

MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERZITET U BEOGRADU

Dr Vesna R. Ilić

**ISPITIVANJE PREDIKTORA KVALITETA
ŽIVOTA DECE SA NOVOOTKRIVENIM
SOLIDNIM TUMORIMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2020.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Dr Vesna R.Ilić

**ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE
PREDICTORS IN CHILDREN WITH NEWLY
DIAGNOSED SOLID TUMORS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2020.

MENTOR:

Prof dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof dr Marina Nikitović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

- **Prof dr Danica Grujičić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- **Prof dr Nada Krstovski**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
- **Prof dr Slobodan Obradović**, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

ZAHVALNICA

Na prvom mestu želim da se od srca zahvalim mojoj mentorki Prof. dr Tatjani Pekmezović na prijateljskoj atmosferi i nesebičnoj pomoći i podršci koju mi je pružila u svakom trenutku i svakoj fazi izrade doktorata.

Takođe želim da se posebno zahvalim mojoj komentorki Prof.dr Marini Nikitović koja me je svojim stručnim savetima, iskustvom i duhom inspirisala da istrajem.

Članovima komisije koji su mi pružili podršku.

Ass. dr Gorici Marić na velikoj pomoći prilikom prikupljanja i obrade podataka kada god je to bilo potrebno.

Lekarima i sestrama Službe za pedijatrijsku onkologiju kao i timu pedijatrijske radioterapije sa kojima radeći zajedno svih ovih godina tražimo način da budemo bolji i uspešniji.

Posebno želim da se zahvalim mojim roditeljima koji su uvek bili tu kao podrška i glas razuma.

Mojoj sestri, porodici i prijateljima koji su bili uz mene.

Mom suprugu Slobodanu na pomoći, ljubavi, strpljenju i mudrim savetima.

Mom sinu Nikoli, koji me je najviše bodrio i nije dao da posustanem, posvećujem ovaj doktorat kao inspiraciji i poruku da trudom uvek može da se dođe do cilja.

ISPITIVANJE PREDIKTORA KVALITETA ŽIVOTA DECE SA NOVOOTKRIVENIM SOLIDNIM TUMORIMA

Rezime

Uvod: Poslednjih decenija došlo je do porasta stope preživljavanja dece obolele od malignih bolesti, najviše kao posledica standardizacije i intenziviranja protokola lečenja što je dovelo i do porasta broja i težine neželjenih efekata u vidu različitih fizičkih i psihičkih simptoma sa kojima se deca suočavaju tokom lečenja a i kasnije tokom života. Cilj ovog rada bio je procena kvaliteta života dece sa novootkrivenim solidnim tumorima kao i određivanje prediktora kvaliteta života na početku lečenja.

Metod: Istraživanje je obuhvatilo grupu dece sa novootkrivenim solidnim tumorima koja su započela onkološko lečenje na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od decembra 2016. do januara 2018. godine.

Rezultati: Ukupan broj dece bio je 51. Dečaka je bilo 24 (47,1%), a devojčica 27 (52,9%). Većina dece imala je tumore CNS-a (21/51; 41,2%), dok su na drugom mestu bili koštani tumori (19/51; 39,2%). Diseminovanu formu bolesti imalo je 14/51 dete (27%) a najčešće je diseminacija bila prisutna kod koštanih tumora (8/20; 40%). Prosečan uzrast dece sa tumorima CNS bio je $7,3 \pm 3,9$ godina a najčešći tip tumora je bio meduloblastom (38%). Prosečan uzrast dece sa koštanim tumorima je bio $13,6 \pm 5,7$ godina a više dece je imalo Ewing sarkom (12/20; 60%). Najčešća lokalizacija koštanih tumora bili su ekstremiteti (60%). Nije uočena razlika u kvalitetu života u odnosu na pol. U domenu za mučninu značajna razlika u odnosu na uzrast postojala je između namlađe i najstarije dece ($p=0,06$), dok je u odnosu na tip tumora razlika postojala između dece sa tumorima CNS u odnosu na decu sa tumorima kostiju ($p=0,019$). U domenu kognitivnih smetnji značajna razlika je postojala između dece uzrasta 5-7 i 8-12 godina ($p=0,040$) kao i između dece uzrasta 8-12 i 13-18 godina ($p=0,020$). U domenu za uznemirenost zbog lečenja značajna razlika je postojala između dece sa tumorima CNS i dece sa tumorima kostiju ($p=0,042$). Značajna razlika uočena je u odnosu na tip tumora za domen fizičkog funkcionisanja između dece sa tumorima CNS i dece sa tumorima kostiju ($p=0,021$) kao i za domen emocionalnog funkcionisanja između dece sa tumorima kostiju i dece sa tumorima mekih tkiva ($p=0,042$).

Uočena je negativna korelacija između uzrasta i domena za bol. Pozitivna korelacija postojala je između uzrasta dece i uznemirenosti zbog lečenja kao i između ukupnog zamora i domena fizičkog, emocionalnog, društvenog i psiho-socijalnog funkcionisanja.

Zaključak: Uzrast i tip tumora značajno utiču na kvalitet života dece sa malignim bolestima. Bolje poznavanje prediktora kvaliteta života može omogućiti adekvatniji izbor terapijskih procedura kao i ranije pružanje podrške rizičnoj grupi pacijenata.

Ključne reči: solidni tumori, deca, kvalitet života, neželjeni efekti lečenja

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE PREDICTORS IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED SOLID TUMORS

Abstract

Introduction: In the last decades, an increase in the survival rate of children diagnosed with malignant diseases has been observed, predominantly as a consequence of standardization and intensification of treatment protocols, which also led to the increase of number and severity of treatment adverse effects represented by various physical and mental symptoms children encounter during the treatment and later in life. The aim of this research was the assessment of the quality of life of children with newly diagnosed solid tumors as well as the assessment of predictors of quality of life at the beginning of treatment.

Methods: This research included a group of children with newly diagnosed solid tumors who began their oncological treatment at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia from December 2016 until January 2018.

Results: The total number of children enrolled was 51, out of which 24 (47.1%) were boys and 27 (52.9%) girls. Majority of children had tumors of the central nervous system (21/51; 41.2%), followed by bone tumors (19/51; 39.2%). Disseminated form of the disease was present in 14/51 children (27%), predominantly seen in bone tumors (8/20; 40%). The average age of children with CNS tumors was 7.3 ± 3.9 years and the most frequent type of tumor was medulloblastoma (38 %). The average age of children with bone tumors was 13.6 ± 5.7 years with Ewing sarcoma as the most frequently diagnosed bone tumor (12/20; 60%). The most frequent localization of bone tumors were extremities (60%). No difference in the quality of life related to gender was observed. In the nausea domain, a significant difference was found between the youngest and oldest children ($p=0.06$), while in relation to the type of tumor, the difference was found between children with CNS tumors and children with bone tumors ($p=0.019$). In the cognitive disorder domain, a significant difference was found between children in 5-7 years age group and children in 8-12 years age group, as well as between children of 8-12 years and 13-18 years ($p=0.020$). In the treatment anxiety domain, a significant difference was found between children with

CNS tumors and children with bone tumors ($p=0.042$). A significant difference was observed in relation to a type of tumor for the physical functioning domain between children with CNS tumors and children with bone tumors ($p=0.021$) as well as for the emotional functioning domain between children with bone tumors and children with soft tissue tumors ($p=0.042$). A negative correlation was observed between the age and pain domain. A positive correlation was observed between age and treatment anxiety as well as between overall fatigue and physical emotional, social, and psychosocial domains.

Conclusion: Age and type of tumor significantly influence the quality of life of children with malignant disorders. A better understanding of the quality of life predictors can lead to a more adequate choice of therapeutical procedures as well as earlier support to a high-risk group of patients.

Key words: solid tumors, children, quality of life, adverse effects of treatment

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Epidemiology

SADRŽAJ:

1.UVOD.....	1
1.1 Maligne bolesti u dečjem uzrastu.....	1
1.1.1 Epidemiologija.....	1
1.1.2.Etiologija	2
1.1.3 Osnovni principi dijagnoze	3
1.1.4 Osnovni principi lečenja	4
1.1.5 Rani neželjeni efekti lečenja i suportivna nega	5
1.1.6 Kasna toksičnost	6
1.1.7 Palijativno zbrinjavanje	7
1.2 Solidni tumori kod dece	9
1.2.1 Tumori centralnog nervnog sistema.....	9
1.2.1.1 Meduloblastom	10
1.2.1.2 Gliomi visokog gradusa	16
1.2.1.3 Ependimomi	19
1.2.2 Embrionalni tumori	21
1.2.2.1 Neuroblastom	21
1.2.2.2 Wims tumor	23
1.2.2.3 Retinoblastom	26
1.2.3 Koštani tumori i mekotkivni sarkomi.....	29
1.2.3.1 Osteosarkom	29
1.2.3.2 Ewing sarkom	31
1.2.3.3 Rabdomiosarkomi	33
1.3 Kvalitet života dece obolele od malignih bolesti	36
2. Ciljevi	40
3. Materijal i metode	41

3.1 Ispitivana grupa bolesnika	41
3.2 Instrumenti merenja kod dece	42
3.2.1 Kliničke i demografske karakteristike decembar	42
3.2.2 Kvalitet života dece vezan za zdravlje (HRQL) meren PedsQL upitnicima.....	42
3.2.3 Upitnik za procenu depresivnosti kod dece (YSR).....	45
3.3 Instrimenti merenja kvaliteta života roditelja	46
3.4 Statistička analiza.....	47
4. Rezultati	49
4.1 Demografske i kliničke karakteristike dece	49
4.2 Kvalitet života dece meren PedsQL upitnicima	53
4.2.1 Ispitivanje kvaliteta života dece sa tumorima centralnog nervnog sistema prema uzrasnim grupama	54
4.2.2 Ispitivanje kvaliteta života dece sa koštanim tumorima prema uzrasnim grupama	61
4.2.3 Ispitivanje kvaliteta života dece sa tumorima mekih tkiva prema uzrasnim grupama	68
4.3 Razlike i korelacije skorova PedsQL u odnosu na demografske i kliničke kerakteristike ispitivane dece	73
4.4. Ispitivanje stavova i raspoloženja dece uzrasta 11-18 godina upitnikom samoprocene (Youth Self Report- YSR).....	82
4.5 Ispitivanje kvaliteta života roditelja.....	91
5. Diskusija	97
6. Zaključci.....	108
7. Literatura	110

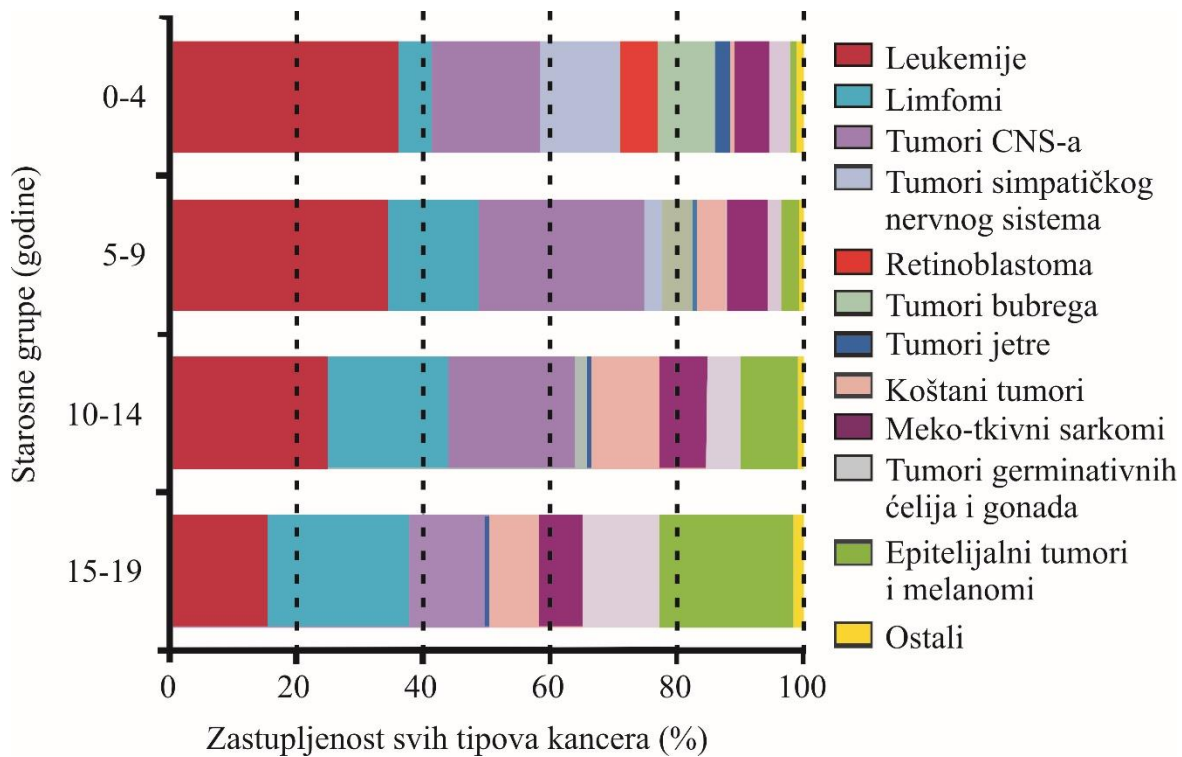
1.UVOD

1.1 Maligne bolesti u dečjem uzrastu

1.1.1 Epidemiologija

Maligne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrti kod dece i adolescenata širom sveta. Prema podacima WHO godišnje oboli oko 300 000 dece uzrasta 0-19 godina. Incidencija malignih bolesti za period 2001-2010 (International incidence of childhood cancer- IICC-3) kod dece uzrasta 0-14 godina se povećala i iznosi 140,6 na milion osoba-godina, dok je 1980. godine bila 124,0 na milion osoba-godina. Za grupu dece uzrasta 0-19 godina incidencija iznosi 155,8 na milion osoba-godina (1) (2).

Najčešće maligne bolesti kod dece su leukemije, tumori centralnog nervnog sistema i limfomi a zatim ostali solidni tumori, mekotkivni sarkomi, neuroblastom, Wilms-ov tumor, koštani sarkomi, retinoblastom i tumori germinativnog epitela. Učestalost određenog tipa tumora zavisi u mnogome od uzrasne grupe. Kod dece uzrasta 0-14 godina najučestalije su leukemije (oko 30%), na drugom mestu se nalaze tumori centralnog nervnog sistema (CNS) (oko 26%), na trećem mestu limfomi (11%) a zatim mekotkivni sarkomi (6%), neuroblastom (6%) i Hodgkin-ov limfom (5%). Kod adolescenata uzrasta 15-19 godina najčešći su limfomi (oko 21%), na drugom mestu tumori CNS (17%), leukemije (14%) a zatim tumori germinativnog epitela (12%), tumori štitne žlezde i melanomi. Neuroblastomi se najčešće javljaju u uzrastu do 4 godine a nakon toga im učestalost značajno opada. Oko 4,7% svih tumora dece uzrasta 0-14 godina su koštani tumori dok je za uzrast 15-19 godina taj procenat skoro duplo veći i iznosi oko 7,8%. Učestalost mekotkivnih sarkoma je slična u obe uzrasne grupe i iznosi oko 6% (1). Takođe varijacije u incidenciji postoje i u odnosu na pol i geografski položaj stanovanja kao i rasnu pripadnost (1)(2)(3) (4).



Slika 1. Proporcionalna distribucija malignih bolesti kod dece prema uzrasnim grupama, 2001-2010 kombinovano za sve regione u svetu (Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun 1;18(6):719–31).

1.1.2 Etiologija

Maligne bolesti kod dece značajno se razlikuju od maligniteta kod odraslih po svojoj prirodi, distribuciji i prognozi. Generalno, maligne bolesti kod dece, za razliku od onih kod odraslih, ne mogu se prevenirati i u najvećem broju nemaju poznati uzrok. Osim visokih doza zračenja u okviru zračne terapije kao i prethodno primljene hemioterapije nema drugih spoljašnjih faktora koji dokazano utiču na pojavu malignih bolesti kod dece (5) (6).

Pojedini virusi dovode se u vezu sa nastankom maligniteta u dečjem uzrastu kao što je Epstein-Barr virus koji izaziva infektivnu mononukleozu ali takođe ima svoju ulogu u razvoju Hodgkin limfoma i Burkitt limfoma (7)(8).

Najnovija istraživanja su pokazala da se nastanak nekih malignih bolesti kod dece može povezati sa aktivacijom proto-onkogeni i neadekvatnim aktivacijama tj. mutacijama u tumor supresor genima kao što su *TP53* gen, *RBI* gen i gen za neurofibromatozu (*NF1* i *NF2*). Poznata je takozvana grupa sindroma sa predispozicijom za razvoj malignih bolesti kod dece od kojih su najčešći Li- Fraumeni sindrom, Neurofibromatosis 1, Gorlin sindrom, Turcot sindrom, Down sindrom, Fanconi anemia, Beckwith-Wiedemann sindrom i Retinoblastom. Pacijenti sa Gorlin sindromom imaju predispoziciju za nastanak meduloblastoma i ependimoma. Kod dece sa Neurofibromatozom 1 prisutna je *NF1* mutacija i pored brojnih kutanih neurofibroma često dolazi do razvoja niskogradusnih i visokogradusnih glioma najčešće u centralnom nervnom sistemu, ali i do razvoja malignog tumora perifernog nervnog omotača. Takođe pacijenti sa ovim sindromom imaju sklonost ka razvoju sekundarnih tumora što je bitno u planiranju onkološkog lečenja. Li Fraumeni sindrom karakteriše *TP53* mutacija i kod tih pacijenata češće dolazi do razvoja benignih ali i malignih tumora kao što su mekotiivni sarkomi, osteosarkomi i karcinom horoidnog pleksusa, a čak su moguće i multiple neoplazije. Kod 10% osteosarkoma postoji *TP53* mutacija. Kod dece sa retinoblastomom oko 50% pacijenata ima *RBI* mutaciju i to svi pacijenti sa familijarnim retinoblastomom i svi pacijenti sa nefamilijarnim bilateralnim retinoblastomom. Takođe ovi pacijenti imaju veći rizik i za razvoj osteosarkoma u kasnijoj životnoj dobi. Poznavanje i prepoznavanje ovih sindroma bitno je u planiranju onkološkog lečenja i često je za takve pacijente neophodno prilagoditi lečenje s obzirom da su u većem riziku za razvoj toksičnosti i pojavu sekundarnih tumora. Ova grupa dece mora da bude pod redovnim nadzorom da bi se eventualna maligna bolest otkrila što ranije a ponekad je malignitet i prvi znak nekog od ovih sindroma (9) (10).

1.1.3 Osnovni principi dijagnoze

Kada se posumnja na malignu bolest kod deteta neophodno je što pre sprovesti adekvatne dijagnostičke procedure koje će pokazati prirodu i proširenost bolesti. U orijentaciji o tipu tumora pomaže uzrast deteta, simptomi kao i lokalizacija. Na osnovu toga se planiraju dijagnostičke procedure koje mogu podrazumevati laboratorijske analize, magnetnu rezonancu, kompjuterizovanu tomografiju (CT), pozitronsku emisiju

tomografiju (PET CT), scintigrafiju skeleta, ultra-zvučni pregled, citološki pregled likvora a po potrebi i aspirat i biopsiju kostne srži. Osnovu dijagnoze predstavlja histopatološka verifikacija i za najveći broj maligniteta ona je neophodna za početak lečenja. Histopatološki izveštaj osim tipa tumora daje informaciju i o ivicama resekcije, prisustvu mikroskopski rezidualnog tumora kao i o odgovoru tumorskog tkiva na hemioterapiju ako je lečenje započeto, što sve utiče na odluku o daljem lečenju (10) (11).

1.1.4 Osnovni principi lečenja

Uvođenje novih i intenzivnijih modaliteta lečenja dovelo je do povećanog preživljavanja dece obolele od raka te se oko 2/3 dece izleči a oko 3/4 postigne petogodišnje preživljavanje (8). U periodu od 1975-2010 mortalitet ovih pacijenata smanjen je za 50%. Najveći napredak odnosi se na stope preživljavanja leukemija, Hodgkin limfoma, gonadalnih tumora i tumora bubrega. Ključni momenat u napretku lečenja malignih bolesti kod dece bilo je formiranje kooperativnih grupa kao modela istraživanja. Visok procenat učešća dece sa novootkrivenim malignim bolestima i njihovih porodica u ovim kliničkim istraživanjima dovelo je do mogućnosti boljeg proučavanja ovih inače retkih bolesti što je kao posledicu imalo standardizaciju lečenja (12).

Do boljeg ishoda lečenja nije došlo pronalaskom novih lekova već intenziviranjem terapijskih protokola što je bilo moguće zahvaljujući razvoju bolje suportivne nege u periodu mijelosupresije kao i definisanja fundamentalnih principa nege imunokompromitovanog pacijenta. I pored velikog napretka koji je postignut, maligne bolesti kod dece i dalje predstavljaju vodeći uzrok smrti u pedijatrijskoj populaciji (13) (14) (15).

Za prognozu i izlečenje izuzetno je važna rana dijagnoza koja treba da bude praćena adekvatnim i efektivnim tretmanom koji se, u zavisnosti od tipa i proširenosti bolesti, sprovodi prema međunarodnim protokolima i preporukama a može sadržati hemioterapijsko lečenje, zračnu terapiju, operativno lečenje kao i visokodoznu hemioterapiju sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze. Lečenje treba da sprovodi edukovan

multidisciplinarni tim koji se sastoji od pedijatra onkologa, patologa, hirurga, radiologa i radijacionog onkologa kao i tima za razne vidove podrške tokom lečenja kao što su edukovane medicinske sestre, psiholog, nutricionista, fizioterapeut i socijalni radnik. Određivanje tačne dijagnoze i stadijuma bolesti osnov je za uspešno lečenje. Kod solidnih tumora veoma je bitna lokalna kontrola bolesti koja podrazumeva hiruršku intervenciju i/ili radioterapiju ali se najčešće ne može izbeći ni sistemska hemioterapija.

Novi intenzivni pristupi u lečenju, postojanje međunarodnih studija kao i bolja suportivna nega doveli su, sa jedne strane, do boljeg preživljavanja dece ali su se pojavile i značajne posledice lečenja u smislu ranih i kasnih toksičnih efekata. Više od 80 % dece sa malignim bolestima koji se nalaze u grupama visokog rizika u toku lečenja dožive tešku ili fatalnu toksičnost, dok više od polovine dece sa petogodišnjim preživljavanjem ima ozbiljnu kasnu sekvelu lečenja (13).

Zato je cilj savremenih ispitivanja maksimalno smanjenje neželjenih efekata lečenja uz održavanje već postignutih procenata preživljavanja (16).

1.1.5. Rani neželjeni efekti lečenja i suportivna nega

Rane komplikacije lečenja odnose se na one koje nastaju u toku onkološkog lečenja i većina njih je prolazna. U zavisnosti od intenziteta i modaliteta lečenja kao i opšteg stanja deteta sami neželjeni efekti su različiti.

Većina hemioterapijskih lekova citotoksično deluje na ćelije koje se brzo dele s obzirom da je to karakteristika malignih ćelija. Kao posledica toga oštećuju se i druge ćelije koje se brzo dele kao što je folikul dlake, ćelije kosne srži i ćelije endotela digestivnog trakta. Na taj način dolazi do ranih neželjenih efekata lečenja kao što su gubitak kose, mučnina i povraćanje, gubitak apetita i telesne težine, opstipacija, umor, mijelosupresija i imunokompromitovanost.

Mijelosupresija i imunosupresija predstavljaju poremećaje koji zahtevaju intenzivnu suportivnu terapiju, planiranje tranfuzija potrebnih derivata krvi u slučaju anemije i

trombocitopenije, a u slučaju razvoja febrilne neutropenije više linija intenzivne parenteralne antibiotske terapije kao i antigljivične i antivirusne terapije uz granulocitni faktor rasta.

Poremećaji rada bubrega i metabolički poremećaji takodje mogu da se jave kao posledica primene same hemioterapije ili u sklopu sindroma lize tumora.

