖ	59 (100)
Дуктален рак на МЖ	44 (74.6)
Лобуларен рак на МЖ	14 (23.7)
Анапластичен рак на МЖ	1 (1.7)
Стадий на заболяването, n (%)	
I стадий	12 (20,3)
II стадий	26 (44,1)
III стадий	18 (30,5)
IV стадий	3 (5,1)
Операция, n (%)	
Органосъхраняваща	42 (71.2)
МРМ	17 (28.8)
Биопсия на сентинелен лимфен възел	6 (10.2)
Аксиларна лимфна дисекция	59 (100)
Адювантно лечение, n (%)	
Лъчелечение	51 (86.4)
Химиотерапия	32 (54.2)
Неоадювантна химиотерапия	6 (10.2)
Хормонотерапия	42 (71.2)

Съкращения: АХ – артериална хипертония; ЗД – захарен диабет; ИБС – исхемична болест на сърцето; ИТМ – индекс на телесна маса; МЖ – млечна жлеза; МРМ – модифицирана радикална мастектомия; ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест; ASA – American Society of Anesthesiologists; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

*Количествените променливи са представени като средни ± SD
**Девет от пациентките имат повече от едно съпътстващо заболяване

ОБСЪЖДАНЕ

През последните години в научната литература се отделя все повече внимание на разпространението на персистиращата постоперативна болка при пациентите с карцином, както и на рисковите фактори за нейното развитие [3, 12]. Доказано е, че реакцията на организма към постоперативната болка е вредна за хомеостазата и възстановяването на пациента. Мултимодалният подход за контрол на острата постоперативна болка включва редица терапевтични мерки, с които се цели по-бързо възстановяване на пациентите, намаляване на необходимостта от аналгетици, по-ранна мобилизация и скъсяване на болничния престой [11].

Таблица 2. Разлики в демографските характеристики и характеристиките на заболяването и лечението при пациентките с рак на МЖ според наличието/липсата на болка

Характеристика	Няма болка (VAS = 0) n = 36 (61.0%)	Слаба болка (VAS = 1-4) n = 11 (18.6%)	Умерена болка (VAS = 5-6) n = 10 (17.0%)	Силна болка (VAS ≥ 7) n = 2 (3.4%)	P-значение
Възраст (години)*	56.4 ± 12.0	50.8 ± 9.2	48.6 ± 11.3	57.5 ± 3.5	< 0.001
Образование висше/средно/ основно, n	15/21/0	5/6/0	4/5/1	0/2/0	0.06
Семеен статус семейна, % (n)	80.6 (29)	81.8 (9)	70 (7)	50 (1)	0.08
Доходи, % (n)					
до 1000 лв./месец	11.1 (4)	18.2 (2)	40.0 (4)	50.0 (1)	
1000-2000 лв./месец	47.2 (17)	54.5 (6)	50.5 (5)	50.0 (1)	
над 2000 лв./месец	41.7 (15)	27.3 (3)	10.0 (1)	–	
ИТМ	25.0 ± 7.1	24.9 ± 4.8	26.2 ± 5.1	25.9 ± 2.4	0.09
Съпътстващи заболявания, % (n)	38.9 (14)	45.5 (5)	60.0 (6)	100.0 (2)	< 0.05
Лъчетерапия, % (n)	80.6 (29)	54.5 (6)	100.0 (10)	50.0 (1)	< 0.05
Тревожност					
STAI-T	33.5 ± 6.8	35.2 ± 8.3	37.9 ± 7.5	39.1 ± 3.6	< 0.001
STAI-S	37.3 ± 12.7	38.6 ± 10.9	40.6 ± 13.2	41.3 ± 3.2	< 0.001
Нарушения на съня Да, % (n)	8.3 (3)	18.2 (2)	50.0 (5)	100.0 (2)	< 0.001
Болка, несвързана с рака на МЖ, преди операцията, % (n)	13.9 (5)	36.4 (4)	40.0 (4)	50.0 (1)	< 0.001

Съкращения: ИТМ – индекс на телесна маса; МЖ – млечна жлеза; МРМ – модифицирана радикална мастектомия

*Количествените променливи са представени като средни ± SD

Настоящото проучване определя популацията пациентки с персистираща болка след операция по повод рак на МЖ, както и установява рисковите фактори за нейното развитие въз основа на различни демографски и периоперативни характеристики. Ракът на МЖ е най-честата форма на рак сред жените [1, 2]. Приблизително 40% от пациентките с операция на МЖ по повод рак имат значима остра постоперативна болка с резултат по VAS над 5 точки, което отразява неадекватност на общоприетото обезболяване [23]. За 6-месечния период на настоящото проучване 38.9% от пациентките съобщават за персистираща постоперативна болка, което е в съответствие с литературните данни [12, 14]. Пациентките, които съобщават за наличие на болка предоперативно, както и за по-висока интензивност на постоперативната болка, по-често са класифицирани в групите с умерена и силна болка. Нашите резултати потвърждават данните от проучването на Kudel и сътр. [16], за разлика от данните на други автори, които не установяват такава връзка [23]. Установихме връзка между по-високите резултати за остра постоперативна болка в трите групи пациенти и развитието на персистираща болка след операция за рак на МЖ, което съответства на данните от ретроспективно проучване на Steegers и сътр. [29].