Tokom primene zračne terapije akutna toksičnost može se javiti u vidu povećanog intrakranijalnog pritiska tokom zračenja endokranijuma ili kao osećaj mučnine zbog spinalnog zračenja kada je želudac u zračnom polju. U tom slučaju ordinira se intenzivna antiedematozna terapija uz antiemetike koji se daju pre samog zračenja. Takodje, akutne reakcije u zračnom polju u vidu lokalne hiperemije i edema mogu značajno poremetiti opšte stanje pacijenata te na primer, u slučaju zračenja nazofaringealne regije može doći do razvoja izraženog stomatitisa koji dovodi do otežanog gutanja i per os unosa. Takve situacije mogu zahtevati sprovođenje intenzivne suportivne nege kao i enteralne pa i parenteralne nutricije (17).

Supportivna nega neophodna je tokom onkološkog lečenja i prilagođava se trenutnim modalitetima lečenja i stanju deteta (18). Veoma je bitna adekvatna i kontinuirana primena antiemetika kao i antidolorozne terapije u slučaju prisustva bolova koji su često prisutni na početku lečenja sarkoma kostiju i mekih tkiva (19).

1.1.6 Kasna toksičnost

Specifičnost onkološkog lečenja malignih bolesti u dečjem uzrastu jeste činjenica da se radi o organizmu koji se nalazi u periodu rasta i razvoja te da navedeni modaliteti lečenja često mogu na njih negativno uticati.

Kasne posledice lečenja zavise od modaliteta sprovedenog lečenja, uzrasta deteta tokom lečenja i prisustva nekog od sindroma ili poremećaja. Uspešne hirurške intervencije nekada podrazumevaju žrtvovanje nekog organa. Kod koštanih sarkoma može doći do amputacije ekstremiteta ili enukleacije oka kod retinoblastoma.

Kognitivni poremećaji su česti nakon lečenja tumora centralnog nervnog sistema, posebno meduloblastoma, zbog kraniospinalne zračne terapije a posebno kod manje dece.

Često dolazi i do endokrinoloških poremećaja kao što su hipotireoidizam, hipopituitarizam i nedostatak hormona rasta nakon zračne terapije endokranijuma i vrata (20). Infertilitet je čest i može nastati kao posledica zračne terapije predela jajnika i testisa ali i kao posledica zračne terapije endokranijuma i primene alkilirajućih agenasa. Oštećenje pojedinih organa takođe može biti jedna od kasnih posledica lečenja. Svakako najozbiljniji neželjeni efekat lečenja je pojava sekundarnih maligniteta (21). Oni se javljaju češće u okviru nekih sindroma kao što je Neurofibromatoza tip 1 i Li Fraumeni sindrom i mogu nastati u zračnom polju ali i kao posledica primene alkilirajućih agenasa (22).

Zbog svih ovih činjenica protokoli lečenja za decu obolelu od malignih bolesti daju preporuke o intenzitetu i dužini praćenja ovih pacijenata ne samo u smislu kontrole lečenog maligniteta nego i praćenja i pravovremenog otkrivanja postojanja neke od neželjenih posledica lečenja (23).

1.1.7 Palijativno zbrinjavanje

WHO je definisala palijativno zbrinjavanje kao sveobuhvatni pristup nezi koja poboljšava kvalitet života pacijenata i njihovih porodica koje se suočavaju sa životno-ugrožavajućom ili terminalnom bolešću, kroz prevenciju i olakšanje patnje, rano prepoznavanje i lečenje bola kao i drugih problema kao što su fizički, emocionalni i duhovni (World Health Organization. WHO Guide for Effective Programmes. Geneva, Switzerland: 2007. Cancer Control: Palliative Care) (24).

Vodiči za palijativno zbrinjavanje koji su namenjeni odraslim pacijentima nisu odgovarajući za pedijatrijsku populaciju. Za decu koja imaju životno ugrožavajuće bolesti kao i za decu u terminalnoj fazi života, medicinski radnici su u obavezi da osiguraju primenu određenih modaliteta lečenja samo onda kada je korist za dete veća od težine lečenja (25).

WHO je 2012. godine definisala palijativno zbrinjavanje dece kao posebnu oblast, koja je usko povezana sa palijativnom negom odraslih, a koja je adekvantna za decu

i njihove porodice i podrazumeva nekoliko principa (WHO | WHO Definition of Palliative Care WHO (2012) Published by World Health Organization) (26):

- Palijativno zbrinjavanje dece predstavlja kompletnu negu tela, uma i duha deteta, a takođe podrazumeva podršku porodici.
- Počinje u trenutku dijagnoze bolesti i nastavlja se bez obzira da li će dete imati specifično lečenje.
- Zdravstveno osoblje mora da proceni i smanji fizički, psihički i socijalni distress.
- Efektivno palijativno zbrinjavanje zahteva širok multidisciplinarni pristup koji uključuje porodicu i koristi dostupne socijalne institucije; može biti uspešno primenjena čak i kada su izvori ograničeni.
- Može da se obezbedi u ustanovama tercijalnog nivoa, ali i u drugim zdravstvenim centrima pa čak i u domu deteta.

Deca i adolescenti koji žive sa malignom bolešću, kao i njihove porodice, moraju što ranije da budu uključeni u porodični koncept palijativnog zbrinjavanja radi smanjenja težine simptoma, olakšavanja patnje, efikasnog tretmana bola i omogućavanja preventivne pomoći u slučaju suočavanja sa gubitkom. Ciljana populacija za palijativno zbrinjavanje ne uključuje samo pacijente već i osobe koje su bitne u socijalnom i emotivnim životu deteta a to su braća i sestre, roditelji ili staraoci, bake i deke ili daleki rođaci (27) (28).

Palijativna nega bitan je faktor koji utiče na kvalitet života dece obolele od malignih bolesti i njihovih porodica. Ona podrazumeva olakšavanje simptoma vezanih za malignu bolest u trenutku dijagnoze, tokom različitih stadijuma lečenja a posebno u slučaju terminalnih stadijuma bolesti. Sigurno je da nije moguće izlečiti svako dete obolelo od raka ali je olakšanje patnje i bola moguće za sve (25)(29)(30).

1.2 Solidni tumori kod dece

Solidni tumori kod dece predstavljaju heterogenu grupu nehematoloških maligniteta čija učestalost i distribucija značajno zavisi od uzrasta. Kod najmanje dece dominiraju tumori embrionalnog porekla kao što su neuroblastom, Wilms tumor, retinoblastom, meduloblastom i rabdomiosarkom. Kod adolescenata dominiraju tumori koji nastaju kao posledica poremećaja organogeneze i normalnog rasta, te su najčešće zastupljeni sarkomi kostiju i mekih tkiva, karcinom štitne žlezde, melanom i tumori germinativnih ćelija (31) (32) (33).

1.2.1 Tumori centralnog nervnog sistema

Tumori centralnog nervnog sistema (CNS) čine oko 15-20 % maligniteta dečjeg uzrasta, na drugom su mestu po učestalosti nakon leukemija, treći po učestalosti kod adolescenata, najčešći su među svim solidnim tumorima kod dece i imaju najveći mortalitet od svih malignih bolesti dečje populacije. Prema histološkoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (WHO) podeljeni su na stepene od I (niski) -IV (visoki). S obzirom da simptomi benignih tumora CNS-a kao i neželjeni efekti njihovog lečenja mogu biti teški, od 2004. godine, registri za kancer prikupljaju podatke za benigne kao i granične tumore CNS-a (34).

Najčešći tumori CNS su gliomi, endimomi i meduloblastom kao najčešći tumor zadnje lobanjske jame. Oko 24% tumora CNS su niskogradusni gliomi, od kojih je najčešći pilocitični astroцитom, dok oko 10-15% svih tumora CNS čine gliomi visokog gradusa (35).

Deca sa genetskim sindromima kao što su Turcot sindrom, Li-Fraumeni sindrom i Neurofibromtoza tip 1 i tip 2 imaju povećan rizik za razvoj tumora CNS.

- Klasifikacija tumora CNS

Svetska zdravstvena organizacija je 2016. godine objavila novu klasifikaciju tumora centralnog nervnog sistema u kojoj se po prvi put koriste molekularni parametri kao dodatak histologiji za definisanje mnogih entiteta tumora. Predpostavlja se da će ovakva klasifikacija sa objektivnije i preciznije definisanim entitetima omogućiti napredak u kreiranju lečenja, bolju epidemiološku kategorizaciju te da će omogućiti preciznija istraživanja koja će dovesti do poboljšanja preživljavanja pacijenata sa tumorima mozga (36)(37).

1.2.1.1 Meduloblastom

- **Incidencija i etiologija:** Meduloblastom (MB) je embrionalni tumor zadnje lobanjske jame. Najčešći je primarni maligni tumor mozga kod dece i čini oko 18% svih tumora mozga dece i adolescenata, a 20-30% svih tumora mozga u prvoj dekadi života. Najčešće se javlja kod dece mlađe od 10 godina a najveću incidenciju ima u uzrastu od 6 godina (38).
- Prema WHO klasifikaciji iz 2016 godine meduloblastom je svrstan u 4 histološke grupe i to:
 1. klasični,
 2. dezmoplastični/nodularni,
 3. MB sa ekstenzivnom nodularnošću i krupnoćelijski (large cell)
 4. anaplastični MB.

Najčešće se javlja klasični MB (kod oko 2/3 slučajeva), najbolju prognozu ima dezmoplastični/ nodularni MB a najlošiju prognozu krupnoćelijski/anaplastični MB.

- Sve više podataka iz savremene literature pokazuje da meduloblastom ima najmanje 4 različita molekularna entiteta bolesti (u odnosu na puteve transkripcije) :

1. WNT
2. Sonic Hedgehog (SHH)
3. Group 3
4. Group 4

Svaki od njih ima različite kliničke i molekularne karakteristike kao i drugačije stepene izlečenja. Pacijenti sa WNT imaju najbolju prognozu (preko 90% izlečenja) a češće se javljaju kod dece starije od 10 godina. Grupa 3 sa krupnoćelijskom/anaplastičnom histologijom ima najlošiju prognozu u ovom trenutku, često je prisutna *MYC* amplifikacija i metastatska prezentacija. Takođe pacijenti kod kojih je pronađena amplifikacija *MYC* gena svrstavaju se u pacijente sa visokim rizikom dok prisustvo *P53* mutacije ima negativni uticaj na prognozu (37)(38)(39).

- **Klinički simptomi:** Klinička slika uslovljena je lokalizacijom tumora u zadnjoj lobanjskoj jami i zavisi od uzrasta. Mogu se javiti glavobolja, mučnina, povraćanje, duple slike, otežan hod, koji je često na širokoj osnovi i letargija zbog povišenog intrakranijalnog pritiska. Karakteristični simptomi vezani su za zahvaćene strukture kao što su mali mozak i moždano stablo. Pacijenti često imaju znake povišenog intrakranijalnog pritiska i hidrocefalus što zahteva hitnu intervenciju koja podrazumeva plasiranje ventrikulo-peritonealnog šanta (VP shunt) kao i intenzivnu antiedematoznu terapiju kao prve korake u lečenju radi stabilizacije stanja i pripreme za hirurško lečenje.

- **Dijagnoza:** Za inicijalnu dijagnozu potreban je MR pregled endokranijuma sa i bez kontrasta, nakon čega se definitivna dijagnoza postavlja histopatološkim nalazom a nakon neurohirurške intervencije. Cilj hirurške intervencije je kompletna resekcija tumora, s obzirom da pacijenti sa minimalnom rezidualnom bolešću imaju najbolji ishod. Za određivanje kliničkog stadijuma bolesti (eventualno prisustvo metastaza) neophodno je sprovesti dopunske dijagnostičke procedure. To podrazumeva postoperativni MR pregled endokranijuma (do 72h posle operacije ili 4 nedelje nakon operacije), MR pregled kičmenog stuba (preoperativno ili najmanje 7 dana nakon operacije) i citološki pregled likvora na maligne ćelije (2 nedelje nakon operacije da bi se izbegao lažno pozitivan rezultat).

➤ Proširenost bolesti određuje se prema Chang sistemu na sledeći način:

1. M0: bez prisustva bolesti,
2. M1 mikroskopske ćelije u likvoru,
3. M2 : nodularno rasejanje u malom mozgu,
4. M3: nodularna rasejanja u subarahnoidalnom prostoru kičmenog stuba i
5. M4: udaljene metastaza van CNS.

➤ U odnosu na postoperativni nalaz, diseminaciju, histologiju i molekularne karakteristike pacijenti se svrstavaju u jednu od grupa rizika.

Pacijenti sa standardnim rizikom su oni bez rezidualne bolesti ili sa minimalnom rezidualnom bolešću ($\leq 1,5 \text{ cm}^2$) i bez metastaza (M0). Pacijenti sa visokim rizikom su oni sa rezidualnom bolešću ($\geq 1,5 \text{ cm}^2$) i/ ili metastaskom bolešću (M1-M3) kao i pacijenti sa anaplastičnim tipom MB (39)(40) (41) .

- **Lečenje:** Savremeno lečenje MB standardnog rizika definisano je protokolima Svetske organizacije za pedijatrijsku onkologiju (SIOP). Komitet za tumore mozga SIOP-a 1999. godine oformio je radnu grupu koja je, do sada, organizovala nekoliko multicentričnih studija PNET3, HIT SIOP PNET4 i PNET5 čiji je koncept održavanje već postignutog visokog procenata izlečenja MB standardnog rizika, uz modifikacije koje bi redukcijama doza, prvenstveno zračne terapije, smanjile toksične efekte. Za sve ostale grupe MB van standardnog rizika Nemačka kooperativna grupa HIT publikovala je vodič HIT MED 2017 baziran na iskustvu iz dosadašnjih HIT studija (42) (43).

Svi pacijenti sa MB lečenje započinju maksimalno sigurnom hirurškom resekcijom tumora kada je to moguće. Kod pacijenata sa MB standardnog rizika nakon hirurške intervencije lečenje se nastavlja konvencionalnom kraniospinalnom zračnom terapijom (CSI) sa boost dozom na ležište tumora, nakon čega se nastavlja adjuvantna hemioterapija. Zračna terapija je najefikasniji deo lečenja nakon hirurške intervencije s obzirom da se radi o radiosenzitivnom tumoru. Kod dece sa standardnim rizikom bolesti i dece uzrasta ispod 8 godina smanjenje doze kraniospinalnog zračenja uz vincristine dalo je dobar klinički odgovor uz manje oštećenje neurokognitivnog funkcionisanja. Adjuvantna hemioterapija je neophodna jer je relaps bolesti značajno veći ako se sprovede samo zračni tretman. Adjuvantna hemioterapija od 8 ciklusa započinje se 6 nedelja po završenom zračnom tretmanu, i to u sastavu lomustin, cisplatin, vincristine (38)(40) (44).

Pacijenti sa MB visokog rizika nakon hirurške intervencije lečenje nastavljaju primenom hemioterapije (cyclophosphamide, vincristin/carboplatin, vepezid uz visoke intravenske doze metotrexata) a potom sledi kraniospinalna zračna terapija sa boost dozom na ležište tumora i adjuvantna hemioterapija (lomustin, cisplatinum, vincristine) (45).

Deca mlađja od 3 godine u zavisnosti od stadijuma bolesti, nakon hirurške intervencije lečenje nastavljaju hemioterapijom, bez zračne terapije, najčešće u

sastavu cyclophosphamide, vincristin / carboplatin, vepezid uz visoke intravenske doze metotrexata a potom tiotepom kao visokodoznom terapijom sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze (46).

- **Prognoza:** Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa standardnim rizikom je oko 80% dok je za pacijente u grupi visokog rizika 50- 60%. Mnoge studije su i dalje u toku i tek je u pripremi multinacionalna studija za pacijente sa MB visokog rizika ali je do sada primećeno da su bolji rezultati postignuti intenziviranjem lečenja te da se na ovaj način može izlečiti oko 65% pacijenata (38)(47) .

Poslednjih decenija došlo je do značajnog povećanja preživljavanje dece sa meduloblastomom poboljšanjem neurohirurških i radioterapijskih tehnika kao i intenziviranjem hemioterapijskih protokola lečenja ali su rane i kasne posledice lečenja mnogobrojne a ponekad i trajne što značajno utiče na kvalitet života ove dece (48).

Kao posledica hirurškog lečenja ovih tumora zadnje lobanjske jame mogu nastati diplopije, ataksija, emocionalna labilnost i cerebelarni mutizam.

Rani neželjeni efekti kraniospinalne zračne terapije su mijelosupresija, mučnina, mukozitis, ezofagitis kao i radijacioni dermatitis. Ponekad se javlja i sindrom pospanosti nakon završenog zračnog tretmana.

Što se tiče ranih toksičnih efekata hemioterapije dominantan problem predstavlja mučnina, što sa prethodno sprovedenim kraniospinalnim zračnim tretmanom stvara uslove za razvoj malnutricije, koju ima skoro trećina ovih pacijenata. Vodeću ulogu u toksičnosti ima ciplatinum koji pored svoje visoke emetogenosti u akutnoj fazi lečenja, može dovesti do trajnog oštećenja sluha i bubrega. Zajedno sa lomustinom utiče i na pojavu mijelosupresije. Nakon primene vincristina može doći do neurotoksičnosti kao što su parestezije,

opstipacija, ileus i bolovi u vilici koji su prolazni. U nekim slučajevima razmatra se i uvodjenje enteralne a u retkim slučajevima i parenteralne ishrane (49) .

Posledice lečenja dece sa tumorima CNS su specifične u odnosu na druge malignitete dečje dobi jer postoji značajno veći rizik za nastanak trajnih oštećenja i ograničenja. Kasne posledice lečenja uključuju kognitivne, neurološke, endokrinološke, socijalne i emocionalne probleme, čiji intenzitet zavisi od uzrasta tokom lečenja kao i sprovedenih modaliteta onkološkog lečenja a posebno od njihovog intenziteta. Endokrinološki deficiti nastaju po završetku lečenja i to u vidu hipopituitarizma i hipotireoidizma koji su trajni i zahtevaju adekvatnu hormonsku supstituciju (20) (50). Neurokognitivne smetnje su često prisutne u vidu epi napada, neuroloških ispada, otežanog govora, hoda, oštećenja vida ili sluha i usporenog funkcionisanja i učenja. Primećeno je da je mlađi uzrast tokom lečenja povezan sa većim oštećenjima. Deca koja su imala od 3-7 godina i CSI 36Gy imaju dokazano smanjenu inteligenciju. Nakon zračne terapije povećan je i rizik za razvoj ishemijskih promena CNS-a i Moya-moya bolesti. Postoji i povećan rizik za razvoj sekundarnih maligniteta (51).

Zato se uz standarne ishode lečenja i praćenja u okviru savremenih protokola lečenja meduloblastoma sve češće uvodi i procena kvaliteta života (HRQL) ove dece kao jedan od primarnih ishoda, kao što je slučaj u skoro objavljenim rezultatima Evropske multicentrične studije PNET4 kada je kao jedan od ishoda lečenja prikazan i kvalitet života ove dece a u zavisnosti od sprovedenog vida zračne terapije (48)(50).

1.2.1.2 Gliomi visokog gradusa

- **Incidencija i etiologija:** Gliomi visokog gradusa (HGG) u pedijatrijskoj populaciji predstavljaju heterogenu grupu tumora sa različitim histologijom, mestom nastanka i širokim rasponom uzrasta dece u kojem se mogu javiti. HGG čine oko 10-15% svih tumora centralnog nervnog sistema kod dece.

Pedijatrijski HGG (pHGG) histološki uglavnom imaju samo astrocitnu komponentu a mogu biti, zavisno od gradusa, anaplastični astrocitom (AA; WHO gradus III) ili glioblastoma multiforme (GM; WHO gradus IV). Najčešće se javljaju u supratentorijalnim hemisferama i moždanom stablu, dok se retko javljaju u kičmenoj moždini i zadnjoj lobanjskoj jami. Posebna kategorija je HGG u predelu ponsa koji se naziva i difuzni gliom moždanog stabla (diffuse intrinsic pontine glioma–DIPG gradusa II-IV). Zajednička karakteristika pHGG je visoko invazivna priroda i loš odgovor čak i na najagresivnije vidove terapije. Najveća incidencija supratentorijalnih HGG je u periodu adolescencije a za DIPG u uzrastu između 6-7 godina (52).

Novija istraživanja, sekvenciranjem *TP53* egzona, pokazala su da je kod značajnog broja dece sa supratentorijalnim HGG primećena *TP53* mutacija i prekomerna ekspresija p53 proteina. Ova prekomerna ekspresija prisutna je kod oko trećine pacijenata, i to značajno češće kod onih koji su bili stariji od 3 godine. Povezanost uzrasta i učestalosti ove mutacije daje predpostavku da postoje različiti putevi nastanka ove grupe tumora kod mlađe u odnosu na stariju decu. Takođe predpostavlja se da pacijenti koji imaju prekomernu ekspresiju p53 proteina kao i *TP53* mutaciju imaju lošiju prognozu zbog uticaja prekomerne ekspresije na citotoksični efekat zračne terapije i konvencionalne hemioterapije (53).

Ključno dostignuće koje najbolje oslikava jedinstvenu biologiju pHGG, u odnosu na istu grupu tumora kod odraslih, jesu somatske mutacije histona *H3.3*. Sve zastupljenije korišćenje savremenih tehnika molekularnog profilisanja omogućilo je bolje razumevanje bioloških karakteristika i porekla ove grupe tumora. Najvažnije molekularne grupe su *H3.K27* i *H3.G34* mutacija, zatim retka *IDH* mutacija kao i *H3-/IDH* wild type mutacija. Posebnu grupu čine pacijenti koji imaju sindrome sa predispozicijom za razvoj karcinoma kao što su Li-Fraumeni sindrom, constitucional mismatch repair deficijencija i Neurofibromatoza tip-1 (NF1) (54).

- **Klinički simptomi:** Klinička slika zavisi od lokalizacije tumora. U slučaju supratentorijalne lokalizacije najčešće se javljaju epi napadi i simptomi vezani za povišen intrakranijalni pritisak. Kod pacijenata sa difuznim gliomima moždanog stabla (DIPG) klinička slika je još burnija, javljaju se piramidalni deficiti, znaci infiltracije kranijalnih nerava i cerebelarna simptomatologija te veoma često zahtevaju hitnu suportivnu terapiju (55).
- **Dijagnoza:** Dijagnoza se postavlja nakon učinjenog MR pregleda endokranijuma, a potvrđuje patohistološkim nalazom nakon hirurške intervencije. U slučaju lokalizacije u moždanom stablu (DIPG) MR nalaz je dovoljan za postavljanje dijagnoze. Hirurška intervencija se kod ovih pacijenata ne preporučuje, s obzirom na lokalizaciju tumora i visok stepen morbiditeta i mortaliteta do kojih dolazi u koliko se učini i najmanja intervencija.
- **Lečenje:** Lečenje pHGG zavisi od uzrasta deteta i lokalizacije tumora (38). Najčešće se započinje suportivnom terapijom koja može biti plasiranje ventrikulo-peritonealnog šanta u slučaju hidrocefalusa ili intenzivna antiedematozna terapija dexametazonom u slučaju izraženog peritumorskog edema. Po stabilizaciji stanja i smirivanju simptoma povišenog intrakranijalnog

pritisaka sprovodi se hirurška ekstirpacija tumora. Cilj hirurške intervencije je dobijanje patohistološkog nalaza i postizanje kompletne resekcije, u koliko je to moguće. S obzirom da se radi o izuzetno infiltrativnom tumoru koji prelazi granicu tumora vidljivu na MR snimku, mikroskopski tumor će uvek biti prisutan na hirurškim marginama te sama hirurška intervencija nije dovoljan modalitet lečenja. Deca starija od 3 godine potom lečenje nastavljaju primenom konformalne zračne terapije konkomitantnom i adjuvantnom hemioterapijom temozolomidom (56) (57). Učestalost HGG kod dece mlađe od 3 godine je mala a lečenje je koncipirano tako da se izbegne ili odloži zračna terapija, te se nakon hirurške intervencije lečenje nastavlja uglavnom samo primenom hemioterapije. Za DIPG jedini tretman koji se preporučuje je zračni tretman. Nije dokazano da hemioterapija dovodi do bolje prognoze ovih pacijenata (54) (58) .

- **Prognoza:** Najvažniji prognostički faktor je stepen hirurške intervencije kao i eventualno postojanje metastaza. Pacijenti kod kojih je učinjena široka resekcija tumora imaju značajno bolju prognozu ali je preživljavanje od 2 godine manje od 10%. Pacijenti sa DIPG generalno imaju lošu prognozu.

HGG i dalje predstavljaju vodeći uzrok smrti u populaciji dece obolele od malignih bolesti i u ovom trenutku ne postoji dostupna efikasna terapija, ali su savremena istraživanja usmerena ka korišćenju najnovijih genomskih otkrića radi eventualnog pronalaska ciljane terapije i boljeg kliničkog odgovora (54) (58).

1.2.1.3 Ependimomi

- **Incidencija i etiologija:** Ependimomi čine oko 8-10% svih tumora mozga u pedijatrijskoj populaciji i treći su po učestalosti primarni tumori mozga kod dece.

U pedijatrijskoj populaciji se najčešće javljaju endokranijalno, supratentorijalno i infratentorijalno, mada se u pojedinim slučajevima mogu naći i spinalno. Neuroektodermalnog su porekla, potiču od sloja ependimalnih ćelija koje oblažu komore i kičmeni kanal (4) (59).

Prema WHO klasifikaciji podeljeni su u različite entitete i histološke varijante a takođe i u tri gradusa, od niskog do visokog (I-III). Poslednja molekularna klasifikacija koja je definisala 9 podgrupa ependimalnih tumora prema različitim profilima DNK metilacije, izgleda da je uspela da preciznije nego sama histološka dijagnoza, objasni biološku, kliničku i histopatološku raznolikost glavnih anatomskih delova, uzrasnih grupa i tumorskih gradusa (37)(60) (61) .

- **Klinički simptomi:** Klinička slika je šarolika i zavisi od lokalizacije tumora a najčešće se javljaju simptomi povišenog intrakranijalnog pritiska, glavobolja, mučnina, povraćanje, neurološki ispadi ili epi napadi.
- **Dijagnoza:** Dijagnoza i stadijum bolesti određuje se nakon MR pregleda endokranijuma i kičmenog stuba kao i citološkog pregleda likvora na maligne ćelije. Lečenje se započinje hiruškom resekcijom čiji je cilj da kompletno odstrani tumor (gross total resekcija) nakon čega se dobija i histopatološka dijagnoza. Miksopapilarni ependimom, na primer, ima tipičnu lokalizaciju u distalnom regionu kičmenog stuba i to conus medullaris, cauda aquina i filum terminale. Postoperativno neophodna je MR evaluacija endokranijuma i cele kičme kao i kontrolni citološki pregled likvora (najranije 2-3 nedelje nakon operacije) s obzirom na rizik od diseminacije bolesti putem cerebro-spinalne tečnosti a nakon toga se donosi odluka o eventulanom daljem onkološkom lečenju (38) (62).

- **Lečenje:** Više od polovine ependimoma dečjeg uzrasta javlja se kod dece mlađe od 3 godine, a 2/3 nalazi se u zadnjoj lobanjskoj jami (59).

Hirurška intervencija i radioterapija osnova su lečenja ependimoma kod dece. Glavni prognostički faktor je radikalnost hirurške intervencije. Određene lokalizacije tumora, kao što je zadnja lobanjska jama sa zahvatanjem pontocerebelarnog ugla, često dovode do nemogućnosti da se učini kompletna hirurška intervencija kod ovih pacijenata. U koliko nakon primarne hirurške intervencije na kontrolnom MR pregledu postoji tumorski rest planira se reintervencija, kada je to moguće, s tim da second-look hirurška intervencija često nije previše uspešna ako je primarna intervencija bila inkompletna.

Efektivnost postoperativne zračne terapije dokazana je boljom lokalnom kontrolom bolesti kao i boljim preživljavanjem. U slučaju kada bolest nije metastatska zračna terapija se sprovodi samo na ležište tumora. Kraniospinalna zračna terapija indicovana je u slučaju diseminacije u spinalni kanal i likvor, ali su doze adaptirane u odnosu na uzrast (63) (64).

Uloga hemioterapije u lečenju ependimoma i dalje nije dokazana. Hemioterapija je indicovana kod male dece (mlađe od 18 meseci) i to nakon učinjene hirurške intervencije da bi se odložila zračna terapija kao i u slučaju relapsa bolesti, i kod starije dece, i to kada više nije moguće ponoviti hiruršku intervenciju.

Lekovi koji ulaze u sastav hemioterapije ependimoma su etopozid, vinkristin, cyclophosphamide, visoke doze methotrexata i derivati platine (62) (65).

Iako su određene kombinacije adjuvantne hemioterapije pokazale efikasnost, ependimomi se mogu generalno smatrati hemiorezistentnim.

- **Prognoza:** Radikalna hirurška intervencija predstavlja glavni prognostički faktor nezvezano za gradus ili lokalizaciju. Sama lokalizacija tumora uticaće na mogućnost da se učini radikalna hirurška intervencija a samim tim uticaće i na ishod lečenja.

Metastatska bolest javlja se kod manje od 5% pacijenata i uvek je vezana za loš ishod. Pacijenti sa infratentorijalnom lokalizacijom imaju bolju prognozu. Pacijenti sa relapsom se ne mogu izlečiti ali mogu imati prolongirani EFS ponavljanim hirurškim resekcijama i hemioterapijom i/ili zračnom terapijom. Petogodišnje preživljavanje iznosi oko 70% kod dece kod koje je učinjena gross total resekcija a značajno je lošije kod one dece sa inkompletnom hirurškom intervencijom (66).

Lečenje pedijatrijske populacije sa ependimomima predstavlja i dalje izazov s obzirom na činjenicu da je kod skoro polovine pacijenata lečenje neuspešno. Prognoza je loša kod male dece i kod onih kod kojih nije učinjena gross total resekcija. Čak i kada radiološki nema vidljivog tumora nakon hirurške intervencije, kod oko 2/3 male dece dolazi do relapsa bolesti.

1.2.2. Embrionalni tumori

Embrionalni tumori nastaju od ćelija koje su normalno prisutne u razvoju embriona a potiču iz tkiva u razvoju kao i od sistema organa. Ovi tumori se obično dijagnostikuju kod dece mlađe od 5 godina. Najčešći embrionalni tumori su neuroblastom, Wilms tumor i retinoblastom. Takodje se u ovoj grupi nalaze se i meduloblastom i rabdomiosarkom (31).

1.2.2.1. Neuroblastom

- **Incidenција i etiologija:** U uzrasnoj grupi dece do 14 godina neuroblastom predstavlja oko 7% svih tumora i drugi je po učestalosti ekstrakranijalni tumor (4). Najčešći je solidni tumor tokom prve godine života, a retko se javlja nakon desete godine života. Češće se javlja kod dečaka (1,2:1). Najčešći je u uzrastu do 4 godine sa prosečnim uzrastom od 23 meseca. Neuroblastom je embrionalni tumor

simpatičkog nervnog sistema koji vodi poreklo od neuroblasta. Histopatološki spada u grupu „okruglih malih plavih ćelija“ (67).

- **Klinički simptomi:** Klinički simptomi zavise od mesta nastanka tumora, stadijuma bolesti kao i prisustva paraneoplastičnog sindroma. Kao tumor koji potiče od simpatičkog nervnog sistema, skoro polovina slučajeva potiče od nadbubrežne žlezde kada kliničkom slikom dominira palpabilna masa i bol u abdomenu. Ostala primarna mesta mogu biti glava, vrat i karlica od čega će zavisiti i klinički simptomi. Postoji povezanost uzrasta i mesta primarnog tumora te se kod dece do prve godine života neuroblastom najčešće javlja cervikalno i torakalno. Deca koja imaju lokalizaciju tumora cervikalno mogu imati Hornerov sindrom dok deca sa intraduralnom ili epiduralnom lokalizacijom mogu imati neurološke ispade. Neuroblastom metastazira putem limfe i krvnih sudova te oko 35% pacijenata ima regionalne a oko 50% regionalne i/ ili udaljene metastaze u trenutku postavljanja dijagnoze. Najčešća lokalizacija metastaza koje se šire putem krvi su kosti, koštana srž i jetra a ostala mesta koja mogu biti zahvaćena su limfni čvorovi, pluća, CNS i meka tkiva. (67) (68).
- **Dijagnoza:** Dijagnoza i određivanje stadijuma bolesti određuje se na osnovu internacionalnog sistema (International Staging System) i potvrđuje histopatološki prisustvom ćelija neuroblastoma u tumorskom tkivu ili koštanoj srži ali i verifikacijom povećanih vrednosti kateholamina ili metabolita kateholamina u serumu ili urinu (dopamin, homovanilična i vanilmandelična kiselina) (67) . Neophodna je CT /MR evaluacija primarnog mesta tumora a zatim i verifikacija potencijalnih mesta diseminacije te neophodan CT pregled pluća, scintigrafija skeleta i aspirat koštane srži a po potrebi, u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora kao i kliničke simptome, ostala potrebna dijagnostika. (69).
- **Lečenje:** Postoji internacionalni stav da se kombinacijom kliničkih i bioloških faktora najbolje procenjuje prognoza bolesti. Pacijenti su grupisani u tri stadijuma bolesti- nizak, srednji i visok. Pored stadijuma bolesti prognostički faktori uključuju uzrast, amplifikaciju *MYC* oncogena, histopatologiju i DNK index (ploidiiju). Strategija lečenja koncipira se u odnosu na na stadijum bolesti, uzrast i faktore rizika.

Najčešće se započinje hirurškom intervencijom i/ili hemioterapijom i zračnom terapijom.

Kod dece koja se nalaze u grupi niskog rizika najčešće je dovoljna samo hirurška intervencija a čak i oni sa inkompletnom hirurškom intervencijom u biološki povoljnoj grupi imaju preživljavanje preko 50%. Deca sa IVS stadijumom i *MYC N* amplifikacijom većinom imaju spontanu regresiju.

Kod dece sa srednjim rizikom lečenje se započinje hirurškom resekcijom nakon čega se nastavlja hemioterapijom u čiji sastav ulaze cisplatin, doxorubicin, etoposide i cyclophosphamide. Na ovaj način se izleči oko 95% dece (70).

Kod dece sa visokim rizikom postoji osetljivost na hemioterapiju i lečenje se započinje indukcijom hemioterapijom. Potom sledi lokalna kontrola bolesti koja na prvom mestu podrazumeva hiruršku intervenciju a potom i zračnu terapiju, s obzirom da je neuroblastom jedan od tumora koji je najviše radiosenzitivan. Veliku ulogu u lečenju ove grupe pacijenata ima i visokodozna hemioterapija sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze (67) (69).

- **Prognoza** : Ukupno preživljavanje je oko 79% s tim da je petogodišnje preživljavanje pacijenata u grupi visokog rizika i dalje loše, uz izražene rane i kasne neželjene efekte lečenja (71). Neuroblastom je uzrok smrti kod oko 15% umrle dece od malignih bolesti.

1.2.2.2 Wilms tumor

- **Incidencija i etiologija:** Wilms tumor (WT) je embrionalni tumor bubrega, obično se javlja kod dece mlađe od 5 godina i nešto češće kod devojčica. Tumori bubrega javljaju se u oko 6% svih tumora kod dece a 90% njih čini WT (72). U oko 5% slučajeva javlja se kao bilateralni oblik. Oko 6% dece sa ovim tumorom ima deleciju gena hromozoma 11 (11p13 i 11p15) a često se javljaju i genito-urinarne anomalije, aniridije, hipospadije, nespušteni testis, kriptorhidizam. Sporadično se javlja i kod

nekim sindroma kao što je Denys-Drash i Bechwith-Weidemann sindrom. Kod dece sa kongenitalnim anomalijama preporučuje se ultrazvučni skrining na tri meseca jer su oni u povećanom riziku za nastanak Wilmsovog tumora (4).

- **Klinički simptomi:** Najveći broj dece sa Wilms tumorom su asimptomatski pacijenti i imaju palpabilnu masu u abdomenu koju obično lekar ili roditelji slučajno primete. Oko 20% dece ima hematuriju, hipertenziju, temperaturu ili bol. Retko se javlja krvarenje i simptomi akutnog abdomena. Tumor se širi direktno ali i putem limfe i hematogeno ali su udaljene metastaze retke u trenutku dijagnoze (73).
- **Dijagnoza:** Nakon kliničkog pregleda potreban je ultrazvučni i CT/MR pregled abdomena kako bi se odredilo poreklo, lokalna proširenost i metastaze. Takođe je neohodan i CT pregled thoraxa.
- **Lečenje:** Veliki napredak u lečenju WT postignut je zahvaljujući multidisciplinarnim kooperativnim grupama (SIOP i Dečja onkološka grupa – Children Oncology Group-COG) koje su prezentovale značajnu količinu medicinskih podataka o lečenju ovih pacijenata, što je omogućilo da se ustanovi optimalniji tretman. Od 1971.g SIOP je sproveo 7 prospektivnih kliničkih studija za decu sa WT a 2016. je započela nova, osma studija, SIOP UMBRELLA 2016 s obzirom da su i pored generalno dobrog ishoda lečenja ovih pacijenata i dalje postojale podgrupe sa lošom prognozom i relapsom bolesti (72). Identifikacija ovih grupa pacijenata u ovom trenutku je od najveće važnosti za dalji napredak u lečenju dece sa WT (72). SIOP protokoli najčešće preporučuju početak lečenja primenom hemioterapije sa ili bez inicijalno učinjenog PH nalaza, nakon čega sledi hirurška intervencija i adjuvantna hemioterapija, sa ili bez zračne terapije. COG protokoli inicijalno preporučuju nefrektomiju nakon čega sledi hemioterapija i/ili zračna terapija. Važni prognostički faktori su uzrast, stadijum bolesti i histologija koja može biti anaplastična ili povoljna. Oko 90% dece ima povoljnu histološku formu (73)(74). Određivanje stadijuma bolesti obično se vrši nakon učinjene hirurške intervencije kada sama histološka dijagnoza određuje postoperativnu hemioterapiju. Postoperativna hemioterapija se onda bazira na tipu tumora (klasifikacija prema riziku) i stadijumu bolesti koji je

određen tokom hirurške intervencije. Prva podela tumora na nisku, srednju i visoku grupu rizika bazirana je prema histološkim podgrupama (75). Druga je podela prema karakteru hirurške intervencije na sledeće stadijume :

I stadijum- lokalna bolest ograničena samo na bubreg; bubreg je kompletno resekovano sa „čistim“ marginama

II stadijum - bubreg kompletno resekovano ali je došlo do perforacije bubrežne kapsule; infiltracije renalnog sinusa i/ili krvnih i limfnih sudova ili infiltracije okolnih organa ili vena (vena cava)

III stadijum – inkompletna resekcija tumora; pozitivni limfni čvorovi; ruptura tumora pre ili intraoperativno; tumor penetrira preko peritonealne površine; tumor biotiran pre preoperativne hemioterapije ili operacije

IV stadijum- hematogene i limfogene metastaze

V stadijum – bilateralni WT

Specifično lečenje planira se nakon određivanja kojoj grupi rizika i stadijumu bolesti pacijent pripada. Hemioterapijski agensi mogu se davati kao preoperativna i postoperativna hemioterapija a lekovi koji su efikasni kod WT su dactinomycin, doxorubicin i vincristine, cyclophosphamide i etoposide (73). Preoperativna hemioterapije daje se onda kada je neophodno smanjiti komplikacije hirurške intervencije kao što je ruptura tumora što onda dovodi do smanjenog intenziteta hemioterapije i izbegavanja zračne terapije (75). Zračna terapija može biti primenjena na ležište tumora, kao postoperativna 2 nedelje nakon operacije, i to za stadijume III-IV. U slučaju plućne diseminacije indikovano je i „kupanje pluća“.

- **Prognoza:** Savremeni protokoli lečenja doveli su do značajnog povećanja preživljavanja koje sada iznosi 80- 90%. Difuzna anaplazija je prva identifikovana kao faktor rizika za relaps bolesti i ti pacijenti se leče intenzivnijom hemio i zračnom terapijom. Često imaju rane i kasne toksične efekte lečenja kao što su kardiotoksičnost, oštećenje jetre i pluća (76).

1.2.2.3 Retinoblastom

- **Incidencija i etiologija:** Retinoblastom (Rb) je najčešći intraokularni primarni maligni tumor kod dece i vodi poreklo od retine koja je u razvoju. Najčešće se javlja u uzrastu do 5 godina i predstavlja oko 6% maligniteta u ovoj uzrasnoj grupi, dok u odnosu na sve maligne bolesti dece uzrasta do 14 godina čini oko 3% (4)(77).
- **Klinički simptomi:** Karakterističan je beli odsjaj zenice tj. leukokorija pri izlaganju jakom svetlu, te se često prvo primeti na fotografijama (odsutan je crveni odsjaj i vidljiv je upadljivo beli odsjaj). Može se prezentovati kao unilateralna i bilateralna bolest. Veoma retko se može videti uznapredovala forma sa proptozom, uveitisom, celulitisom ili glaukomom.

Oko polovine svih pacijenata sa Rb ima neku od mutacija *RBI* gena. To su svi pacijenti sa familijarnim Rb (oko 10% svih Rb), pacijenti sa nefamilijarnim bilateralnim Rb (oko 30% svih Rb) i odgovarajući broj unilateralnih pacijenata. Postoje nasledni i nenasledni oblik bolesti (9).

Nasledna forma predstavlja autozomno-dominantni poremećaj uzrokovan mutacijom *RBI* gena (78). Za njih je karakteristično prisustvo pozitivne porodične anamneze kao i bilateralni ili multifokalni tumori. Kod dece koja imaju mutaciju *RBI* gena u 25% slučajeva su mutirani gen nasledili od roditelja a u 75% postoji de novo mutacija. Pacijenti sa naslednim Rb kao izlečeni, u odrasloj dobi imaju veću verovatnoću za razvoj sekundarnih tumora posebno ako su tokom lečenja primali hemioterapiju ili zračnu terapiju (osteosarkom i melanom).

Nekada se kod pacijenata sa naslednim i bilateralnim Rb nezavisno javi i primarni tumor srednje linije mozga, najčešće pineoblastom, a ova povezanost se naziva „trilateralni retinoblastom“ (79).

- **Dijagnoza:** Za uspešno lečenje veoma je važna rana dijagnoza. Nju postavlja oftalmolog, oftalmološkim i ultrazvučnim pregledom. Biopsija nije neophodna. Indikovano je i MR endokranijuma da bi se isključila endokranijalna diseminacija kao

i eventualno prisustvo pineoblastoma koji se u retkim situacijama može javiti kod ovih pacijenata. U određenim uznapredovalim slučajevima (stadijum 3 i 4) indikovano je i citološki pregled likvora i aspirat koštane srži.

Poslednjih decenija zlatni standard za klasifikaciju Rb bila je Rees-Elsworth klasifikacija koja je bila osmišljena tako da procenjuje mogućnost da se sačuva oko nakon zračne terapije (80). U poslednjoj deceniji objavljeni su uspešni rezultati koji su postignuti protokolima koji su uveli hemoredukciju i fokalnu terapiju, čime se značajno smanjio broj enukleisanih pacijenata. Samim tim stvorila se potreba za novom klasifikacijom koja bi omogućila procenu opstanka oka nakon hemoredukcije i fokalne terapije (81).

Prema novom Internacionalnom sistemu za određivanje stadijuma Rb (International Retinoblastoma Staging System – IRSS) pacijenti su klasifikovani prema obimu resekcije i prisustvu kliničkih znakova bolesti i to u 5 stadijuma:

- Stadijum 0- pacijenti koji se leče konzervativno
- Stadijum I- enukleisani pacijenti; histološki kompletna resekcija uključujući i situaciju kada postoji infiltracija n. opticus-a postlaminarno ali su čiste linije resekcije
- Stadijum II - enukleacija uz minimalni rest
- Stadijum III - regionalno proširena bolest; u polju orbite i regionalnih limfnih čvorova
- Stadijum IV - metastatska bolest; a) hematogene metastaze koje mogu biti pojedinačne i multiple van CNS i b) metastaze u CNS .

Radi procene da li stepen invazije tumora u omotače oka i optički nerv ima prognostički i terapijski značaj koncipirana je još jedna podklasifikacija za ekstraretinalne stadijume I i II Rb. U slučaju bilateralnih tumora predviđeno je da se svako oko klasifikuje posebno.

- **Lečenje:** Lečenje retinoblastoma zavisi od stadijuma bolesti. Kod pacijenata kod kojih je moguće sačuvati vid lečenje se inicijalno započinje hemioterapijom tzv. hemoredukcijom a potom se u lečenje uključuje i lokalna hemioterapija direktno subkonjunktivalno intra-arterijalno (carboplatinom), uz neki vid fokalne terapije od kojih je najčešća krioterapija, termo terapija i terapija laserom (82) (83). Kada nije moguće sačuvati vid indikovana je enukleacija nakon čega je za dalje planiranje lečenja veoma važna patohistološka analiza enukleisanog oka sa jasno definisanim poljima invazije struktura oka i vidnog živca (84) (85) (86).

Stadijuma O leči se primenom hemioterapije i fokalne terapije. Stadijum I osim u selektovanim slučajevima uglavnom lečenje završava nakon enukleacije. Pacijenti sa stadijumom II lečenje nastavljaju hemioterapijom a u određenim slučajevima i zračnom terapijom mada ne postoji jasan konsenzus. Stadijum III nastavlja lečenje primenom hemioterapije i zračne terapije a postoje dobre prognoze čak i za ovaj stadijum Rb. Stadijum IV predstavljaju pacijenti sa hematogenim metastazama i metastazama u CNS. Pacijenti sa hematogenim metastazama dosta se uspešno leče visokodoznom hemioterapijom sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze. Pacijenti sa CNS metastazama imaju i dalje mnogo lošiju prognozu (84) (87).

Citostatici koji se daju u lečenju Rb zavise od stadijuma bolesti a efikasan je carboplatinum, vincristine, etoposide i cyclophosphamide.

- **Prognoza:** Stopa preživljavanja pacijenata sa retinoblastomom je visoka i iznosi $\geq 95\%$ u razvijenim zemljama. Čak i deca sa stadijumom 3 i 4 nakon primene intenzivnih protokola lečenja imaju preživljavanje oko 70%. Invazija optičkog nerva, horioidee i sklere povezana je sa ekstraokularnim relapsom. Vodeći uzrok smrti ovih pacijenata su sekundarni tumori. Trenutni cilj u razvijenim zemljama je smanjenje neželjenih efekata lečenja (88).

Za sve pacijente sa retinoblastomom se preporučuje genetsko savetovanje (89).

1.2.3. Koštani tumori i mekotkivni sarkomi

Dva najčešća tumora kostiju kod dece su osteosarkom (OS) (56%) i Ewing sarkom (ES) (33%). Najčešći tip tumora mekih tkiva je rhabdomiosarkom.

1.2.3.1. Osteosarkom

- **Incidencija i etiologija** : Osteosarkom (OS) je najčešći maligni tumor kostiju kod dece i adolescenata sa incidencijom 4,4/ milion. Najveća incidencija je u drugoj deceniji života a jako retko se javlja kod dece mlađe od 5 godina. OS potiče od primitivne koštane stem ćelije a najčešće nastaje u onim delovima gde kost najbrže raste, kao što su distalni femur i proksimalna tibija. Faktor rizika za nastanak OS predstavlja prethodna zračna terapija koja je sprovedena tokom lečenja drugog primarnog tumora. Neke studije su pokazale da oko 10% dece sa OS ima *TP53* mutaciju (90). Takođe deca sa naslednim oblikom retinoblastoma, deca sa Li-Fraumeni sindromom kao i nekoliko drugih sindroma imaju povećanu incidenciju za razvoj OS (91).
- **Klinički simptomi**: Od simptoma se prvo javlja bol, u početku sporadično, često se intenzivira noću, a kada dođe do pogoršanja pojavljuje se i otok. Najčešće su zahvaćene duge kosti. Oko 20% pacijenata u trenutku dijagnoze ima metastaze od kojih su najčešće one na plućima (31) (92) .
- **Dijagnoza**: Dijagnoza se postavlja nakon biopsije koja može biti iglena ili incizionna, a bioptička trasa mora biti tako pozicionirana da kasnije bude obuhvaćena hirurškom ekscizijom. Evaluacija primarnog tumora može biti radiografski snimak i magnetna rezonanca. Za evaluaciju metastaza koristi se Rtg ili CT pluća a za postojanje koštanih metastaza scintigrafija skeleta.
- **Lečenje**: Svi pacijenti primaju hemioterapiju zato što većina pacijenata koja je lečena samo lokalnom terapijom vrlo brzo razvije plućne metastaze. Trenutni standard lečenja lečenja je neoadjuvantna hemioterapija nakon koje sledi hirurška intervencija sa ciljem očuvanja ekstremiteta (ili funkcije regije u kojoj se tumor nalazi) a potom i adjuvantna hemioterapija (93). Tri leka koja su pokazala efikasnost u lečenju OS su

cisplatin, doxorubicin i metotrexat u visokim dozama, i ova kombinacija (MAP) veoma je zastupljena u lečenju OS kao preoperativna i postoperativna terapija. Ifosfamid sa i bez vepezida može imati dejstvo u poboljšanju EFS kod pacijenata sa metastazama (94). Za lokalnu kontrolu bolesti amputacija je bila standardni tretman pre razvoja savremenih dijagnostičkih i hirurških procedura koje su omogućile radikalno operativno lečenje uz očuvanje ekstremiteta i njegove funkcije (limb salvage hirurgija). Očuvanje ekstremiteta postiže se različitim tehnikama u zavisnosti od lokalizacije tumora na ekstremitetima kao što su implantacija endoproteza, alografta ili kadaveričnog grafta (95). Karakter hirurške intervencije treba da obezbedi radikalnost i široke linije resekcije bez prisustva malignih ćelija (96) (97) .