Адекватното обезболяване в постоперативния период се свързва с по-нисък риск за развитие на хронична болка в областта на операцията [22]. Според Bouman и сътр. общата анестезия (ОА) с инфилтрация на оперативната рана с локален анестетик и ОА в комбинация с постоянна торакална паравертебрална блокада, осигуряваща унилатерална сегментна нервна блокада със силна и продължителна постоперативна сензорна деаферентация, са две анестетични техники, които са еднакво ефективни за лечение на острата постоперативна болка след големи операции по повод рак на МЖ. Авторите препоръчват първата анестетична техника, тъй като тя е по-проста за осъществяване, свързана е с по-малко усложнения и е по-рентабилна [4]. Друг подход за минимизиране на постоперативната болка е прилагането на преемптивна аналгезия с цел намаляване на сензитизацията, което може да се постигне с габапентин или прегабалин [6].

В голямо проспективно проучване от последните години Miaskowski и сътр. установяват следните рискови фактори за развитие на персистираща болка след операция по повод рак на МЖ [19]: 1) предоперативни – влошен функционален статус, съпътстващи заболявания с болка (като ревматоиден артрит), болка или промяна в чувствителността в областта на МЖ преди опе-

рацията; 2) интраоперативни – брой на отстранените лимфни възли и аксиларна лимфна дисекция; 3) постоперативни – интензивност на постоперативната болка, постоперативна лъчетерапия, реексцизия или мастектомия.

Sipilä и сътр. проследяват 489 жени на възраст 18-75 год., оперирани по повод на хистологично доказан новооткрит инвазивен рак на МЖ, и описват модел, който включва шест фактора, предиктивни за болка в течение на шест месеца след операцията: предходна хронична болка от всякакво естество, голям брой предходни операции, предоперативна болка в областта на предстоящата операция, висок ИТМ, тютюнопушене в миналото и по-голяма възраст [27].

Макар да се предполага, че хирургичните фактори като разширена операция, аксиларна лимфна дисекция, реконструкция, прерязване на n. intercostobrachialis [30] са важни рискови фактори за развитие на хронична болка след операции по повод рак на МЖ, много автори не подкрепят тази връзка [25]. Адювантното лечение (лъче-, химио- и хормонотерапия) понякога също се асоциира с персистираща болка [7, 29]. Като други рискови фактори в литературата се посочват по-младата възраст [7, 23, 32], съществуваща преди операцията болка [16]; предходна операция на гърдата, тумор с локализация в горния латерален квадрант [23, 32].

В настоящото проучване установихме, че по-младата възраст се асоциира с по-висок риск за болка при пациентките във всички групи с болка. Възможно обяснение може да бъде фактът, че по-младите пациентки имат по-инвазивна форма на рак на МЖ и всичките са получили адювантно лъчелечение. В съгласие с предшестващи проучвания [5, 17] нашите данни показват, че съпътстващите заболявания (по-висок резултат по скалата за коморбидитет) са рисков фактор за развитие на персистираща болка след операция по повод рак на МЖ при пациентките от групата с умерена и силна болка. От анализа на нашите данни намираме, че по-ниското ниво на образование и по-ниските доходи също почесто се асоциират с персистираща болка след операция по повод рак на МЖ, което съответства на предишни съобщения в литературата [15, 21], макар други автори да не установяват такава зависимост [16, 23].

Аксиларната лимфна дисекция и лъчетерапията са други рискови фактори при пациентките в групата с умерена и силна болка. При една от проследените пациентки с болков синдром (67-годишна, извършена МРМ 12/2013) наблюдавахме постоперативна болка в преднолатералната област извън мястото на постоперативния цикатрикс и самата МЖ с характеристика на проникваща и дълбаеща болка без миграция, оценена като силна (VAS = 8 точки). Установихме, че болката се дължи на формиран неврином на n. intercostobrochialis. Честотата на дисекционна болка варира, зависи от вида на приложената операция и е правопропорционална на извършената аксиларна лимфна дисекция, при която е голяма вероятността за засягане на нервните структури. Винаги когато е възможно, трябва да се прилагат хирургични техники, които избягват увреждането на нерви. Въпреки това, макар и запазени анатомично, нервните структури с голяма вероятност могат да формират неврином и патологични усещания поради нарушената трофика и липсата на околните тъкани [34].

Заключение

Повечето жени с рак на МЖ имат активен живот една година след диагностициране на заболяването. Въпреки това болката може да персистира в течение на месеци или даже години след края на лечението. Установяването на рисковите фактори за развитие на персистираща болка след операция по повод рак на МЖ може да съдейства за определяне на пациентките с най-висок риск и съответно на прицелната популация за прилагане на превантивни мерки.