Za pacijente sa metastatskom bolešću na početku lečenja prognoza je i dalje loša. Osim intenzivne hemioterapije najbitniji je agresivan hirurški pristup koji podrazumeva uklanjanje svih metastatskih promena kada je to moguće. Plućne metastaze nekada mogu biti brojne i ne uvek vidljive na CT pregledu te se tokom torakotomije vrši dodatna eksploracija palpacijom. I pored primenjivanih agresivnih terapijskih pristupa prognoza metastatskih pacijenata i dalje je loša (98) (99).

- **Prognoza:** Lečenje osteosarkoma hemioterapijom koja je sastavljena od više citostatika i resekcijom rezultirala trodišnjim EFS kod 60-70% . Najvažniji prediktori preživljavanja su postojanje metastaza, histološki odgovor na preoperativnu hemioterapiju i postojanje kompletne hirurške resekcije. Aksijalna lokalizacija kao i veliki volumen tumora predstavljaju loš prognostički znak (100).

Trajne posledice lečenja odnose se na kardiotoksičnost zbog primene antraciklina, oštećenje sluha i bubrega zbog primene derivata platine (cisplatinum) kao i sekundarni maligniteti i infertilitet zbog alkilirajućih agenasa.

Dece sa koštanim tumorima, pored dece lečene od tumora CNS-a i retinoblastoma, spadaju u grupu dece sa malignim bolestima koja su najviše fizički limitirana kako u obavljanju svakodnevnih aktivnosti tako i u sportu (33). Ne postoji razlika u preživljavanju i pojavi lokalnog relapsa između dece kod koje je učinjena amputacija i limb salvage hirurgija ako su postignute adekvatne margine i primenjena hemioterapija. Važan faktor za kvalitet života ovih pacijenata je koštana zrelost jer

ona direktno utiče na tip hirurške intervencije. Deca koja su još u fazi rasta nakon inicijalne operacije često imaju brojne dodatne intervencije u cilju prilagođavanja rastu zdravog ekstremiteta. U odraslom dobu ovi pacijenti imaju povećan rizik za dodatne rekonstruktivne intervencije i komplikacije (101).

1.2.3.2 Ewing sarkom

- **Incidencija i etiologija:** Ewing sarkom (ES) je drugi po učestalosti primarni maligni tumor kostiju kod dece i adolescenata sa incidencijom 2,9 na milion, ali se viđa i kod odraslih. Javlja se u kostima ekstremiteta (50%), kostima karlice (20%) kao i u kostima drugih delova tela, ali se može se javiti i u mekim tkivima. Češće se javlja kod mlađe dece i adolescenata, sa većom učestalošću kod dečaka (1,5/1). ES histološki spada u grupu „okruglih malih plavih ćelija“ a imunohistohemijska analiza pokazuje značajnu *CD99* pozitivnost, *PAS* kao i *FLII* ekspresiju kod oko 80 % pacijenata. ES tumore karakteriše t(11;22) translokacija ili (21,22) rearanžman (102) (103) .
- **Klinički simptomi:** Prvi simptom je najčešće bol koji je često povezan sa traumom. Kasnije se javlja otok i palpabilna tumorska masa.
- **Dijagnoza:** Dijagnoza se postavlja Rtg/CT/MR snimkom mesta tumora a potvrđuje biopsijom koja može biti iglena ili incizionna, a bioptička trasa mora biti tako pozicionirana da kasnije bude obuhvaćena hirurškom ekscizijom u koliko će to biti vid lokalne kontrole bolesti. S obzirom na to, preporučuje se da se biopsija učini u centru koji ima iskustvo sa tumorima kostiju. Biopsijom se dobija materijal za konvencionalnu histologiju ali i za molekularnu biologiju. Za evaluaciju metastaza koristi se CT pluća, scintigrafija skeleta i bilateralni aspirati koštane srži ili biopsije, i po izboru PET CT. Oko 20% pacijenata ima metastaze na početku lečenja, a mesta gde ES najčešće metastazira su pluća (10%), kosti (10%) i koštana srž (104).

- Lečenje:** Kod pacijenata sa lokalizovanom formom bolesti uvođenje multimodalnog pristupa lečenju koji podrazumeva kombinaciju hemioterapije, hirurgije i/ili zračne terapije povećala je petogodišnju stopu preživljavanja sa <10% na > 60%. Svi protokoli, posle biosije, preporučuju 3-6 ciklusa inicijalne hemioterapije nakon čega sledi operacija a potom još 6-10 ciklusa hemioterapije. Kombinuje se 4-6 citostatika (ifosfamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide i dactinomycin) od kojih su najefektniji alkilirajući agensi (ifosfamid i cyclophosphamide) i doxorubicin. Hirurška intervencija je najbolji vid lokalne kontrole bolesti. Zračna terapija je indikovana u koliko nije moguće učiniti hiruršku intervenciju, ako je hirurška intervencija marginalna kao i u slučajevima kada je procenat tumorske nekroze na inicijalnu hemioterapiju <10%, pri čemu su doze zračenja različite u zavisnosti od indikacije. Pacijenti koji imaju metastaze na početku lečenja obično imaju isti princip lečenja kao za lokalizovanu formu s tim da se metastaze uglavnom tretiraju zračnom terapijom. Pokušaj uvođenja visokodozne hemioterapije nakon koje sledi transplantacija matičnih ćelija hematopoeze nije dalo očekivane rezultate (105). Kod pacijenata sa plućnim metastazama hirurško uklanjanje preostalih promena nakon inicijalne hemioterapije i zračna terapija celih pluća (“kupanje pluća”) može dati rezultate (104).
- Prognoza:** Procenat izlečenja ES sa nemetastatskom bolešću je porasla u poslednjih 30 godina i sada iznosi oko 60-70% (106). Pacijenti sa metastatskom bolešću imaju jako lošu prognozu sa izlečenjem od oko 20%, s tim da bolju prognozu imaju pacijenti sa plućnim metastazama (107). Ostali prognostički faktori su veličina tumora, povišene vrednosti serumske laktat dehidrogenaze (LDH), aksijalna lokalizacija i uzrast >15 godina, a za decu kod koje je u toku lečenje loš procenat nekroze na preoperativnu hemioterapiju ($\leq 10\%$) kao i inkompletna hirurška intervencija ili situacija kada nije moguće učiniti hiruršku intervenciju. Uloga mega terapije sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze i dalje je kontroverzna (104) (108) (109).

- **Praćenje:** Jedini prognostički faktor u slučaju relapsa je vreme do relapsa, i pacijenti kod kojih je prošlo više od 2 godine od inicijalne dijagnoze imaju bolji ishod. Relaps se najčešće javlja u prve tri godine praćenja (104) (110).
- Kasne posledice intenzivnog lečenja su brojne. Može doći do kardiotoksičnosti zbog primene antraciklina, infertiliteta nakon primene alkilirajućih agenasa ili zračne terapije karlice i sekundarnih maligniteta kao posledica zračne i/ili hemioterapije. Sekundarna leukemija, najčešće akutna mijeloidna leukemija, može se, ali retko, javiti u periodu od 2-5 godina praćenja. Zračna terapija kostiju u zavisnosti od uzrasta u trenutku lečenja može dovesti do deformiteta i zastoja u rastu. Zračenje grudnog koša može dovesti do plućne fibroze i srčane disfunkcije. Zbog toga je neophodno dugotrajno praćenje ovih pacijenata (111).

1.2.3.3 Rabdomiosarkom

- **Incidencija i etiologija:** Rabdomiosarkom (RMS) je tumor građen od ćelija od kojih u normalnim uslovima nastaju skeletni mišići. RMS čini polovinu svih mekotkivnih sarkoma u dečjem uzrastu sa incidencijom 4,5 slučaja na milion dece i adolescenata godišnje, predstavlja 3% svih malignih bolesti u dečjoj populaciji a 2% tumora kod adolescenata (112).

RMS su podeljeni u 3 podtipa, od kojih se kod dece javljaju dva, i to embrionalni i alveolarni RMS, dok se pleomorfni javlja kod odraslih. Embrionalni RMS je češći (75-80 %) a učestalost mu je najveća u uzrastu ispod 5 godina, dok incidencija alveolarnog RMS (15-20%) ne zavisi od uzrasta. Embrionalni RMS ima bolju prognozu i manje agresivan klinički tok od alveolarnog RMS. Kod alveolarne forme skoro je uvek prisutan *PAX-FOXO1* fuzioni gen dok kod embrionalnog RMS nikad nije prisutan, te se njegova detekcija koristi u slučajevima kada je histološki teško odlučiti o kojoj se formi radi (4) (102)(113)(114) .

- **Klinički simptomi:** Najčešća lokalizacija embrionalnog RMS je regija glave i vrata (uključujući ekstraokularne mišiće), genitourinarni trakt i retroperitoneum, dok se alveolarni RMS najčešće javlja na trupu i ekstremitetima. Prezentuju se bolom, tumefaktom i/ili otokom, a simptomi zavise od lokalizacije tumora. Orbitalni RMS dovodi do proptoze ili protruzije, RMS bešike ili prostate može dovesti do urinarne retencije dok se RMS ekstremiteta najčešće prezentuje bolom.
- **Dijagnoza :** Dijagnoza se postavlja nakon biopsije. Evaluacija primarnog tumora može biti radiografski snimak, magnetna rezonanca i/ili CT. RMS najčešće metastazira u pluća, kosti i koštano srž. Za evaluaciju metastaza koristi se CT pluća, scintigrafija skeleta, PET/CT i bilateralni aspirati kosne srži ili biopsije. Neophodna je i evaluacija lokoregionalnih limfnih čvorova. RMS je povezan sa brojnim sindromima uključujući Li-Fraumeni sindrom i Neurofibromatozu tip1 (115).
- **Lečenje:** Svi pacijenti primaju hemioterapiju zajedno sa hirurškom intervencijom i/ili zračnom terapijom kao vidom lokalne kontrole bolesti. Od kada je u lečenje RMS uveden adaptirani način lečenja za različite grupe rizika kao i multidisciplinarni pristup i bolja suportivna nega procenat izlečenja je porastao. Prognostički faktori koji su bitni za stratifikaciju bolesti su:
 - lokalizacija tumora (koja može biti povoljna –ili nepovoljna-),
 - veličina tumora ($\leq 5\text{cm}$ ili $\geq 5\text{cm}$),
 - histološka forma (povoljna ili nepovoljna) ,
 - radikalnost hirurške intervencije i linije resekcije ,
 - zahvaćenost limfnih žlezda i
 - postojanje udaljenih metastaza.

Na osnovu njih RMS su svrstani u nekoliko grupa rizika (od niskog do veoma visokog) a svaka grupa ima i različitu prognozu. Povoljne lokalizacije tumora su

genitalni trakt kod devojčica, paratestikularni tumori i neparameningelani tumori glave i vrata. Povoljna histologija je embrionalni RMS kao i veličina tumora $\leq 5\text{cm}$. Povoljna histološka forma je embrionalni tip RMS (116) .

Sastav hemioterapije zavisi od grupe rizika kojoj RMS pripada, može biti sastavljena od ifosfamida, vinkristina, actinomycina D i/ili doxorubicina (IVA; IVADo), traje 6 meseci, odnosno 9 ciklusa. U slučaju da je pacijent u grupi visokog rizika najnovije preporuke govore u prilog nastavka lečenja primenom hemioterapije održavanja i nakon završenih 6 meseci terapije, i to sa niskim dozama oralnog cyclophosphamida i vinorelbina tokom narednih 6 meseci (117). Kod metastatskih pacijenata lečenje je intenzivnije, sastavljeno od 6 citostatika i to ifosfamide, vincristine, etoposide, carboplatinum, epirubicin i actinomycin D (CEVAIE). I dalje su u toku studije koje imaju za cilj poboljšanje ishoda lečenja za ove pacijente (118). Lokalna kontrola bolesti postiže se kompletnom hirurškom resekcijom i/ili zračnom terapijom (119) (120) .

- **Prognoza:** Od kada je uveden adaptirani način lečenja RMS koji je prilagođen stepenu rizika uz multidisciplinarni pristup procenat izlečenja je porastao i za nemetastatske pacijente iznosi oko 70% (121). Pacijenti koji spadaju u grupu veoma visokog rizika kao što su metastatski pacijenti, pacijenti sa alveolarnom histologijom i nepovoljnom lokalizacijom tumora imaju lošu prognozu sa $\leq 20\%$ preživljavanja (122) (123).

Kod ovih pacijenata može doći do razvoja kasnih posledica lečenja koje u mnogome zavise od uzrasta, lokalizacije tumora i grupe rizika odnosno intenziteta lečenja koji je njima uslovljen. Kao posledica hemioterapije može doći do kardiotoxicnosti zbog primene antraciklina, infertiliteta nakon primene alkilirajućih agenasa ili zračne terapije karlice (124), endokrinološke disfunkcije nakon zračenja reproduktivnih organa ili hipotalamo-hipofizne osovine ali i sekundarnih maligniteta kao posledica zračne i/ili hemioterapije posebno ako se radi o deci sa NF1 (125) (126).

1.3 Kvalitet života dece obolele od malignih bolesti

Incidencija malignih bolesti kod dece konstantno i postepeno raste u poslednjih 40 godina za oko 0,6% godišnje ali se u periodu od 1975-2017, stepen mortaliteta smanjio za skoro 50% zahvaljujući savremenim principima dijagnostike i lečenja (SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017) .

Ovo povećanje preživljavanja je ohrabrujuće ali je dovelo i do toga da se deca i njihove porodice sada u dužem periodu suočavaju sa društvenim, emocionalnim i fizičkim problemima koje nosi dijagnoza maligne bolesti. Samim tim stvorila se potreba da se u mnogim kliničkim istraživanjima i istraživanjima zdravstvenih službi sve veća pažnja posvećuje aspektu kvaliteta života dece obolele od malignih bolesti kao jednom od bitnih ishoda lečenja pored tradicionalnih kao što su period bez pojave događaja vezanih za bolest (EFS) i ukupno preživljavanje (OS) (127)(128).

Ovi pacijenti tokom lečenja mogu imati više ili manje izražene neželjene efekte same onkološke terapije a neki i kasne posledice lečenja, koje mogu biti i trajne. Zato postaje sve bitnije da se prilikom izbora modaliteta lečenja u obzir uzme i njegov uticaj na kvantitet i kvalitet života deteta (129).

Sam termin Kvalitet života (eng. Quality of life - QOL) odnosi se na uticaj multiplih faktora, uključujući zdravlje, okolinu, politiku, zajednicu i ekonomiju na standard života pojedinca. Kvalitet života vezan za zdravlje (eng. Health related quality of life- HRQL) je usko fokusiran i odnosi se na oblasti funkcionisanja deteta ili adolescenta koje su pod direktnim uticajem bolesti ili lečenja (130).

Sekcija Američkog Društva za Onkologiju koja se bavi kvalitetom života u oblasti dečje onkologije (eng. American Society Workshop on Quality of Life in Children's Cancer) definisalo je HRQL dece obolele od malignih bolesti kao multidimenzionalnu kategoriju koja obuhvata fizičko, socijalno i emocionalno funkcionisanje deteta, mereno iz perspektive i deteta i njegove porodice, a osetljivo na promene koje se javljaju tokom njegovog razvoja.

S obzirom na ovu definiciju i HRQL instrumenti moraju biti multidimenzionalni, sastavljeni najmanje od fizičkog, mentalnog i socijalnog aspekta (127).

Niska incidencija malignih bolesti u dečjoj populaciji, velika raznolikost tipova maligniteta i stadijuma bolesti, modaliteta, dužine i intenziteta lečenja kao i širok opseg uzrasta dece od kojih svaki za sebe ima svoje specifičnosti u fizičkom, kognitivnom i emocionalnom funkcionisanju otežavaju praćenje kvaliteta života ovih pacijenata (38) (131).

Da bi bilo moguće proceniti i porediti HRQL dece obolele od malignih bolesti, populacije koja je izuzetno heterogena, neophodno je bilo formiranje internacionalnih setova bazičnih QOL instrumenata koji bi mogli da se koriste kao mera u različitim kulturama i različitim uzrasnim grupama (48) (131) .

Većina instrumenata koji se koriste za ispitivanje i merenje HRQL kod dece obolele od malignih bolesti mogu se kategorisati kao generički, specifični za bolest i modularni (132). Generički instrumenti su opšti i mogu se koristiti i kod zdrave i kod bolesne populacije te omogućavaju poređenje između različitih grupa. Instrumenti koji su specifični za bolest osetljiviji su na promene kvaliteta života koje nastaju kao posledica promena zdravstvenog stanja, u ovom slučaju stanje vezano za malignu bolest, ali se kod njih ne može vršiti poređenje sa opštom populacijom. Dok modularni instrumenti kombinuju elemente prethodna dva instrumenta (130) (133) .

Najčešće korišćena modularna skala za pedijatrijsku populaciju je PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) (130). Za merenje HRQL kod dece obolele od malignih bolesti u okviru PedsQL postoje generičke skale koje se mogu koristiti i u slučajevima drugih oboljenja i to su Opšti upitnik o kvalitetu života i Upitnik o zamoru. Specifične skale vezane za maligne bolesti kod dece su skala za decu sa tumorima mozga i Opšti upitnik za decu sa malignim bolestima (134) . PedsQL model je tako dizajniran da se modularnim pristupom integrišu mere generičkih upitnika i upitnika specifičnih za određenu bolest. Prednost PedsQL upitnika je i mogućnost ispitivanja dece uzrasta 2-18 godina, i to kao upitnik koji dete samostalno popunjava kao i paralelni upitnik koji popunjavaju roditelji za dete (proxy upitnik), što je izuzetno važno. I pored truda da se HRQL instrumenti koncipiraju tako da i

malo dete može što samostalnije da ga popuni uvek će postojati potreba za proxy upitnicima kako zbog odojčadi tako i zbog dece koja, zbog lošeg opšteg stanja, nisu u stanju da samostalno popunjavaju upitnike. Radi boljeg poređenja upitnici su grupisani u četiri uzrasne grupe, i to najmladja deca (2-4 godine), malo dete (4-7 godina), starije dete (8-12 godina) i adolescenti (12-18 godina), što je veoma važno s obzirom da su ograničenja i smetnje različiti u zavisnosti od uzrasta deteta. Na primer, gubitak kose izuzetno je stresan za adolescente dok maloj deci ne predstavlja problem (127)(130) (135) .

Izazovi kod merenja HRQL su veliki, posebno kada se ispitivanje vrši tokom onkološkog lečenja, kada je zdravstveni status pacijenata veoma promenljiv. Takodje, veliki problem je validna procena stanja kod jako male dece koja čine značajan procenat dece obolele od malignih bolesti. Kod mnoge dece lečenje dugo traje, te tokom samog lečenja dolazi do promene u fizičkom, emocionalnom, kognitivnom i socijalnom razvoju što otežava merenje HRQL, a najizraženije je kod predškolske dece. Te promene zahtevaju primenu različitih formata i sadržaja HRQL instrumenata. Posebno je bitan način dizajniranja proxy upitnika tj. upitnika koji popunjavanju roditelji/staraoci za veoma malu decu ili decu koja nisu sposobna da samostalno procene svoj HRQL. Kod primene proxy upitnika uvek postoji bojazan da će roditelji ili podceniti ili preceniti ispitivane komponente HRQL (130) (136).

Prilikom interpretacije HRQL rezultata moraju se uzeti u obzir sva navedena ograničenja ovakvih instrumenata istraživanja, kako ona vezana za proxy upitnike, tako i uticaj uzrasta dece i njihov razvojni stadijum u trenutku ispitivanja, kao i izazov procene stanja pacijenata kod kojih je u toku specifično onkološko lečenje. I pored svih ovih ograničenja, HRQL instrumenti pružaju nam informacije koje su važan i neophodan deo istraživanja u oblasti pedijatrijske onkologije (137).

Očigledno je da postoji još mnogo informacija koje treba da sagledamo i naučimo vezano za uticaj onkološkog lečenja na HRQL dece te da su dalja istraživanja neophodna. Praćenje kvaliteta života ove dece i njihovih porodica važno je za bolje razumevanje njihovih potreba kako u trenutku postavljanja dijagnoze tako i u periodu lečenja i praćenja (138) (139). Na kraju treba naglasiti važnost i ulogu HRQL u situacijama palijativnog lečenja kada

adekvatan tretman i procena pomaže umirućem detetu i njegovoj porodici da taj period prođe dostojanstveno (136).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su sledeći:

1. Procena kvaliteta života dece sa novootkrivenim solidnim tumorima i njihovih roditelja na početku onkološkog lečenja
2. Određivanje i korelacija kliničkih i demografskih parametara koji imaju najveći uticaj na kvalitet života dece sa novootkrivenim solidnim tumorima
3. Procena uticaja socio-ekonomskih karakteristika roditelja na kvalitet života obolele dece i njihove porodice

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Ispitivana grupa bolesnika

Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka i obuhvatilo je grupu dece uzrasta od 2-18 godina sa novootkrivenim solidnim tumorima koja su bila hospitalizovana na Službi za pedijatrijsku onkologiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, radi započinjanja specifičnog onkološkog lečenja primenom hemioterapije i/ili zračne terapije, u periodu od decembra 2016. godine do januara 2018.g.

Najčešći tipovi solidnih tumora kod dece koja se leče na Službi za pedijatrijsku onkologiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije su tumori centralnog nervnog sistema, koštani tumori i tumori mekih tkiva. Ukupan broj dece koja su učestvovala u istraživanju bio je 51.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata bili su: uzrast 2-18 godina, dijagnoza novootkrivenog solidnog tumora (patohistološki nalaz ili u slučaju tumora moždanog stabla verifikacija na MR pregledu endokranijuma) i odluka odgovarajućeg konzilijuma za započinjanje specifičnog onkološkog lečenja.

Kriterijumi za isključivanje pacijenata bili su: odbijanje učešća u studiji i deca sa težim psihijatrijskim poremećajima.

Skoro sva deca sa tumorima CNS bila su inicijalno operisana na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije gde je učinjena i patohistološka verifikacija. Deca sa koštanim tumorima imala su inicijalno učinjenu biopsiju tumora na Institutu za ortopedske bolesti Banjica, a patohistološka verifikacija je učinjena na Medicinskom fakultetu. Ostali pacijenti imali su učinjenu inicijalnu dijagnostiku u nekom od referentih centara u Srbiji.

Nakon postavljanja dijagnoze pacijenti su prikazivani odgovarajućim konzilijumima:

- Konzilijum za CNS – Klinika za neurohirurgiju Kliničkog Centra Srbije
- Konzilijum za sarkome - Institut za ortopedske bolesti Banjica
- Pedijatrijski konzilijum Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije.

Pacijenti su bili podeljeni u tri grupe prema tipu tumora:

- Deca sa tumorima centralnog nervnog sistema
- Deca sa koštanim tumorima
- Deca sa tumorima mekih tkiva

S obzirom da su upitnici za kvalitet života PedsQL koje su popunjavala deca i roditelji koncipirani prema uzrastu, pacijente smo podelili u četiri uzrasne grupe:

- 2-4
- 4-7
- 8-12
- 13-18

3.2 Instrumenti merenja kod dece

3.2.1. Kliničke i demografske karakteristike dece

Za uticaj kliničkih i demografskih parametara dece analizirali smo sledeće podatke: pol, uzrast, tip tumora, lokalizaciju tumora, stadijum bolesti i eventualno prisustvo komorbiditeta.

3.2.2 Kvalitet života dece vezan za zdravlje (HRQL) meren PedsQL upitnicima

Kao skalu za procenu HRQL dece obolele od solidnih tumora izabrali smo PedsQL upitnik (Pediatric Quality of Life Inventory) koji predstavlja multidimenzionalni upitnik koji se brzo popunjava, adaptiran je za uzrast a sastoji se od paralelnih upitnika za dete i proxy upitnika za roditelja. Ovaj upitnik je ujedno i najčešće korišćena skala merenja za pedijatrijsku populaciju sa malignim bolestima. Ona predstavlja modularni instrument dizajniran da meri HRQL dece i adolescenata uzrasta 2-18 godina. Korišćene su dve skale koje su namenjene, uopšteno, pedijatrijskoj populaciji i to PedsQL Opšti upitnik o kvalitetu

života kod dece (PedsQL 4.0 Generic Core Scale) i PedsQL Upitnik o zamoru kod dece (PedsQL Multidimensional Fatigue Scale) (140)(141).

PedsQL 4.0 Generic Core Scale je Opšti upitnik o kvalitetu života kod dece i predstavlja multidimenzionalni upitnik koji je sastavljen od upitnika koje popunjava dete i proxy upitnika koji popunjava roditelj. Moguće ga je integrisati sa drugim upitnicima koji su specifični za određenu bolest. PedsQL Multidimensional Fatigue Scale je multidimenzionalni upitnik o zamoru kod dece. Korišćene su i dve skale specifične za bolest i to Upitnik za decu sa malignim bolestima PedsQL 3.0 Cancer Module i Upitnik za decu sa tumorima mozga PedsQL Brain Tumor Module (134) (135).

Za decu uzrasta 2-4 godine podatke su davali roditelji putem proxy upitnika. Za decu stariju od 5 godina postojali su paralelni upitnici za dete i za roditelja s tim da su deca uzrasta 5-7 godina upitnike popunjavali uz pomoć anketara a starija od 8 godina samostalno.

- PedsQL 4.0 Generic Core Scale

Roditeljski izveštaj za decu od 2-4 godine PedsQL 4.0 upitnika sastoji se od 21-og pitanja koja obuhvataju 4 oblasti: fizičko funkcionisanje, emocionalno funkcionisanje, socijalno funkcionisanje i funkcionisanje u školi. Visoke vrednosti skora (računate na osnovu rezultata iz Likertove numeričke skale sa 5 ponuđenih vrednosti od 0 do 4) ukazuju na bolji kvalitet života. Dečji i roditeljski izveštaji PedsQL 4.0 upitnika za decu 5-7 godina, decu 8-12 godina i tinejdžere 13-18 godina sastoje se od 23 pitanja podeljenih u 4 oblasti: fizičko funkcionisanje, emocionalno funkcionisanje, socijalno funkcionisanje i funkcionisanje u školi. Visoke vrednosti skora (računate na osnovu rezultata iz Likertove numeričke skale sa 5 ponuđenih vrednosti - 0 do 4 ili sa 3 ponuđene vrednosti - 0, 2 i 4 za dečji izveštaj za uzrast od 5-7 godina) ukazuju na bolji kvalitet života.

- Brain Tumor Module

Roditeljski izveštaj za decu od 2-4 godine sastoji se od 17 pitanja iz 5 oblasti: bol i patnja, pokret i ravnoteža, proceduralna anksioznost, mučnina i zabrinutost. Visoke vrednosti skora (računate na osnovu rezultata iz Likertove numeričke skale sa 5 ponuđenih vrednosti -0 do 4) ukazuju na manje problema.

Dečji i roditeljski izveštaj za decu starosti 5-7 godina sastoji se od 23 pitanja iz 6 oblasti: kognitivni problemi, bol i patnja, pokret i ravnoteža, proceduralna anksioznost, mučnina i zabrinutost. Visoke vrednosti skora (računate na osnovu rezultata iz Likertove numeričke skale sa 5 ponuđenih vrednosti -0 do 4 ili sa 3 ponuđene vrednosti-0, 2 i 4 za dečji izveštaj za uzrast od 5-7 godina) ukazuju na manje problema.

Dečji i roditeljski izveštaj za decu od 8 do 12 godina i tinejdžere od 13 do 18 godina sastoji se od 24 pitanja iz 6 oblasti: kognitivni problemi, bol i patnja, pokret i ravnoteža, proceduralna anksioznost, mučnina i zabrinutost. Visoke vrednosti skora (računate na osnovu rezultata iz Likertove numeričke skale sa 5 ponuđenih vrednosti -0 do 4) ukazuju na manje problema i bolji kvalitet života.

- PedsQL 3.0 Cancer Module

Roditeljski izveštaj za decu uzrasta 2-4 godine sastoji se od 25 pitanja iz 8 oblasti: bol i patnja, mučnina, anksioznost vezana za medicinske procedure, anksioznost vezana za lečenje, zabrinutost, kognitivni problemi, doživljaj fizičkog izgleda i komunikacija. Visoke vrednosti skora (računate na osnovu rezultata iz Likertove numeričke skale sa 5 ponuđenih vrednosti -0 do 4) ukazuju na manje problema.

Dečji i roditeljski izveštaj za decu uzrasta 5-7 godina sastoji se od 26 pitanja iz 8 oblasti: bol i patnja, mučnina, anksioznost vezana za medicinske procedure, anksioznost vezana za lečenje, zabrinutost, kognitivni problemi, doživljaj fizičkog izgleda i komunikacija. Visoke vrednosti skora (računate na osnovu rezultata iz Likertove numeričke skale sa 5 ponuđenih vrednosti - 0 do 4 ili sa 3 ponuđene vrednosti- 0, 2 i 4 za dečji izveštaj za uzrast od 5-7 godina) ukazuju na manje problema.

Dečji i roditeljski izveštaj za decu od 8 do 12 godina i tinejdžere od 13 do 18 godina sastoji se od 27 pitanja iz 8 oblasti: bol i patnja, mučnina, anksioznost vezana za medicinske procedure, anksioznost vezana za lečenje, zabrinutost, kognitivni problemi, doživljaj fizičkog izgleda i komunikacija. Visoke vrednosti skora (računate na osnovu rezultata iz Likertove numeričke skale sa 5 ponuđenih vrednosti -0 do 4) ukazuju na manje problema

- Multidimensional Fatigue Scale

Sastoji se od 18 pitanja iz 3 oblasti: opšti zamor, zamor u snu i u odmoru i kognitivni zamor. Visoke vrednosti skora (računate na osnovu rezultata iz Likertove numeričke skale sa 5 ponuđenih vrednosti - 0 do 4 ili sa 3 ponuđene vrednosti- 0, 2 i 4 za dečji izveštaj za uzrast od 5-7 godina) ukazuju na manje problema.

3.2.3 Upitnik za procenu depresivnosti kod dece, Youth Self-Report (YSR)

YSR pripada grupi upitnika za skrining emocionalnih i bihevioralnih problema kod dece i adolescenata koji čine Akenbahov sistem empirijski baziranih procena (Achenbach Sytem of Emiprically Based Assessments-ASEBA). Ovaj upitnik namenjen je deci

starijoj od 11 godina. YSR prikuplja skorove sa 8 različitih empirijski izvedenih simptomatskih skala: anksioznost/depresija, povučenost/depresija, somatski problemi, socijalni problem, problemi sa mišljenjem, problemi sa pažnjom, neprihvatanje pravila i agresivno ponašanje. Revizija iz 2001. godine uključila je i 6 DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) orijentisanih skala konzistentnih sa DSM dijagnostičkim kriterijumima: afektivni problem, problemi sa anksioznošću, somatski problem, hiperaktivni poremećaj (ADHD), opozicijski prkosni poremećaj i problem sa ponašanjem. YSR se sastoji od 112 pitanja, a rezultati se baziraju na Likertovoj numeričkoj skali sa 3 ponuđene vrednosti (0= odsutno; 1=javlja se povremeno; 2=javlja se često) (142).

3.3 Instrumenti merenja kvaliteta života roditelja

Roditelji dece kod kojih je postavljena dijagnoza maligne bolesti, suočavaju se sa brojnim problemima koji nastaju kao posledica neizvesnog ishoda lečenja, bolnih i stresnih procedura dijagnostike i lečenja kao i nege teško bolesnog deteta. Pokazano je da veliki broj roditelja povećan nivo stresa ima upravo u prvih mesec dana nakon postavljanja dijagnoze. Za procenu kvaliteta života roditelja koristili smo tri upitnika koje su roditelji ispunili u prvoj nedelji nakon hospitalizacije na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

- Upitnik o demografskim i socijalno-ekonomskim karakteristikama
- Generički upitnik za procenu kvaliteta života (SF 36)
SF-36 je jedan od najčešće korišćenih opštih upitnika za procenu kvaliteta života obolelih. Ovim opštim upitnikom meri se 8 različitih oblasti života koje se računaju kao 8 skala: fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, socijalno funkcionisanje, emocionalna uloga i mentalno zdravlje (143).

- Bekova skala depresivnosti (BDI) je najčešće korišćeni instrument za procenu ozbiljnosti depresije. Sastoji se od 21-og pitanja sa više ponuđenih odgovora. Trenutna verzija dizajnirana je za pacijente starije od 13 godina, a obuhvata pitanja vezana za beznadežnost i iritabilnost, preispitivanja u vidu krivice ili osećaja kažnjenosti, ali i fizičkih simptoma poput umora, gubitka težine i gubitka seksualnog nagona. Svaki od odgovora nosi od 0 do 3 poena, visoke vrednosti skora ukazuju na ozbiljne simptome depresije.

Roditelji su saglasnost za učestvovanje u istraživanju potvrdili potpisivanjem informisanog pristanka. Studija je bila odobrena od Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.4 Statistička analiza

U statističkoj analizi, pored deskriptivne statistike, korišćeni su različiti parametrijski i neparametrijski testovi u zavisnosti od tipa raspodele. U tom smislu korišćena je analiza varijanse u koliko su podaci bili parametrijski, uz prilagođavanje po Bonferoniju u koliko se poređenje odnosilo na više od 2 grupe. U analizi neparametrijskih podataka korišćen je Hi kvadrat test. Za ispitivanje međusobne povezanosti različitih parametrijskih varijabli korišćena je korelaciona analiza a kao mera povezanosti izračunavan Pirsonov test korelacije i određivana njegova značajnost.

Prediktivna vrednost ispitivanih varijabli određivana je hijerarhijskom regresionom analizom gde je ukupni skor predstavljao zavisnu varijablu, a prediktivne varijable su prema srodnosti podeljene u tri bloka (modela).

Statistička analiza rađena je u softverskom paketu SPSS (Statistical Package for Social Sciences), verzija 17.0.

Statistička značajnost određivana je na nivou verovatnoće od 95%, uz p-vrednost manju od 0,05.

4. REZULTATI

4.1 Demografske i kliničke karakteristike dece

U istraživanje su bila uključena deca sa novootkrivenim solidnim tumorima (tumori CNS, koštani tumori i mekotkivni tumori), uzrasta 2-18 godina, koja su bila hospitalizovana zbog početka specifičnog onkološkog lečenja na Službu za pedijatrijsku onkologiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, u periodu od decembra 2016. do januara 2018.godine a u studiju su bili uključeni i njihovi roditelji/staraoci.

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike dece

Varijabla	Broj	Procenat (%)
Pol		
Muški	24	47.1
Ženski	27	52.9
Starost (godine)*	13 ± 5	
Lokalizacija solidnog tumora		
Mozak	21	41.2
Kosti	20	39.2
Meka tkiva	10	19.6

* Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± standardna devijacija

Tabela 1 pokazuje distribuciju dece po polu i tipu tumora. Ukupan broj dece bio je 51. Distribucija po polu bila je gotovo jednaka, dečaka je bilo 24 (47,1%), a devojčica 27 (52,9%). Distribucija po uzrasnim grupama nije bila uniformna, najviše je bilo dece uzrasta 13-18 godina (49%), na drugom mestu bila su deca uzrasta 5-8 godina (25,4%), zatim deca uzrasta 8-12 godina (13,7%) a najmanje je bilo dece uzrasta 2-4 godine (11,7%). Većina dece imala je tumore CNS-a (21/51; 41,2%), dok su na drugom mestu bili koštani tumori (19/51; 39,2%). Diseminovanu formu bolesti imalo je 14/51 dete (27%) a najčešće je diseminacija bila prisutna kod koštanih tumora (8/20; 40%).

Tabela 2. Demografske i kliničke karakteristike dece sa tumorima CNS (n=21)

Varijable	Broj	Procenat (%)
Uzrast (godine)		
Srednja vrednost \pm SD	7,3 \pm 3,9	/
Medijana	7	
Pol		
Muški	11	52%
Ženski	10	48%
PH nalaz		
Meduloblastom	8	38%
LGG	5	23%
HGG	3	14%
Ependimom	2	8,3%
Germinoma	2	8,3%
Ostalo	2	8,3%
Lokalizacija		
Supranetorijalno	10	47,6%
Infrantorijalno	11	52,4%
Kičmeni stub	0	0
Lepotomeningealna diseminacija	2	9,5%
Operacija		
Bez operacije	3	14,2%
Biopsija	3	14,2%
Subtotalna	5	23,8%
Gross total	10	47,6%
Komorbiditeti		
NF1	2	9,5%
Neurološki simptomi (NFS skala)		
Bez simptoma	1	4,7%
Blagi	17	81%
Umereni	3	14,3%
Umereni do teški	0	0
Teški (inaktivitet)	0	0

Tabela 2 pokazuje kliničke karakteristike kao i uzrasnu i polnu distribuciju dece sa tumorima centralnog nervnog sistema. Prosečan uzrast dece sa tumorima CNS bio je 7,3 \pm 3,9 godina sa sličnom distribucijom po polu, 52% dečaka i 48% devojčica. Najviše je bilo

dece sa meduloblastomom (38%), na drugom mestu su bila dece sa niskogradusnim gliomima 23% a na trećem mestu deca sa visokogradusnim gliomima (14%). Infratentorijalna lokalizacija tumora bila je češća sa 52,4%. Leptomeningelanu diseminaciju imalo je dvoje dece (9,5%). Inicijalno je operisano 71,4% dece a gross total resekciju imalo je 47,6% dece. Od komorbiditetat dvoje dece (9,5%) imalo je NF tip1. Najveći broj dece imalo je blage neurološke simptome (81%) dok je svako sedmo dete imalo umerene neurološke simptome (14,3%).

Tabela 3. Demografske i kliničke karakteristike dece sa koštanim tumorima (n=20)

Varijable	Broj	Procenat (%)
Uzrast (godine)		
Srednja vrednost \pm SD	13,6 \pm 5,7	/
Medijana	15	
Pol		
Muški	10	50%
Ženski	10	50%
Lokalizacija		
Ekstremiteti	13	65%
Kosti karlice	3	15%
Aksijalni skelet	0	0
Glava i vrat	3	15%
Ostalo	1	10%
PH nalaz		
Osteosarkom	8	40%
Ewing sarkom	12	60%
Diseminacija	8	40%
Pluća	4	20%
Kosti	3	15%
Koštana srž	0	0
Ostalo	1	5%
Komorbiditeti	0	0

Tabela 3 pokazuje kliničke karakteristike kao i uzrasnu i polnu distribuciju dece sa koštanim tumorima. Prosečan uzrast dece sa koštanim tumorima je bio 13,6 \pm 5,7 godina sa

podjednakom distribucijom po polu. Više dece imalo je Ewing sarkom (12/20; 60%). Najčešća lokalizacija bili su ekstremiteti (60%). Nešto više od trećine dece imalo je diseminovani oblik bolesti na početku lečenja (8/20; 40%), od čega je polovina te dece imala plućne metastaze (20%).

Tabela 4. Demografske i kliničke karakteristike dece sa tumorima mekih tkiva (n=10)

Varijable	Broj	Procenat (%)
Uzrast (godine)		
Medijana	14,5	/
Srednja vrednost \pm SD	12,1 \pm 5,4	
Pol		
Muški	3	30%
Ženski	7	70%
Lokalizacija		
Ekstremiteti	1	10%
Karlica	1	10%
Toraks	1	10%
Glava i vrat	6	60%
Ostalo	1	10%
PH nalaz		
RMS	4	40%
Non RMS	1	10%
ostalo	5	50%
Diseminacija	4	40%
Pluća	3	30%
Lgl	1	10%
Komorbiditeti	0	0

Tabela 4 pokazuje kliničke karakteristike kao i uzrasnu i polnu distribuciju dece sa mekotkivnim tumorima. Prosečan uzrast dece sa tumorima mekih tkiva bio je 12,1 \pm 5,4 godine, sa većim brojem devojčica (7/10; 60%). Najčešća lokalizacija bila je regija glave i vrata (60%), dok je najčešća patohistološka forma bila rabdomiosarkom (40%).

4.2 Kvalitet života dece meren PedsQL upitnicima

Za ispitivanje HRQL korišćeni su PedsQL upitnici koji su multidimenzionalni i modularni, te su se pored opšteg upitnika o kvalitetu života kod dece (engl. PedsQL 4.0 Generic core scale) i multidimenzionalnog upitnika za umor (engl. PedsQL multidimensional Fatigue scale) koristili i komplementarni upitnici specifični za bolest kao što je upitnik za decu sa malignim bolestima (engl. PedsQL 3.0 Cancer Module) i upitnik za decu sa tumorima mozga (engl. PedsQL Brain tumor module). Roditelji dece uzrasta 2-18 godina su samostalno popunjavali proxy upitnik za roditelja. Informacije za decu uzrasta 2-4 godine davali su samo roditelji popunjavanjem proxy upitnika. Deca su, kako je preporučeno, uglavnom popunjavala upitnike bez pomoći roditelja, za uzrast 5-7 godina uz pomoć anketara a nakon 8 godine samostalno. Pitanja su se odnosila na tegobe u poslednjih mesec dana, osim kod upitnika za tumore mozga gde su se pitanja odnosila na tegobe u poslednjih 7 dana. Odgovori su tokom bodovanja linearno transformisani tako da najveći skor znači i najbolji kvalitet života.

4.2.1 Ispitivanje kvaliteta života dece sa tumorima centralnog nervnog sistema prema uzrasnim grupama

Tabela 5. Kvalitet života dece obolele od tumora CNS-a za uzrast 2-4 godine – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul za tumore mozga	Skor
Bol	100,0	Fizičko funkcionisanje	84,3	Bol	85,42
Mučnina	88,75	Emocionalno funkcionisanje	82,5	Kretanje i ravnoteža	87,50
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	45,83	Društveno funkcionisanje	86,2	Uznemirenost zbog medicinskih procedura	47,92
Uznemirenost zbog lečenja	72,92	Funkcionisanje u obdaništu	/	Mučnina	86,25
Zabrinutost	95,83	Psihosocijalno funkcionisanje	84,3	Zabrinutost	95,83
Kognitivni problemi	81,25	Ukupno	84,3	Ukupno	80,58
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	89,58				
Komunikacija	95,83				
Ukupno	83,75				

Tabela 5 predstavlja rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od tumora CNS uzrasta 2-4 godine kroz izveštaj roditelja. U generičkom modulu za kvalitet života sva četiri ispitivana domena imala su slične vrednosti kvaliteta života koji je bio snižen za oko 20%, pri čemu su najlošije vrednosti bile u domenu emocionalnog funkcionisanja. Kod modula za

tumore najbolji kvalitet života primećen je u domenu bola, a najlošiji u domenu koji je vezan za uznemirenost zbog medicinskih procedura. Kod upitnika za tumore mozga najlošiji kvalitet života dobijen je u domenu koji je vezan za uznemirenost zbog medicinskih procedura a najbolji kvalitet u modulu koji pokazuje zabrinutost.

Tabela 6. Kvalitet života dece obolele od tumora CNS-a za uzrast 5-7 godina – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor	Modul za tumore mozga	Skor
Bol	84,72	Kognitivni problemi	83,80
Mučnina	70,00	Bol	86,11
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	39,81	Kretanje i ravnoteža	93,52
Uznemirenost zbog lečenja	41,67	Uznemirenost zbog medicinskih procedura	73,15
Zabrinutost	83,33	Mučnina	73,33
Kognitivni problemi	87,50	Zabrinutost	91,67
		Ukupno	83,60
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	82,41		
Komunikacija	72,22		
Ukupno	70,21		

Tabela 6 predstavlja rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od tumora CNS uzrasta 5-7 godina kroz izveštaj roditelja. U modulu za tumore najbolji kvalitet života dobijen je u domenu kognitivnih problema, a najlošiji u domenu uznemirenosti zbog medicinskih procedura, mada je skoro isto tako niska vrednost kvaliteta života bila u domenu uznemirenosti zbog lečenja. Što se tiče modula za tumore mozga kod ovog uzrasta dobijena

je najniža vrednost kod domena koji je vezan za uzemirenost zbog medicinskih procedura a najbolji kvalitet u domenu kretanja i ravnoteže.

Tabela 7. Kvalitet života dece obolele od tumora CNS-a za uzrast 5-7 godina – izveštaj dece

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul za tumore mozga	Skor
Bol	86,11	Fizičko funkcionisanje	81,25	Kognitivni problemi	83,33
Mučnina	84,44	Emocionalno funkcionisanje	66,67	Bol	75,00
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	48,15	Društveno funkcionisanje	81,11	Kretanje i ravnoteža	83,33
Uznemirenost zbog lečenja	55,56	Funkcionisanje u obdaništu	76,25	Uznemirenost zbog medicinskih procedura	59,26
Zabrinutost	74,07	Psihosocijalno funkcionisanje	74,68	Mučnina	85,56
Kognitivni problemi	86,11	Ukupno	77,96	Zabrinutost	70,37
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	87,04			Ukupno	76,14
Komunikacija	81,48				
Ukupno	75,37				

Tabela 7 predstavlja rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od tumora CNS uzrasta 5-7 godina kroz izveštaj dece. Za modul kvaliteta života najbolji rezultat dobijen je za domene fizičkog i društvenog funkcionisanja. Kod modula za tumore najniži kvalitet života dobijen je za domen vezan za uzemirenost zbog medicinskih procedura a najbolji za doživljaj

sopstvenog fizičkog izgleda. Niske vrednosti dobijene su i za domen uznemirenosti zbog lečenja. Što se tiče modula za tumore mozga najbolji kvalitet života dobijen je u domenu za mučninu, a najniži za domen vezan za uznemirenost zbog medicinskih procedura.

Tabela 8. Kvalitet života dece obolele od tumora CNS-a za uzrast 8-12 godina – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul za tumore mozga	Skor	Modul Zamor	Skor
Bol	80,00	Fizičko funkcionisanje	85,42	Kognitivni problemi	71,43	Opšti zamor	62,50
Mučnina	62,00	Emocionalno funkcionisanje	73,33	Bol	80,00	Zamor od spavanja/odmora	80,00
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	66,67	Društveno funkcionisanje	78,33	Kretanje i ravnoteža	80,00	Kognitivni zamor	77,50
Uznemirenost zbog lečenja	71,67	Funkcionisanje u školi	60,00	Uznemirenost zbog medicinskih procedura	58,33	Ukupno	73,33
Zabrinutost	68,33	Psihosocijalno funkcionisanje	70,56	Mučnina	65,00		
Kognitivni problemi	68,00	Ukupno	77,99	Zabrinutost	86,67		
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	68,33			Ukupno	61,31		
Komunikacija	65,00						
Ukupno	68,75						

Tabela 8 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od CNS tumora uzrasta 8-12 godina kroz izveštaj roditelja. U modulu za kvalitet života najniži kvalitet života dobijen je u domenu za funkcionisanje u školi, a najbolji za domen fizičkog funkcionisanja. Modul za tumore najniže vrednosti je pokazao u domenu za mučninu a najbolji kvalitet u domenu za bol. Modul za tumore mozga imao je najniži kvalitet u domenu za uznemirenost zbog medicinskih procedura a najbolji u domenu za bol kao i za kretanje i ravnotežu. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu opšteg zamora a najbolji kvalitet u domenu zamora od spavanja/odmora.