Библиография

1. Заболяемост от рак в България, 2012. Български национален раков регистър. 2014; Том XXIII: 50-52.
2. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures, 2011-2012. Atlanta, GA: 2012.
3. Andersen, K. G., H. Kehlet. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. J Pain 2011; 12:725-746.
4. Bouman, E., M. Theunissen, A. Kessels et al. Continuous paravertebral block for postoperative pain compared to general anaesthesia and wound infiltration for major oncological breast surgery. SpringerPlus 2014; 3:517.
5. Butchart, A., E. A. Kerr, M. Heisler et al. Experience and management of chronic pain among patients with other complex chronic conditions. Clin J Pain 2009; 25:293-298.
6. Clarke, H., R. P. Bonin, B. A Orser et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: A combined systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2012; 115:428-442.
7. Gartner, R., M. B. Jensen, J. Nielsen et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. JAMA 2009; 302:1985-1992.
8. Gray, P. Acute neuropathic pain: Diagnosis and treatment. Curr Opin Anaesthesiol 2008; 21:590-595.
9. Hinrichs-Rocker, A., K. Schulz, I. Jarvinen et al. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) – a systematic review. Eur J Pain 2009; 13:719-730.
10. Jung, B. F., G. M. Ahrendt, A. L. Oaklander, R. H. Dworkin. Neuropathic pain following breast cancer surgery:

proposed classification and research update. PAIN 2003; 104:1-13.
11. K a r m a k a r , M. K. Thoracic paravertebral block. Anesthesiology 2001; 95:771-780.
12. K a t z , J., E. L. Poleshuck, C. H. Andrus et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. PAIN 2005; 119:16-25.
13. K a t z , J., Z. Seltzer. Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors. Expert Rev Neurother 2009; 9:723-744.
14. K e h l e t , H., T. S. Jensen, C. J. Woolf. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet 2006; 367:1618-1625.
15. K r u e g e r , A. B., A. A. Stone. Assessment of pain: a community-based diary survey in the USA. Lancet 2008; 371:1519-1525.
16. Kudel, I., R. R. Edwards, S. Kozachik et al. Predictors and consequences of multiple persistent postmastectomy pains. J Pain Symptom Manage 2007; 34:619-627.
17. L a n g f o r d , D. J., S. M. Paul, D. Tripathy et al. Trajectories of pain and analgesics in oncology outpatients with metastatic bone pain during participation in a psychoeducational intervention study to improve pain management. J Pain 2011; 12:652-666.
18. M a c r a e , W. A. Chronic pain after surgery. Br J Anaesth 2001; 87:88-98.
19. M i a s k o w s k i , C., B. Cooper, S. M. Paul et al. Identification of patient subgroups and risk factors for persistent breast pain following breast cancer surgery. J Pain 2012; 13:1172-1187.
20. M o n t a z e r i , A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. J Exp Clin Cancer Res 2008; 27:32.
21. P a l m l o f , L., E. Skillgate, L. Alfredsson et al. Does income matter for troublesome neck pain? A population-based study on risk and prognosis. J Epidemiol Community Health 2012; 66:1063-1070.
22. P e r k i n s , F. M., H. Kehlet. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors. Anesthesiology 2000; 93:1123-1133.
23. P o l e s h u c k , E. L., J. Katz, C. H. Andrus et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: A prospective study. J Pain 2006; 7:626-634.
24. S a n g h a , O., G. Stucki, M. H. Liang et al. The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: a new method to assess comorbidity for clinical and health services research. Arthritis Rheum 2003; 49:156-163.
25. S c h r e i b e r , K. L., M. O. Martel, H. Shnol et al. Persistent pain in postmastectomy patients: comparison of psychophysical, medical, surgical, and psychosocial characteristics between patients with and without pain. Pain 2013; 154:660-668.
26. S e r l i n , R. C., T. R. Mendoza, Y. Nakamura et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995; 61:277-284.
27. S i p i l ä , R., A. M. Estlander, T. Tasmuth et al. Development of a screening instrument for risk factors of persistent pain after breast cancer surgery. Br J Cancer 2012; 107:1459-1466.
28. S p i e l b e r g e r , C. D., R. L. Gorsuch, P. R. Lushene et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y). Consulting Psychologists Press, Inc: Palo Alto, 1983.
29. S t e e g e r s , M. A., B. Wolters, A. W. Evers et al. Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery. J Pain 2008; 9:813-822.
30. T o r r e s a n , R. Z., C. Cabello, D. M. Conde, H. B. Brenelli. Impact of the preservation of the intercostobrachial nerve in axillary lymphadenectomy due to breast cancer. The Breast J 2003; 9:389-392.
31. v a n d e n B e u k e n - v a n E v e r d i n g e n, M. H., J. M. de Rijke, A. G. Kessels et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol 2007; 18:1437-1449.
32. V i l h o l m , O. J., S. Cold, L. Rasmussen, S. H. Sindrup. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. Br J Cancer 2008; 99:604-610.
33. W H O . Cancer Pain Relief. Geneva, Switzerland: World Health Organisation 1998.
34. W o n g , L. Intercostal neuromas: a treatable cause of postoperative breast surgery pain. Ann Plast Surg 2001; 46:481-484.
35. Z e c h , D. F., S. Grond, J. Lynch et al. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995; 63:65-76.

Постъпила за печат на 24 юли 2015 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.