Tabela 9. Kvalitet života dece obolele od tumora CNS-a za uzrast 8-12 godina – deca

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul za tumore mozga	Skor	Modul Zamor	Skor
Bol	83,33	Fizičko funkcionisanje	73,44	Kognitivni problemi	71,77	Opšti zamor	60,42
Mučnina	71,67	Emocionalno funkcionisanje	70,83	Bol	73,61	Zamor od spavanja/odmora	72,92
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	61,11	Društveno funkcionisanje	65,83	Kretanje i ravnoteža	75,00	Kognitivni zamor	61,11
Uznemirenost zbog lečenja	70,00	Funkcionisanje u školi	61,00	Uznemirenost zbog medicinskih procedura	61,11	Ukupno	64,81
Zabrinutost	73,61	Psihosocijalno funkcionisanje	65,83	Mučnina	56,67		
Kognitivni problemi	68,33	Ukupno	69,94	Zabrinutost	63,89		
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	72,22			Ukupno	67,01		
Komunikacija	65,28						
Ukupno	70,69						

Tabela 9 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece sa tumorima CNS-a uzrasta 8-12 godina kroz izveštaj dece. U modulu za kvalitet života najniži kvalitet života dobijen je u domenu za funkcionisanje u školi, a najbolji kvalitet pokazan je za domen fizičkog funkcionisanja. Modul za tumore najniže vrednosti je pokazao u domenu uznemirenost u vezi medicinskih procedura a najbolji kvalitet u domenu za bol. Modul za tumore mozga imao je najniži kvalitet u domenu za uznemirenost zbog medicinskih procedura a najbolji u domenu za kretanje i ravnotežu. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu opšteg zamora, a najbolji kvalitet pokazam je kod zamora od spavanja/odmora.

Tabela 10. Kvalitet života dece obolele od tumora CNS-a za uzrast 13-18 godina – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul za tumore mozga	Skor	Modul Zamor	Skor
Bol	83,33	Fizičko funkcionisanje	34,38	Kognitivni problemi	90,48	Opšti zamor	95,79
Mučnina	81,67	Emocionalno funkcionisanje	68,33	Bol	94,44	Zamor od spavanja/odmora	90,00
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	83,33	Društveno funkcionisanje	95,83	Kretanje i ravnoteža	97,22	Kognitivni zamor	76,67
Uznemirenost zbog lečenja	69,44	Funkcionisanje u školi	75,56	Uznemirenost zbog medicinskih procedura	77,78	Ukupno	87,49
Zabrinutost	66,67	Psihosocijalno funkcionisanje	79,91	Mučnina	90,00		
Kognitivni problemi	93,33	Ukupno	71,65	Zabrinutost	75,00		
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	97,22			Ukupno	61,31		
Komunikacija	83,33						
Ukupno	82,29						

Tabela 10 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece uzrasta 13-18 godina sa tumorima CNS-a kroz izveštaj roditelja. U modulu za kvalitet života izrazito niske vrednosti kvaliteta života dobijene su u modulu za fizičko funkcionisanje a najbolji kvalitet je bio u domenu fizičkog funkcionisanja. Modul za tumore najniže vrednosti je pokazao u domenu zabrinutosti, a najbolji kvalitet u domenu za doživljaj sopstvenog izgleda. Modul za tumore mozga imao je najniži kvalitet u domenu za uzemirenost zbog medicinskih procedura, a najbolji u domenu za kretanje i ravnotežu. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu kognitivnog zamora, a najviše kod opšteg zamora.

Tabela 11. Kvalitet života dece obolele od tumora CNS-a za uzrast 13-18 godina – deca

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul za tumore mozga	Skor	Modul Zamor	Skor
Bol	95,83	Fizičko funkcionisanje	72,47	Kognitivni problemi	89,29	Opšti zamor	83,33
Mučnina	83,33	Emocionalno funkcionisanje	65,00	Bol	94,44	Zamor od spavanja/odmora	72,22
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	80,56	Društveno funkcionisanje	83,33	Kretanje i ravnoteža	97,22	Kognitivni zamor	94,44
Uznemirenost zbog lečenja	69,44	Funkcionisanje u školi	68,75	Uznemirenost zbog medicinskih procedura	77,78	Ukupno	83,33
Zabrinutost	63,89	Psihosocijalno funkcionisanje	72,36	Mučnina	81,67		
Kognitivni problemi	93,33	Ukupno	72,42	Zabrinutost	72,22		
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	97,22			Ukupno	85,44		
Komunikacija	86,11						
Ukupno	83,72						

Tabela 11 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece uzrasta 13-18 godina sa tumorima CNS-a kroz izveštaj dece. U modulu za kvalitet života najniža vrednost kvaliteta života dobijena je za modul emocionalnog funkcionisanja, a najbolji kvalitet je bio u domenu društvenog funkcionisanja. Modul za tumore najniže vrednosti je pokazao u domenu zabrinutosti, a najbolji kvalitet u domenu za doživljaj sopstvenog izgleda. Modul za tumore mozga imao je najniži kvalitet u domenu za uzemirenost zbog medicinskih procedura a najbolji u domenu za kretanje i ravnotežu. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu zamora od spavanja/odmora a najbolji kvalitet je pokazan u domenu kognitivnog zamora .

4.2.2 Ispitivanje kvaliteta života dece sa koštanim tumorima prema uzrasnim grupama

Tabela 12. Kvalitet života dece obolele od tumora kostiju uzrasta 2-4 godina – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor
Bol	75,00	Fizičko funkcionisanje	71,88
Mučnina	60,00	Emocionalno funkcionisanje	50,00
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	0,00	Društveno funkcionisanje	80,00
Uznemirenost zbog lečenja	41,67	Funkcionisanje u obdaništu	/
Abela 12Zabrinutost	83,33	Psihosocijalno funkcionisanje	65,00
Kognitivni problemi	66,67	Ukupno	68,44
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	75,00		
Komunikacija	58,33		
Ukupno	57,50		

Tabela 12 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele koštanih tumora uzrasta 2-4 godine kroz izveštaj roditelja. U modulu za kvalitet života najniže vrednosti bile su u domenu emocionalnog funkcionisanja a najbolji kvalitet života bio je u domenu društvenog

funkcionisanja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu uznemirenosti zbog lečenja a najbolji kvalitet u domenu zabrinutosti.

Tabela 13. Kvalitet života dece obolele od tumora kostiju uzrasta 5-7 godina – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor
Bol	50,00
Mučnina	40,00
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	41,67
Uznemirenost zbog lečenja	66,70
Zabrinutost	58,33
Kognitivni problemi	62,50
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	75,00
Komunikacija	58,33
Ukupno	56,57

Tabela 13 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele koštanih tumora uzrasta 5-7 godina kroz izveštaj roditelja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu uznemirenost zbog medicinskih procedura a najbolji kvalitet u domenu doživljaja sopstvenog fizičkog izgleda.

Tabela 14. Kvalitet života dece obolele od tumora kostiju uzrasta 5-7 godina - deca

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor
Bol	100,00	Fizičko funkcionisanje	100,00
Mučnina	70,00	Emocionalno funkcionisanje	80,00
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	66,67	Društveno funkcionisanje	90,00
Uznemirenost zbog lečenja	83,33	Funkcionisanje u obdaništu	50,00
Zabrinutost	83,33	Psihosocijalno funkcionisanje	73,33
Kognitivni problemi	87,50	Ukupno	86,67
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	83,33		
Komunikacija	83,33		
Ukupno	82,19		

Tabela 14 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od koštanih tumora uzrasta 5-7 godina kroz izveštaj dece. U modulu za kvalitet života najniže vrednosti bile su u domenu funkcionisanja u obdaništu, a najbolji kvalitet života bio je u domenu fizičkog funkcionisanja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu uznemirenost zbog medicinskih procedura, a najbolji kvalitet u domenu za bol.

Tabela 15. Kvalitet života dece obolele od tumora kostiju uzrasta 8-12 godina – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul zamor	Skor
Bol	50,00	Fizičko funkcionisanje	32,81	Opšti zamor	83,33
Mučnina	50,00	Emocionalno funkcionisanje	42,5	Zamor od spavanja/odmora	89,58
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	25,00	Društveno funkcionisanje	77,50	Kognitivni zamor	91,67
Uznemirenost zbog lečenja	54,17	Funkcionisanje u školi	35,00	Ukupno	88,19
Zabrinutost	79,17	Psihosocijalno funkcionisanje	58,33		
Kognitivni problemi	90,00	Ukupno	45,57		
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	95,83				
Komunikacija	91,67				
Ukupno	66,98				

Tabela 15 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele koštanih tumora uzrasta 8-12 godina kroz izveštaj roditelja. U modulu za kvalitet života najniže vrednosti bile su u domenu fizičkog funkcionisanja a najbolji kvalitet života bio je u domenu društvenog funkcionisanja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu uznemirenosti zbog medicinskih procedura, a najbolji kvalitet u domenu doživljaja sopstvenog fizičkog izgleda. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu opšteg zamora, a najbolji kvalitet je pokazan u domenu kognitivnog zamora.

Tabela 16. Kvalitet života dece obolele od tumora kostiju uzrasta 8-12 godina – deca

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul Zamor	Skor
Bol	81,25	Fizičko funkcionisanje	29,69	Opšti zamor	62,50
Mučnina	42,50	Emocionalno funkcionisanje	32,50	Zamor od spavanja/odmora	79,17
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	50,00	Društveno funkcionisanje	80,00	Kognitivni zamor	79,17
Uznemirenost zbog lečenja	54,17	Funkcionisanje u školi	70,00	Ukupno	73,61
Zabrinutost	91,67	Psihosocijalno funkcionisanje	61,67		
Kognitivni problemi	62,50	Ukupno	45,68		
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	95,83				
Komunikacija	66,67				
Ukupno	68,07				

Tabela 16 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od koštanih tumora uzrasta 8-12 godina kroz izveštaj dece. U modulu za kvalitet života najniže vrednosti bile su u domenu fizičkog funkcionisanja a najbolji kvalitet života bio je u domenu društvenog funkcionisanja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu za mučninu, ali i u domenu za uznemirenost zbog medicinskih procedura a najbolji kvalitet u domenu doživljaja sopstvenog fizičkog izgleda. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu opšteg zamora, a najbolji kvalitet je pokazan u domenu kognitivnog zamora i zamora od spavanja/odmora.

Tabela 17. Kvalitet života dece obolele od tumora kostiju uzrasta 13-18 godina – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul Zamor	Skor
Bol	62,50	Fizičko funkcionisanje	53,89	Opšti zamor	61,86
Mučnina	53,67	Emocionalno funkcionisanje	63,57	Zamor od spavanja/odmora	64,58
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	60,00	Društveno funkcionisanje	80,71	Kognitivni zamor	82,05
Uznemirenost zbog lečenja	80,00	Funkcionisanje u školi	63,75	Ukupno	69,50
Zabrinutost	60,71	Psihosocijalno funkcionisanje	69,34		
		Ukupno	61,62		
Kognitivni problemi	73,39				
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	68,33				
Komunikacija	71,11				
Ukupno	66,21				

Tabela 17 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele koštanih tumora uzrasta 13-18 godina kroz izveštaj roditelja. U modulu za kvalitet života najniže vrednosti bile su u domenu fizičkog funkcionisanja a najbolji kvalitet života bio je u domenu društvenog funkcionisanja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu za mučninu a najbolji kvalitet u domenu uznemirenost zbog lečenja. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu opšteg zamora a najbolji kvalitet je pokazan u domenu kognitivnog zamora.

Tabela 18. Kvalitet života dece obolele od tumora kostiju uzrasta 13-18 godina – deca

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul Zamor	Skor
Bol	65,00	Fizičko funkcionisanje	55,13	Opšti zamor	72,32
Mučnina	54,33	Emocionalno funkcionisanje	71,79	Zamor od spavanja/odmora	67,86
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	66,11	Društveno funkcionisanje	88,93	Kognitivni zamor	87,50
Uznemirenost zbog lečenja	88,89	Funkcionisanje u školi	67,31	Ukupno	75,89
Zabrinutost	61,11	Psihosocijalno funkcionisanje	76,01		
Kognitivni problemi	83,25	Ukupno	65,57		
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	85,00				
Komunikacija	78,33				
Ukupno	72,75				

Tabela 18 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od koštanih tumora uzrasta 13-18 godina kroz izveštaj dece. U modulu za kvalitet života najniže vrednosti bile su u domenu fizičkog funkcionisanja a najbolji kvalitet života bio je u domenu društvenog funkcionisanja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu za mučninu a najbolji kvalitet u domenu uznemirenosti zbog lečenja. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu zamora od spavanja/odmora a bolji kvalitet sa istim vrednostima je pokazan u domenu kognitivnog zamora.

4.2.3 Ispitivanje kvaliteta života dece sa tumorima mekih tkiva prema uzrasnim grupama

Tabela 19. Kvalitet života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 2-4 godina – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor
Bol	87,50	Fizičko funkcionisanje	100,00
Mučnina	80,00	Emocionalno funkcionisanje	100,00
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	58,33	Društveno funkcionisanje	100,00
Uznemirenost zbog lečenja	100,00	Funkcionisanje u obdaništu	/
Zabrinutost	100,00	Psihosocijalno funkcionisanje	100,00
Kognitivni problemi	100,00	Ukupno	100,00
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	100,00		
Komunikacija	83,33		
Ukupno	88,65		

Tabela 19 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 2-4 godine kroz izveštaj roditelja. U modulu za kvalitet života postojale

su maksimalno visoke vrednosti kvaliteta života u svim domenima. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu uznemirenosti zbog medicinskih procedura a maksimalne vrednosti kvaliteta u domenima uznemirenosti zbog lečenja, zabrinutosti, kognitivnih problema i doživljaja sopstvenog izgleda.

Tabela 20. Kvalitet života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 5-7 godina – izveštaj roditelja

Modul za tumore	Skor
Bol	100,00
Mučnina	88,33
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	50,00
Uznemirenost zbog lečenja	66,67
Zabrinutost	94,44
Kognitivni problemi	83,33
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	100,00
Komunikacija	97,22
Ukupno	85,00

Tabela 20 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 5-7 godina kroz izveštaj roditelja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu uznemirenost zbog medicinskih procedura a najbolji kvalitet u domenu doživljaja sopstvenog fizičkog izgleda i bola.

Tabela 21. Kvalitet života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 5-7 godina – deca

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor
Bol	100,00	Fizičko funkcionisanje	95,83
Mučnina	97,92	Emocionalno funkcionisanje	96,67
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	77,78	Društveno funkcionisanje	100,00
Uznemirenost zbog lečenja	88,89	Funkcionisanje u obdaništu	90,00
Zabrinutost	88,89	Psihosocijalno funkcionisanje	96,67
Kognitivni problemi	95,83	Ukupno	96,25
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	100,00		
Komunikacija	94,44		
Ukupno	92,97		

Tabela 21 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 5-7 godina kroz izveštaj dece. U modulu za kvalitet života najniže vrednosti bile su u domenu funkcionisanja u obdaništu, a najbolji kvalitet života bio je u domenu društvenog funkcionisanja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu uznemirenosti zbog medicinskih procedura, a najbolji kvalitet u domenu za bol i domenu doživljaja sopstvenog fizičkog izgleda.

Tabela 22. Kvalitet života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 13-18 godina – izveštaj roditelja.

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul Zamor	Skor
Bol	70,00	Fizičko funkcionisanje	51,25	Opšti zamor	61,92
Mučnina	54,00	Emocionalno funkcionisanje	74,00	Zamor od spavanja/odmora	69,17
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	73,33	Društveno funkcionisanje	78,25	Kognitivni zamor	82,50
Uznemirenost zbog lečenja	83,33	Funkcionisanje u školi	59,69	Ukupno	71,19
Zabrinutost	65,00	Psihosocijalno funkcionisanje	70,65		
Kognitivni problemi	79,00	Ukupno	60,95		
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	71,67				
Komunikacija	78,33				
Ukupno	71,83				

Tabela 22 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 13-18 godina kroz izveštaj roditelja. U modulu za kvalitet života najniže vrednosti bile su u domenu fizičkog funkcionisanja, a najbolji kvalitet života bio je u domenu društvenog funkcionisanja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu za mučninu, a najbolji kvalitet u domenu uznemirenost zbog lečenja. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu opšteg zamora, a najbolji kvalitet je pokazan u domenu kognitivnog zamora.

Tabela 23. Kvalitet života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 13-18 godina – deca

Modul za tumore	Skor	Modul Kvalitet života	Skor	Modul Zamor	Skor
Bol	62,50	Fizičko funkcionisanje	58,85	Opšti zamor	66,67
Mučnina	60,83	Emocionalno funkcionisanje	65,00	Zamor od spavanja/odmora	64,58
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	61,11	Društveno funkcionisanje	90,83	Kognitivni zamor	84,72
Uznemirenost zbog lečenja	77,78	Funkcionisanje u školi	68,00	Ukupno	71,99
Zabrinutost	63,89	Psihosocijalno funkcionisanje	74,61		
		Ukupno	66,73		
Kognitivni problemi	89,17				
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	70,83				
Komunikacija	77,78				
Ukupno	70,49				

Tabela 23 pokazuje rezultate ispitivanja kvaliteta života dece obolele od tumora mekih tkiva uzrasta 13-18 godina kroz izveštaj dece. U modulu za kvalitet života najniže vrednosti bile su u domenu emocionalnog funkcionisanja a najbolji kvalitet života bio je u domenu društvenog funkcionisanja. U modulu za tumore najlošiji kvalitet života bio je u domenu za mučninu, a najbolji kvalitet u domenu kognitivnih problema. Kod upitnika o zamoru najniže vrednosti su bile u domenu opšteg zamora, a najbolji kvalitet je pokazan u domenu kognitivnog zamora.

4.3 Razlike i korelacije skorova PedsQL u odnosu na demografske i kliničke karakteristike ispitivane dece

Tabela 24. Razlike u skorovima domena Modula za tumore u odnosu na pol ispitivane dece

Domen	Pol		p
	Muški	Ženski	
Bol	84,2±22,8	69,8 ±28,2	0,070
Mučnina	65,0±28,5	66,3± 28,0	0,873
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	56,1±36,2	61,5±35,7	0,616
Uznemirenost zbog lečenja	75,9±31,8	73,5±27,2	0,786
Zabrinutost	71,5±29,6	63,5±28,8	0,358
Kognitivni problemi	83,8±17,3	82,8±17,8	0,846
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	86,4±28,2	77,9±27,3	0,302
Komunikacija	82,0±20,1	73,3±22,9	0,181
Ukupan skor	75,6±17,0	71,1±17,7	0,391

Tabela 24 pokazuje da nije uočena statistička značajnost u razlikama skorova između dečaka i devojčica ali je najveća razlika uočena u domenu za bol.

Tabela 25. Razlike u skorovima domena Modula za tumore u odnosu na tip tumora

Domen	Tip tumora			p
	CNS	Koštani tumori	Meka tkiva	
Bol	86,8±20,6	70,0±29,6	63,9±26,1	0,049
Mučnina	79,5±18,2	55,5±26,5	59,9±37,7	0,018
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	58,3±34,7	66,2±30,5	46,3±47,0	0,380
Uznemirenost zbog lečenja	63,4±36,5	86,2±17,4	70,4± 25,0	0,042
Zabrinutost	72,8±25,7	66,2±27,5	54,6±37,8	0,308
Kognitivni problemi	81,7±17,9	81,0±17,8	91,1±14,9	0,325
Doživljaj sopstvenog fizičkog izgleda	83,8±19,1	83,7±27,6	70,4±41,3	0,434
Komunikacija	77,2±23,2	77,5±20,4	74,1±25,1	0,924
Ukupan skor	75,5±12,6	73,3±17,6	66,3±26,3	0,446

U tabeli 25 pokazano je da postoji statistička značajnost ($p < 0,05$) između skorova Modula za tumore u domenima za bol, mučninu i uznemirenost zbog lečenja.

U slučaju multiplih komparacija (Bonferroni) statistički značajna razlika između dece sa tumorima CNS i koštanim tumorima postoji u domenu za mučninu ($p = 0,019$), kao i u domenu uznemirenosti zbog lečenja ($p = 0,042$).

Tabela 26. Razlike u skorovima domena Modula za tumore prema uzrasnim grupama

Domeni	Uzrast (godine)	Srednja vrednost ± SD	p
Bol	5-7	88,6±23,3	0,052
	8-12	81,2±18,9	
	13-18	66,7±28,2	
Mučnina	5-7	86,7±21,7	0,008
	8-12	64,4±18,2	
	13-18	56,3±28,8	
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	5-7	53,0±37,9	0,826
	8-12	58,3±24,0	
	13-18	61,1±38,7	
Uznemirenost zbog lečenja	5-7	62,1±40,2	0,132
	8-12	65,5±24,7	
	13-18	81,2±23,4	
Zabrinutost	5-7	77,3±29,1	0,073
	8-12	78,1±21,3	
	13-18	57,7±29,4	
Kognitivni problemi	5-7	86,4±14,2	0,017
	8-12	66,9±19,63	
	13-18	85,5±16,0	
Fizički izgled	5-7	87,9±16,8	0,611
	8-12	78,1±21,8	
	13-18	78,1±33,0	
Komunikacija	5-7	87,9±21,20	0,088
	8-12	65,6±19,1	
	13-18	76,2±22,0	
Ukupan skor	5-7	78,7±13,0	0,396
	8-12	69,9±12,5	
	13-18	70,3±20,5	

Tabela 26 pokazuje da postoji statistička značajnost u skorovima prema uzrastu, u domenima za mučninu i kognitivne smetnje. U slučaju multiplih komparacija (Bonferroni) statistički značajna razlika uočava se u domenima za mučninu između najmlađih i najstarijih

($p=0,060$). U domenu za kognitivne smetnje statistički značajna razlika uočena je između dece srednjeg uzrasta i najmlađe dece ($p=0,040$), kao i dece srednjeg uzrasta i starijih ($p=0,020$).

Tabela 27. Razlike u skorovima domena Opšteg upitnika o kvalitetu života u odnosu na pol

Domeni	Pol	Srednja vrednost ± SD	p
Fizičko funkcionisanje	m	65,44±28,88	0,986
	ž	65,29±30,13	
Emotivno funkcionisanje	m	69,71±22,74	0,986
	ž	69,83±23,36	
Društveno funkcionisanje	m	82,06±16,59	0,623
	ž	84,61±17,06	
Obdanište/škola	m	73,46±15,86	0,412
	ž	67,63±22,25	
Psihosocijalno funkcionisanje	m	76,86±12,34	0,626
	ž	74,62±16,32	
Ukupan skor	m	71,06±19,34	0,817
	ž	69,63±20,61	

Tabela 27 pokazuje da nema statistički značajne razlike u skorovima domena Opšteg upitnika o kvalitetu života između dečaka i devojčica.

Tabela 28. Razlike u skorovima domena Opšteg upitnika o kvalitetu života u odnosu na tip tumora

Domeni	Tumori	Srednja vrednost ± SD	p
Fizičko funkcionisanje	CNS	76,29±23,35	0,021
	Koštani tumori	50,69±25,49	
	Tumori mekih tkiva	71,53±37,77	
Emotivno funkcionisanje	CNS	70,53±24,32	0,047
	Koštani tumori	61,67±20,86	
	Tumori mekih tkiva	84,44±17,22	
Društveno funkcionisanje	CNS	80,40±18,86	0,502
	Koštani tumori	80,00±13,72	
	Tumori mekih tkiva	87,92±18,11	
Obdanište/škola	CNS	70,20±19,78	0,095
	Koštani tumori	69,38±17,31	
	Tumori mekih tkiva	69,80±30,38	
Psihosocijalno funkcionisanje	CNS	74,50±15,93	0,227
	Koštani tumori	72,69±10,34	
	Tumori mekih tkiva	82,96±19,04	
Ukupan skor	CNS	75,40±17,12	0,042
	Koštani tumori	61,08±15,69	
	Tumori mekih tkiva	77,24±27,35	

U tabeli 28 uočena je statistička značajnost ($p < 0,05$) za sve domene osim za domen psihosocijalnog funkcionisanja.

U slučaju multiplih komparacija (Bonferroni) postoji statistički značajna razlika između dece sa CNS i koštanim tumorima u domenu za fizičko funkcionisanje ($p = 0,021$) kao i između dece sa tumorima mekih tkiva i dece sa koštanim tumorima u domenu emocionalnog funkcionisanja ($p = 0,042$).

Tabela 29. Razlike u skorovima domena Opšteg upitnika o kvalitetu života prema uzrasnim grupama

Domeni	Uzrast (godine)	Srednja vrednost \pm SD	p
Fizičko funkcionisanje	5-7	67,19 \pm 34,48	0,718
	8-12	71,48 \pm 28,71	
	13-18	61,96 \pm 28,63	
Emotivno funkcionisanje	5-7	65,00 \pm 25,05	0,238
	8-12	82,50 \pm 21,04	
	13-18	68,96 \pm 22,51	
Društveno funkcionisanje	5-7	78,75 \pm 19,55	0,470
	8-12	85,63 \pm 19,90	
	13-18	85,78 \pm 13,82	
Obdanište/škola	5-7	64,38 \pm 24,27	0,715
	8-12	73,00 \pm 14,83	
	13-18	70,47 \pm 20,47	
Psihosocijalno funkcionisanje	5-7	71,32 \pm 17,30	0,312
	8-12	81,88 \pm 13,05	
	13-18	75,89 \pm 14,26	
Ukupan skor	5-7	69,25 \pm 23,36	0,611
	8-12	76,68 \pm 16,93	
	13-18	68,47 \pm 20,01	

U tabeli 29 pokazano je da ne postoji statistička značajnost u domenima Opšteg upitnika za kvalitet života u odnosu na uzrast.

Tabela 30. Korelacije između uzrasta dece i domena Modula za tumore

Domeni	r-koeficijent korelacije	p
Bol	-0,324	0,026
Mučnina	-0,277	0,059
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	0,179	0,228
Uznemirenost zbog lečenja	0,325	0,027
Zabrinutost	-0,184	0,217
Kognitivni problemi	0,111	0,457
Fizički izgled	-0,019	0,899
Komunikacija	0,022	0,885
Ukupni skor	-0,030	0,844

U tabeli 30 uočava se da postoji negativna korelacija uz statističku značajnost ($p=0,026$) između uzrasta i domena za bol, odnosno što je dete bilo mlađe manje se žalilo na bolove. Pozitivna korelacija uz statističku značajnost uočena kod domena koji se odnosi na uznemirenost zbog lečenja. Negativna korelacija uočena je i kod domena za mučninu, zabrinutost i fizički izgled ali bez statističke značajnosti.

Tabela 31. Korelacije između dece i roditelja u domenima Modula za tumore

Domeni	r-koeficijent korelacije	p
Bol	0,606	0,001
Mučnina	0,780	0,001
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	0,572	0,001
Uznemirenost zbog lečenja	0,744	0,001
Zabrinutost	0,608	0,001
Kognitivni problemi	0,124	0,419
Fizički izgled	0,724	0,001
Komunikacija	0,628	0,001
Ukupni skor	0,767	0,001

U tabeli 31 pokazano je da postoji pozitivna korelacija između dece i roditelja u svim domenima Modula za tumore uz statističku značajnost ($p=0,001$), osim za kognitivno funkcionisanje ($p=0,419$).

Tabela 32. Korelacije ukupnog zamora i domena Opšteg upitnika za kvalitet života

Domeni	r - koeficijent korelacije	p
Fizičko funkcionisanje	0,397	0,044
Emocionalno funkcionisanje	0,487	0,012
Društveno funkcionisanje	0,444	0,023
Obdanište/škola	0,343	0,109
Psihosocijalno funkcionisanje	0,649	0,001
Ukupni izveštaj	0,548	0,004

U tabeli 32 pokazano je da postoji statistički značajna pozitivna korelacija ukupnog zamora i svih domena kvaliteta života osim domena za školu/obdanište.

Tabela 33. Korelacija ukupnog zamora i domena Modula za tumore

Domeni	r- koeficijent korelacije	p
Bol	-0,062	0,757
Mučnina	0,202	0,312
Uznemirenost zbog medicinskih procedura	0,149	0,457
Uznemirenost zbog lečenja	0,255	0,200
Zabrinutost	0,291	0,141
Kognitivni problemi	0,169	0,400
Fizički izgled	0,369	0,059
Komunikacija	0,183	0,360
Ukupno	0,296	0,133

U tabeli 33 vidi se da postoji negativna korelacija ukupnog zamora i domena za bol ali bez statističke značajnosti (slabije izražen bol dovodi do manjeg zamora).

4.4. Ispitivanje stavova i raspoloženja dece uzrasta 11-18 godina upitnikom samoprocene (Youth Self Report- YSR)

Tabela 34. Samoprocena dece uzrasta 11-18 godina sa tumorima CNS

Tvrdnja	Nije tačno	Ponekad tačno ili donekle tačno	Vrlo tačno ili često tačno
Ponašam se previše detinjasto za svoje godine	100	0	0
Konзумiram alkohol bez znanja roditelja	100	0	0
Puno se prepirem	67	33	0
Što započnem, ne dovršim	67	33	0
U malo čemu uživam	100	0	0
Volim životinje	0	0	100
Volim da se hvalim	100	0	0
Ne mogu da se koncentrišem, usmerim pažnju na nešto	67	33	0
Ne mogu da se oslobodim nekih misli, opsesije	67	0	33
Teško mirno sedim	67	33	0
Previše sam zavisana/od odraslih	67	33	0
Osećam se usamljeno	100	0	0
Osećam se zbunjeno ili smeteno	67	33	0
Puno plačem	100	0	0
Prilično sam iskrena/a	0	0	100
Grub/a, zastrašuje ili se ponaša zločesto prema drugima	100	0	0
Puno sanjarim	100	0	0
Namerno se pokušavam povrediti ili ubiti	100	0	0
Tražim puno pažnje	67	33	0
Uništavam svoje stvari	100	0	0
Uništavam tuđe stvari	100	0	0
Ne slušam roditelje	100	0	0
Neposlušan/na sam u školi	100	0	0
Ne jedem koliko bih trebao/la	100	0	0
Ne slažem se sa drugom decom	100	0	0
Ne osećam se krivim/om kada uradim nešto što ne bih trebao/la	67	33	0
Ljubomoran/na sam	100	0	0
Kršim pravila kuće, u školi i na drugim mestima	100	0	0
Bojim se određenih životinja, situacija ili mesta osim škole	100	0	0
Bojim se odlaska u školu	100	0	0
Bojim se da bih mogao/la pomisliti ili uraditi nešto loše	100	0	0
Osećam da moram biti savršen/a	100	0	0

Osećam da me niko ne voli	100	0	0
Osećam da me drugi progone	100	0	0
Osećam se bezvredno ili manje vredno	100	0	0
Često se slučajno povredim	100	0	0
Često se tučem	100	0	0
Često me zadirkuju	67	33	0
Družim se sa decom koja često upadaju u nevolje	67	33	0
Čujem zvukove ili glasove za koje drugi misle da ne postoje	100	0	0
Reagujem bez da prethodno razmislim	33	67	0
Radje bih bio/bila sam/sama nego sa drugima	100	0	0
Lažem ili varam	100	0	0
Grickam nokte	67	33	0
Nervozan/na sam ili napet/a	100	0	0
Imam nervozne pokrete ili trzaje	100	0	0
Imam noćne more	100	0	0
Druga deca me ne vole	100	0	0
Ima poteškoća sa učenjem	100	0	0
Previše sam plašljiv/a ili teskoban/na	100	0	0
Osećam vrtoglavicu ili ošamućenost	100	0	0
Imam preterani osećaj krivice	100	0	0
Previše jedem	67	0	33
Osećam se premoreno bez pravog razloga	100	0	0
Telesni problem bez poznatih medicinskih uzroka:	100	0	0
a. Tegobe ili bolovi (ne glavobolje ili bol u stomaku)	100	0	0
b. Glavobolje	100	0	0
c. Mučnina, osećaj slabosti	67	0	33
d. Problemi sa očima (ne oni koji se ispravljaju nošenjem naočara)	100	0	0
e. Osipi ili drugi problem sa kožom	100	0	0
f. Bolovi u stomaku	100	0	0
g. Povraćanje			
h. Drugo			
Fizički napadam ljude	100	0	0
Bodem kožu ili druge delove tela	100	0	0
Mogu se ponašati prilično prijateljski	0	0	100
Volim probati nove stvari	0	0	100
Lošeg sam uspeha u školi	100	0	0
Imam slabu koordinaciju ili sam nespretan/na	50	50	0
Radje sam u društvu starijih nego sa vršnjacima	50	0	50
Radje sam u društvu mlađih nego sa vršnjacima	100	0	0
Odbijam da govorim	100	0	0
Neprestano ponavljam određene radnje	100	0	0
Bežim od kuće	100	0	0
Često vrištim	100	0	0

Tajanstven/a sam, volim zadržati stvari za sebe	50	50	0
Vidim stvari za koje drugi misle da ne postoje	100	0	0
Smeten/a sam i lako se zbunim	100	0	0
Volim paliti stvari	100	0	0
Spretan/na sam sa rukama	0	0	100
Pravim se važan/na ili se ludiram	100	0	0
Previše sam stidljiv/a ili plašljiv/a	50	50	0
Spavam manje od većine mladih	50	50	0
Spavam više od većine mladih tokom dana i/ili noću	50	0	50
Teško se koncentrišem i lako mi je odvratiti pažnju	50	50	0
Imam problema sa govorom	100	0	0
Borim se za svoja prava	0	0	100
Kradem kod kuće	100	0	0
Kradem van kuće	100	0	0
Gomilam stvari koje mi nisu potrebne	100	0	0
Činim stvari koje drugi smatraju čudnim	100	0	0
Moje bi ideje drugi smatrali čudnima	100	0	0
Tvrdočlav/a sam	50	0	50
Naglo menjam raspoloženja ili osećanja	100	0	0
Uživam kada sam sa drugim ljudima	0	0	100
Sumnjičav/a sam	50	0	50
Psujem i koristim proste reči	100	0	0
Razmišljam o samoubistvu	100	0	0
Volim da zasmejavam druge	0	0	100
Previše pričam	0	50	50
Često zadirkujem druge	100	0	0
Lako planem, ražestim se	50	50	0
Previše razmišljam o seksu	100	0	0
Pretim drugima da ću ih povrediti	100	0	0
Volim da pomažem drugima	0	0	100
Pušim, žvaćem ili šmrčem duvan	100	0	0
Imam poteškoće sa spavanjem	50	50	0
Bežim iz škole, imam neopravdane izostanke	100	0	0
Nemam puno energije	100	0	0
Nesrećan/na sam, tužan/na ili depresivan/na	100	0	0
Glasniji/a sam od većine drugih vršnjaka	100	0	0
Koristim droge u nemedicinske svrhe (ne uključujući duvan i alkohol)	100	0	0
Volim biti pravedan prema drugima	0	0	100
Uživam u dobroj šali	0	0	100
Volim uživati u životu	0	0	100
Nastojim da pomažem drugima kada mogu	0	0	100
Želeo/la bih da sam drugog pola	100	0	0
Nastojim da se ne uplićem u veze sa drugima	50	0	50
Puno se brinem	50	0	50

Analizirajući odgovore na pitanja iz upitnika YSR koja se nalaze u tabeli 34, može se zaključiti da većina dece uzrasta 11-18 godina sa tumorima CNS ne pokazuje znake depresivnosti osim za pitanja koja se odnose na prekomerno uzimanje hrane, slabost vida, probleme sa snom i koncentracijom. Primećen je i povišen nivo zabrinutosti ove dece u odnosu na vršnjake koji nemaju maligne bolesti.

Tabela 35. Samoprocena dece uzrasta 11-18 godina sa koštanim tumorima

Tvrdnja	Nije tačno	Ponekad tačno ili donekle tačno	Vrlo tačno ili često tačno
Ponašam se previše detinjasto za svoje godine	81,8	0	18,2
Konзумiram alcohol bez znanja roditelja	90,9	9,1	0
Puno se prepirem	54,5	36,4	9,1
Što započnem, ne dovršim	72,7	27,3	0
U malo čemu uživam	60,0	30,0	10,0
Volim životinje	27,3	0	72,7
Volim da se hvalim	90,9	0	9,1
Ne mogu da se koncentrišem, usmerim pažnju na nešto	54,5	45,5	0
Ne mogu da se oslobodim nekih misli, opsesije	90,9	9,1	0
Teško mirno sedim	81,8	18,2	0
Previše sam zavisana od odraslih	90,9	0	9,1
Osećam se usamljeno	90,9	0	9,1
Osećam se zbunjeno ili smeteno	90,9	9,1	0
Puno plačem	81,8	9,1	9,1
Prilično sam iskren/a	27,3	18,2	54,5
Grub/a, zastrašuje ili se ponaša zločesto prema drugima	90,9	9,1	0
Puno sanjarim	63,6	36,4	0
Namerno se pokušavam povrediti ili ubiti	100	0	0
Tražim puno pažnje	54,5	36,4	9,1
Uništavam svoje stvari	81,8	18,2	0
Uništavam tuđe stvari	81,8	18,2	0
Ne slušam roditelje	72,7	27,3	0
Neposlušan/na sam u školi	72,7	18,2	9,1
Ne jedem koliko bih trebao/la	72,7	27,3	0
Ne slažem se sa drugom decom	72,7	27,3	0
Ne osećam se krivim/om kada uradim nešto što ne bih trebao/la	63,6	18,2	18,2
Ljubomoran/na sam	63,6	36,4	0
Kršim pravila kuće, u školi i na drugim mestima	90,9	9,1	0
Bojim se određenih životinja, situacija ili mesta osim škole	100,0	0	0
Bojim se odlaska u školu	100,0	0	0
Bojim se da bih mogao/la pomisliti ili uraditi nešto loše	81,8	9,1	9,1
Osećam da moram biti savršen/a	90,9	9,1	0
Osećam da me niko ne voli	90,9	9,1	0

Osećam da me drugi progone	81,8	18,2	0
Osećam se bezvredno ili manje vredno	81,8	18,2	0
Često se slučajno povredim	90,9	9,1	0
Često se tučem	100,0	0	0
Često me zadirkuju	90,9	0	9,1
Družim se sa decom koja često upadaju u nevolje	100,0	0	0
Čujem zvukove ili glasove za koje drugi misle da ne postoje	54,5	45,5	0
Reagujem bez da prethodno razmislim	72,7	27,3	0
Radje bih bio/bila sam/sama nego sa drugima	100,0	0	0
Lažem ili varam	72,7	18,2	9,1
Grickam nokte	81,8	9,1	9,1
Nervozan/na sam ili napet/a	100,0	0	0
Imam nervozne pokrete ili trzaje	90,9	9,1	0
Imam noćne more	100,0	0	0
Druga deca me ne vole	90,9	9,1	0
Ima poteškoća sa učenjem	100,0	0	0
Previše sam plašljiv/a ili teskoban/na	81,8	18,2	0
Osećam vrtoglavicu ili ošamućenost	100,0	0	0
Imam preterani osećaj krivice	81,8	18,2	0
Previše jedem	100,0	0	0
Osećam se premoreno bez pravog razloga	81,8	18,2	0
Telesni problem bez poznatih medicinskih uzroka:			
a. Tegobe ili bolovi (ne glavobolje ili bol u stomaku)	90,9	0	9,1
b. Glavobolje	63,6	36,4	0
c. Mučnina, osećaj slabosti	63,6	36,4	0
d. Problemi sa očima (ne oni koji se ispravljaju nošenjem naočara)	100,0	0	0
e. Osipi ili drugi problem sa kožom	90,9	9,1	0
f. Bolovi u stomaku	81,8	18,2	0
g. Povraćanje	90,9	9,1	0
h. Drugo	100,0	0	0
Fizički napadam ljude	100	0	0
Bodem kožu ili druge delove tela	100	0	0
Mogu se ponašati prilično prijateljski	25,0	16,7	58,3
Volim probati nove stvari	25,0	50,0	25,0
Lošeg sam uspeha u školi	83,3	16,7	0
Imam slabu koordinaciju ili sam nespretan/na	83,3	16,7	0
Radje sam u društvu starijih nego sa vršnjacima	75,0	8,3	16,7
Radje sam u društvu mlađih nego sa vršnjacima	83,3	16,7	0
Odbijam da govorim	91,7	8,3	0
Neprestano ponavljam određene radnje	91,7	8,3	0
Bežim od kuće	91,7	8,3	0
Često vrištim	100	0	0
Tajanstven/a sam, volim zadržati stvari za sebe	66,7	25,0	8,3
Vidim stvari za koje drugi misle da ne postoje	91,7	8,3	0
Smeten/a sam i lako se zbunim	66,7	33,3	0
Volim paliti stvari	91,7	8,3	0
Spretan/na sam sa rukama	41,7	33,3	25,0

Pravim se važan/na ili se ludiram	50,0	41,7	8,3
Previše sam stidljiv/a ili plašljiv/a	83,3	8,3	8,3
Spavam manje od većine mladih	72,7	18,2	9,1
Spavam više od većine mladih tokom dana i/ili noću	81,8	18,2	0
Teško se koncentrišem i lako mi je odvratiti pažnju	66,7	33,3	0
Imam problema sa govorom	100	0	0
Borim se za svoja prava	33,3	25,0	41,7
Kradem kod kuće	100	0	0
Kradem van kuće	100	0	0
Gomilam stvari koje mi nisu potrebne	83,3	16,7	0
Činim stvari koje drugi smatraju čudnim	75,0	16,7	8,3
Moje bi ideje drugi smatrali čudnima	83,3	8,3	8,3
Tvrdo glav/a sam	41,7	33,3	25,0
Naglo menjam raspoloženja ili osećanja	66,7	25,0	8,3
Uživam kada sam sa drugim ljudima	33,3	25,0	41,7
Sumnjičav/a sam	75,0	25,0	0
Psujem i koristim proste reči	66,7	16,7	16,7
Razmišljam o samoubistvu	100	0	0
Volim da zasmjevam druge	33,3	33,3	33,3
Previše pričam	41,7	33,3	25,0
Često zadirkujem druge	58,3	33,3	8,3
Lako planem, ražestim se	75,0	16,7	8,3
Previše razmišljam o seksu	91,7	0	8,3
Pretim drugima da ću ih povrediti	91,7	8,3	0
Volim da pomažem drugima	25,0	8,3	66,7
Pušim, žvaćem ili šmrčem duvan	100	0	0
Imam poteškoće sa spavanjem	100	0	0
Bežim iz škole, imam neopravdane izostanke	91,7	8,3	0
Nemam puno energije	75,0	25,0	0
Nesrećan/na sam, tužan/na ili depresivan/na	91,7	8,3	0
Glasniji/a sam od većine drugih vršnjaka	75,0	25,0	0
Koristim droge u nemedicinske svrhe (ne uključujući duvan i alkohol)	100	0	0
Volim biti pravedan prema drugima	25,0	16,7	58,3
Uživam u dobroj šali	25,0	8,3	66,7
Volim uživati u životu	25,0	8,3	66,7
Nastojim da pomažem drugima kada mogu	25,0	8,3	66,7
Želeo/la bih da sam drugog pola	83,3	16,7	0
Nastojim da se ne uplićem u veze sa drugima	72,7	18,2	9,1
Puno se brinem	58,3	33,3	8,3

Analizirajući odgovore na pitanja iz upitnika YSR koja se nalaze u tabeli 35, može se zaključiti da većina dece uzrasta 11-18 godina sa koštanim tumorima ne pokazuje znake depresivnosti osim za pitanja koja se odnose na nespretnost sa rukama, veći stepen zabrinutosti, nedostatak energije, nagla promena raspoloženja, sumnjičavost i nespretnost.

Tabela 36. Samoprocena dece uzrasta 11-18 godina sa tumorima mekih tkiva

Tvrdnja	Nije tačno	Ponekad tačno ili donekle tačno	Vrlo tačno ili često tačno
Ponašam se previše detinjasto za svoje godine	66,7%	16,7%	16,7%
Konzumiram alkohol bez znanja roditelja	66,7%	33,3%	0%
Puno se prepirem	83,3%	16,7%	0%
Što započnem, ne dovršim	83,3%	16,7%	0%
U malo čemu uživam	66,7%	16,7%	16,7%
Volim životinje	0%	16,7%	83,3%
Volim da se hvalim	66,7%	33,3%	0%
Ne mogu da se koncentrišem, usmerim pažnju na nešto	83,3%	16,7%	0%
Ne mogu da se oslobodim nekih misli, opsesije	50,0%	33,3%	16,7%
Teško mirno sedim	50,0%	50,0%	0%
Previše sam zavisana od odraslih	83,3%	16,7%	0%
Osećam se usamljeno	66,7%	33,3%	0%
Osećam se zbunjeno ili smeteno	66,7%	33,3%	0%
Puno plačem	66,7%	33,3%	0%
Prilično sam iskren/a	16,7%	33,3%	50,0%
Grub/a, zastrašuje ili se ponaša zločesto prema drugima	100,0%	0%	0%
Puno sanjarim	50,0%	33,3%	16,7%
Namerno se pokušavam povrediti ili ubiti	100,0%	0%	0%
Tražim puno pažnje	50,0%	50,0%	0%
Uništavam svoje stvari	83,3%	16,7%	0%
Uništavam tuđe stvari	100,0%	0%	0%
Ne slušam roditelje	66,7%	16,7%	16,7%
Neposlušan/na sam u školi	83,3%	16,7%	0%
Ne jedem koliko bih trebao/la	50,0%	50,0%	0%
Ne slažem se sa drugom decom	66,7%	33,3%	0%
Ne osećam se krivim/om kada uradim nešto što ne bih trebao/la	83,3%	16,7%	0%
Ljubomorana sam	66,7%	16,7%	16,7%
Kršim pravila kuće, u školi i na drugim mestima	83,3%	0%	16,7%
Bojim se određenih životinja, situacija ili mesta osim škole	83,3%	16,7%	0%
Bojim se odlaska u školu	100,0%	0%	0%
Bojim se da bih mogao/la pomisliti ili uraditi nešto loše	100,0%	0%	0%
Osećam da moram biti savršen/a	50,0%	33,3%	16,7%
Osećam da me niko ne voli	50,0%	50,0%	0%
Osećam da me drugi progone	100,0%	0%	0%
Osećam se bezvredno ili manje vredno	83,3%	16,7%	0%
Često se slučajno povredim	100,0%	0%	0%
Često se tučem	66,7%	33,3%	0%
Često me zadirkuju	100,0%	0%	0%
Družim se sa decom koja često upadaju u nevolje	33,3%	50,0%	16,7%

Čujem zvukove ili glasove za koje drugi misle da ne postoje	100,0%	0%	0%
Reagujem bez da prethodno razmislim	50,0%	33,3%	16,7%
Radije bih bio/bila sam/sama nego sa drugima	50,0%	33,3%	16,7%
Lažem ili varam	83,3%	16,7%	0%
Grickam nokte	66,7%	16,7%	16,7%
Nervozan/na sam ili napet/a	33,3%	50,0%	16,7%
Imam nervozne pokrete ili trzaje	100,0%	0%	0%
Imam noćne more	83,3%	16,7%	0%
Druga deca me ne vole	100,0%	0%	0%
Ima poteškoća sa učenjem	100,0%	0%	0%
Previše sam plašljiv/a ili teskoban/na	100,0%	0%	0%
Osećam vrtoglavicu ili ošamućenost	50,0%	33,3%	16,7%
Imam preterani osećaj krivice	66,7%	16,7%	16,7%
Previše jedem	66,7%	33,3%	0%
Osećam se premoreno bez pravog razloga	50,0%	50,0%	0%
Telesni problem bez poznatih medicinskih uzroka:			
a. Tegobe ili bolovi (ne glavobolje ili bol u stomaku)	83,3%	0%	16,7%
b. Glavobolje	66,7%	16,7%	16,7%
c. Mučnina, osećaj slabosti	66,7%	33,3%	0%
d. Problemi sa očima (ne oni koji se ispravljaju nošenjem naočara)	50,0%	33,3%	16,7%
e. Osipi ili drugi problem sa kožom	83,3%	0%	16,7%
f. Bolovi u stomaku	83,3%	0%	16,7%
g. Povraćanje	50,0%	16,7%	33,3%
h. Drugo	50,0%	50,0%	0%
Fizički napadam ljude	100,0%	0%	0%
Bodem kožu ili druge delove tela	83,3%	16,7%	0%
Mogu se ponašati prilično prijateljski	83,3%	16,7%	0%
Volim probati nove stvari	0%	0%	100%
Lošeg sam uspeha u školi	0%	16,7%	83,3%
Imam slabu koordinaciju ili sam nespretnan/na	83,3%	16,7%	0%
Radije sam u društvu starijih nego sa vršnjacima	83,3%	16,7%	0%
Radije sam u društvu mlađih nego sa vršnjacima	50,0%	0,0%	50,0%
Odbijam da govorim	100,0%	0%	0%
Neprestano ponavljam određene radnje	60,0%	40,0%	0%
Bežim od kuće	83,3%	16,7%	0%
Često vrištim	83,3%	16,7%	0%
Tajanstven/a sam, volim zadržati stvari za sebe	83,3%	16,7%	0%
Vidim stvari za koje drugi misle da ne postoje	33,0%	50,0%	16,7%
Smeten/a sam i lako se zbunim	100,0%	0%	0%
Volim paliti stvari	83,3%	16,7%	0%
Spretnan/na sam sa rukama	83,3%	16,7%	0%
Pravim se važan/na ili se ludiram	0%	66,7%	33,3%
Previše sam stidljiv/a ili plašljiv/a	50,0%	33,3%	16,7%
Spavam manje od većine mladih	66,7%	16,7%	16,7%
Spavam više od većine mladih tokom dana i/ili noću	66,7%	0%	33,3%

Teško se koncentrišem i lako mi je odvratiti pažnju	50,0%	50,0%	0,0%
Imam problema sa govorom	83,3%	0%	16,7%
Borim se za svoja prava	16,7%	0,0%	83,3%
Kradem kod kuće	100,0%	0%	0%
Kradem van kuće	100,0%	0%	0%
Gomilam stvari koje mi nisu potrebne	33,3%	33,3%	33,3%
Činim stvari koje drugi smatraju čudnim	33,3%	50,0%	16,7%
Moje bi ideje drugi smatrali čudnima	33,3%	50,0%	16,7%
Tvrdoglav/a sam	0%	50,0%	50,0%
Naglo menjam raspoloženja ili osećanja	33,3%	50,0%	16,7%
Uživam kada sam sa drugim ljudima	0%	50,0%	50,0%
Sumnjičav/a sam	66,7%	33,3%	0%
Psujem i koristim proste reči	50,0%	50,0%	0%
Razmišljam o samoubistvu	83,3%	16,7%	0%
Volim da zasmejavam druge	16,7%	33,3%	50,0%
Previše pričam	16,7%	83,3%	0%
Često zadirkujem druge	66,7%	33,3%	0%
Lako planem, ražestim se	33,0%	50,0%	16,7%
Previše razmišljam o seksu	83,3%	0%	16,7%
Pretim drugima da ću ih povrediti	83,3%	16,7%	0%
Volim da pomažem drugima	0%	50,0%	50,0%
Pušim, žvaćem ili šmrčem duvan	66,7%	16,7%	16,7%
Imam poteškoće sa spavanjem	66,7%	33,3%	0%
Bežim iz škole, imam neopravdane izostanke	33,3%	66,7%	0%
Nemam puno energije	66,7%	16,7%	16,7%
Nesrećan/na sam, tužan/na ili depresivan/na	66,7%	33,3%	0,0%
Glasniji/a sam od većine drugih vršnjaka	50,0%	50,0%	0%
Koristim droge u nemedicinske svrhe (ne uključujući duvan i alkohol)	100,0%	0%	0%
Volim biti pravedan prema drugima	0%	50,0%	50,0%
Uživam u dobroj šali	0%	16,7%	83,3%
Volim uživati u životu	0%	16,7%	83,3%
Nastojim da pomažem drugima kada mogu	0%	0%	100%
Želeo/la bih da sam drugog pola	66,7%	16,7%	16,7%
Nastojim da se ne uplićem u veze sa drugima	80,0%	20,0%	0%
Puno se brinem	33,3%	50,0%	16,7%

Analizirajući odgovore na pitanja iz upitnika YSR za decu koja se nalaze u tabeli 36, može se zaključiti da većina dece uzrasta 11-18 godina sa tumorima mekih tkiva ne pokazuje znake depresivnosti osim za pitanja koja su vezana za opsesivnost, smetenost, nemogućnost koncentrisanja i pažnje, slabiji apetit, ranjivost, impulsivnost, izraženu napetost, česte vrtoglavice, izražen zamor, preteran osećaj krivice, manja postignuća u školi, nespretnost u rukama, poremećaj spavanja, naglu promena raspoloženja, sumnjičavost, depresivnost i izraženu zabrinutost.

Tabela 37. Ukupni i srednji skorovi različitih domena YSR

Domen	Ukupni skor	Srednja vrednost \pmSD
Anksioznost/depresivnost	49	16,3 \pm 17,6
Somatski problemi	38	12,7 \pm 9,5
Delikventno ponašanje	45	15 \pm 11,1
Agresivno ponašanje	49	16,3 \pm 13,6
Problemi sa pažnjom	39	13 \pm 6,1
Problem sa rezonovanjem	17	5,7 \pm 5,1
Problemi socijalnih relacija	35	11,7 \pm 5,8

U tabeli 37 u kojoj su analizirani ukupni skorovi ispitivane dece po domenima upitnika YSR, zapaža se da su najbolji rezultati dobijeni u domenima anksioznost/depresivnost i agresivno ponašanje dok su najlošije vrednosti dobijene u domenu problema sa rezonovanjem.

4.5 Ispitivanje kvaliteta života roditelja

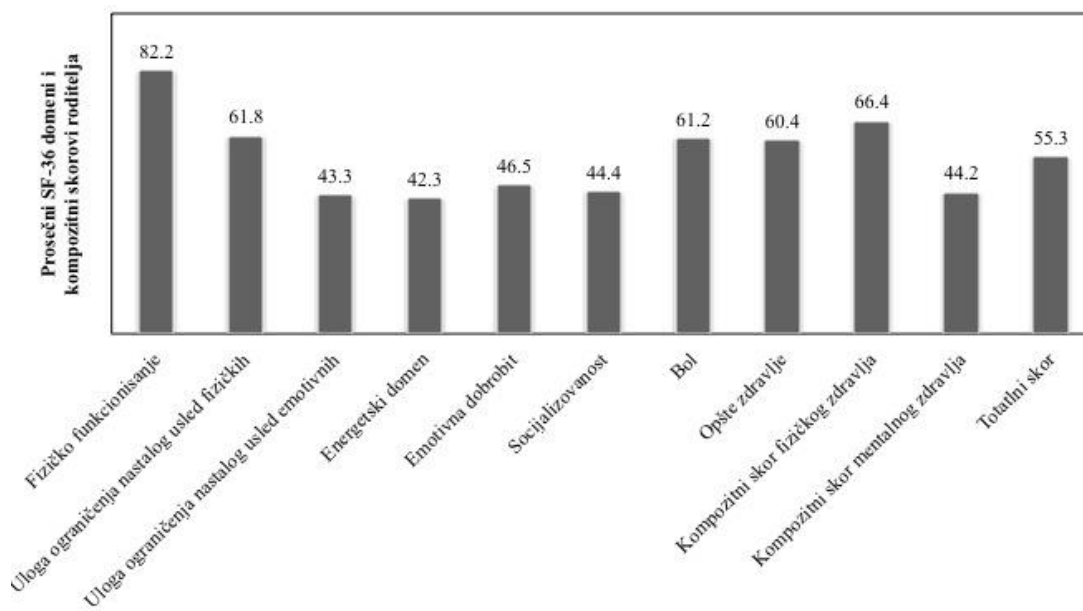
Roditelji su pored upitnika koje su ispunili vezano za kvalitet života njihove dece takođe popunjavali tri upitnika (SF-36, Beck-ova skala za depresiju i demografski upitnik) za procenu njihovog kvaliteta života nakon dobijanja dijagnoze solidnog malignog tumora kod njihove dece.

Tabela 38. Demografske karakteristike roditelja

Varijabla	Broj	%
Pol (ženski)	48	94,1
Starost (godine)*	38,6 ± 6.7	
Bračni status		
U braku/zajednici	43	87,7
Razvedeni	3	6,1
Obudovljeni	3	6,1
Nivo obrazovanja		
Osnovna škola (primarno)	7	14
Srednja škola (sekundarno)	33	66
Fakultet (univerzitetsko)	10	20
Godine obrazovanja*	11,3 ± 3,6	
Zaposlenost	31	54,0
Mesto prebivališta (urbana sredina)	27	60,8
Mesto stanovanja (kuća)	45	88,2
Broj dece u porodici (dvoje)	24	47,1
Socio-ekonomski status	41	80,4

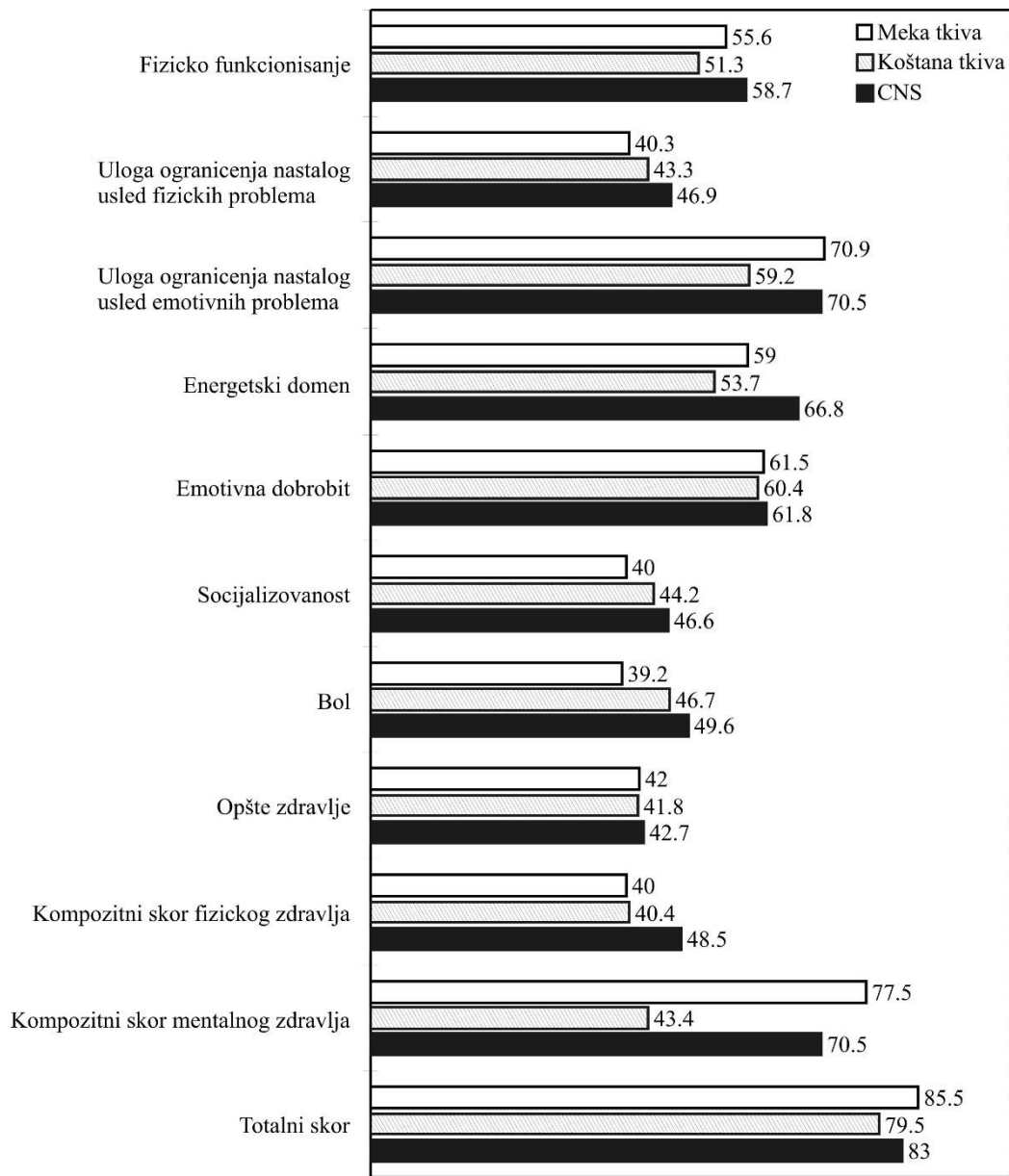
* Vrednosti su predstavljene kao srednja vrednost ± standardna devijacija

Demografske karakteristike roditelja i njihove dece prikazane su u tabeli 38. Skoro svi roditelji (48/51; 94,1%) bile su majke prosečne starosti 38,6 ± 6,7 godina. Veliki procenat roditelja bio je u braku ili u zajednici (43/51; 87,7%). Većina učesnika istraživanja imala je srednji nivo obrazovanja (31/51; 62,0%), sa prosečno 11,3 ± 3,6 godina školovanja. Konačno, više od polovine roditelja (27/51; 54%) je bilo zaposleno u vreme istraživanja.



Slika 2. Prosečni SF-36 domeni i kompozitni skorovi roditelja

Na slici 2 prikazani su prosečni domeni, kompozitni i totalni skorovi SF-36 upitnika o zdravlju. Kompozitni skor fizičkog i mentalnog zdravlja, kao i ukupni skorovi bili su $66,4 \pm 22,8$, $44,2 \pm 26,8$ i $55,3 \pm 22,6$ (Slika 2.). Najviša vrednost skora zabeležena je kod domena za fizičko funkcionisanje ($82,2 \pm 19,9$), a najniža kod energetskog domena ($42,3 \pm 26,0$).



Slika 3. SF- 36 domeni i kompozitni skorovi roditelja prema lokalizaciji malignog tumora dece

Na slici 3 prikazana je povezanost HRQoL roditelja sa tipom malignog tumora kod njihovog deteta. Primetno je da se u većini skorova, najniže vrednosti HRQoLa javljaju kod roditelja dece sa koštanim tumorima. Nije bilo značajne razlike među različitim

lokalizacijama malignih tumora, osim u slučaju limitirane aktivnosti u domenu fizičkog zdravlja, koja je bila granično značajna ($p=0.049$). Kvalitet života roditelja nije bio u vezi sa stepenom obrazovanja, godinama školovanja, socio-ekonomskim ili bračnim statusom ($p>0.05$) (podaci nisu prikazani).

Srednja vrednost BDI skora kod roditelja je bila $14,1\pm 11,2$ (opseg 0-51). Najveći broj roditelja (24/51; 47,1%) nije imao simptome depresije (BDI<19), dok je 21,6% imalo blage simptome depresije (BDI 10-17). Jednak broj roditelja (8/51; 15,7%) je imao umereno tešku (BDI 18-24) ili tešku (BDI>24) depresiju.

Tabela 39. Korelacija između svakog od 8 domena SF-36 upitnika o kvaitetu života i skorova BDI (Beck Depression Inventory) skale

Varijabla	Koeficijent korelacije	<i>p</i>
Fizičko funkcionisanje	-0.313	0.025
Limitirana aktivnost zbog fizičkog zdravlja	-0.075	0.603
Limitirana aktivnost zbog emocionalnih problema	-0.269	0.056
Energija	-0.470	<0.001
Emocionalno blagostanje	-0.576	<0.001
Socijalno funkcionisanje	-0.260	0.065
Bol	-0.392	0.004
Opšte zdravlje	-0.303	0.031
Kompozitni skor fizičkog funkcionisanja	-0.301	0.032
Kompozitni skor mentalnog funkcionisanja	-0.450	0.001
Ukupno	-0.418	0.002

**Podebljane vrednosti ukazuju na statistički značaj*

U tabeli 39 prikazana je korelacija između BDI skora i SF-36 domena. BDI je bio negativno povezan sa svim SF-36 skorovima, međutim, povezanost sa fizičkim funkcionisanjem ($\rho=-0.313$), opštim zdravljem ($\rho=-0.303$), i kompozitni skor fizičkog funkcionisanja ($\rho=-0.301$) bila je statistički značajna ($p<0.05$), dok je povezanost sa

energijom ($\rho=-0.470$), emocionalnim blagostanjem ($\rho=-0.576$), bolom ($\rho=-0.392$), kompozitni skor mentalnog funkcionisanja ($\rho=-0.450$) i totalnim skorom ($\rho=-0.418$) bila visoko statistički značajna ($p<0.01$).

Tabela 40. Zbirni prikaz analize hijerarhijske regresije varijabli koje predviđaju ukupni SF-36 skor

Varijabla	Model 1			Model 2			Model 3		
	B	SE	β	B	SE	β	B	SE	β
Pol	-41.80	38.45	-0.35	-15.94	35.73	-0.14	10.09	31.81	0.09
Starost	-2.45	1.65	-0.57	-1.05	1.58	-0.25	-1.10	1.33	-0.26
Bračni status	-8.78	18.89	-0.14	28.91	18.88	-0.46	-14.39	16.91	-0.23
Mesto prebivališta	-15.12	22.05	-0.18	-20.41	19.55	-0.24	-11.82	16.81	-0.14
Mesto stanovanja	10.00	13.38	0.21	19.70	12.54	0.41	14.73	10.74	0.30
Zaposlenost	2.78	13.27	0.06	-3.57	12.01	-0.07	-8.00	10.26	-0.17
Socio-ekonomski status	-17.56	20.24	-0.21	-36.46	19.69	-0.43	-22.90	17.43	-0.27
Broj dece u porodici	7.70	11.23	0.26	4.67	9.97	0.16	10.36	8.70	0.35
Kvalitet života dece procenjen od strane roditelja				0.89	0.40	0.76*	0.81	0.34	0.70*
BDI skor							-10.86	4.31	-0.50*
R ²	0.26			0.47			0.65		
Ukupni skor	0.61			5.08*			6.34*		

* $p<0.05$; boldovane vrednosti ukazuju na statističku značajnost

U tabeli 40 prikazani su rezultati analize hijerarhijske regresije koja je pokazala je da pol, starost, bračni status, mesto stanovanja, mesto prebivališta, zaposlenost, socioekonomski status i broj dece u porodici objašnjava 26% varijanse ($p>0.05$) u totalnom skor SF-36 kao meri ishoda. Dodatak kvaliteta života dece procenjenog od strane roditelja u drugom modelu doveo je do povećanja varijanse od 21% što je bilo statistički značajno ($p<0.05$). Takođe, nakon dodavanja BDI skora trećem bloku, objašnjeno je dodatnih 18% varijanse ukupnog skora, što je takođe statistički značajno ($p<0.05$).

5. DISKUSIJA

Poslednjih godina došlo je do porasta stope preživljavanja dece obolele od malignih bolesti, najviše kao posledica standardizacije i intenziviranja protokola lečenja što je dovelo i do porasta broja i težine neželjenih efekata u vidu različitih fizičkih i psihičkih simptoma sa kojima se deca suočavaju tokom lečenja, a i kasnije tokom života.

U najvećem broju studija do sada proučavan je kvalitet života dece sa leukemijama i tumorima mozga, s obzirom da su to maligne bolesti koje kod dece imaju najveću učestalost. Najčešće su proučavane kasne posledice lečenja, a manji broj analizirao je kvalitet života na početku i tokom lečenja. HRQL dece sa tumorima mozga je često proučavan i zbog velike učestalosti neurokognitivnih oštećenja koja nastaju kao posledica intenzivnog lečenja (operacija, zračna terapija, hemioterapija), kao i zbog specifične lokalizacije tumora.

Bolje razumevanje kvaliteta života ove dece tokom lečenja važno je iz više razloga. Roditelji i deca će na bolji način učestvovati u lečenju poznajući informacije o kvalitetu života unapred. Zajedno sa onkološkim timom može se doneti odluka u prilog modaliteta lečenja koji će pružiti bolji kvalitet života uz sličan procenat izlečenja. Na kraju, poznavanje prediktora QOL daće informaciju zdravstvenom osoblju koja porodica je u većem riziku za lošiji QOL, te joj pružiti što raniju pomoć i podršku.

Prvi radovi koji su analizirali QOL kod dece sa tumorima mozga pojavili su se krajem osamdesetih godina prošlog veka, a nakon što je lečenje meduloblastoma svojim intenziviranjem donelo značajno bolje preživljavanje, ali i izraženije sekvele lečenja. Bez obzira na to što se tada nije pojavila konkretna definicija kvaliteta života, definisan je koncept kao takav, kao i parametri (fizički, kognitivni i emocionalni), koji su kod ovih pacijenata sa većom učestalošću bili izmenjeni (144) (145). Nešto kasnije primećeno je da deca sa meduloblastomima imaju i progresivno opadanje koeficijenta inteligencije u godinama nakon završenog lečenja (146). Devedesetih godina Nacionalni Institut za Kancer u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) po prvi put je organizovao implementaciju QOL-a u klinička istraživanja kao jedan od ishoda lečenja, a 1992. časopis koji se bavi

istraživanjem kvaliteta života (eng. Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment ,Care and Rehabilitation) objavljen je prvi put (147).

Veliki broj istraživanja sproveden je do sada u cilju određivanja determinanti koje utiču na kvalitet života dece obolele od malignih bolesti.

Sistematski pregled literature iz ove oblasti koju su sproveli Klassen i sar. 2010 (148) pokazao je da se proučavane determinante mogu grupisati u četiri domena i to: varijable vezane za tumor, modalitet lečenja, dete i porodicu. Od varijabli vezanih za tumor u literaturi je najčešće proučavan tip tumora i relaps bolesti. Najkonzistentniji rezultat različitih studija bio je da su deca sa tumorima mozga imala lošiji QoL u poređenju sa pacijentima sa leukemijama i limfomima. Što se tiče varijabli vezanih za onkološko lečenje u analiziranoj literaturi najčešće je proučavan uticaj faze lečenja, intenziteta i modaliteta lečenja (operacija, zračna terapija, hemioterapija). Dobijeni rezultati su očekivano pokazali da su deca kod koje je u toku onkološko lečenje, imala lošiji QOL od izlečenih pacijenata, kao i da je intenzifikacija lečenja kao i primena zračne terapije češće dovodila do lošijeg QOL. Najčešće analizirane demografske karakteristike bile su uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze, pol i etnička pripadnost. U većini studija postojala je značajna povezanost starijeg uzrasta dece sa lošijim QOL. U studijama gde su ispitivana deca sa tumorima mozga, lošiji QOL imala su mlađa deca (PedsQL Cancer module) u domenu anksioznosti, ali su starija deca imala lošiju percepciju vezanu za izgled, kao i zabrinutost zbog bolesti. Što se tiče pola dece u većem broju studija je ženski pol bio povezan sa lošijim QOL (149).

U našem uzorku postojala je slična distribucija dece prema polu što nije u skladu sa podacima Internacionalne agencije za proučavanje kancera (IARC), koja je objavila incidence tumora kod dece u svetu (IICC-3) i pokazala da je incidencija nešto viša kod dečaka (2) . Objašnjenje ovog neslaganja može se tumačiti malim uzorkom, kao i činjenicom da su pacijenti bili uključivani u istraživanje samo iz jednog onkološkog centra, te da uzorak u smislu uzrasne i polne distribucije nije reprezentativan.

Deca obolela od malignih bolesti kod kojih se započinje onkološko lečenje su u povećanom riziku za lošiji QOL, kako zbog faktora vezanih za lečenje tako i zbog različitih uticaja

porodice. Naše istraživanje predstavlja analizu međusobnih uticaja porodice i varijabli koje su vezane za dete na HRQL ove dece u cilju određivanja prediktora pomoću kojih bi se porodicama sa većim rizikom za lošiji QOL ranije pružila pomoć i podrška.

Primećeno je, kako je ranije pomenuto, da se HRQL razlikuje u istim domenima dece različitog uzrasta. Hedstrom i sar. pokazali su da su deca uzrasta do 12 godina najlošiji kvalitet života imala u domenu koji je vezan za bol tokom dijagnostičkih procedura i lečenja, dok su se deca starija od 13 godina najviše navodila mučninu kao problem. Najčešći aspekt distresa u ovoj studiji bio je emocionalni, mlađa deca imala su osećaj ograničenja, deca 4-7 godina osećaj otuđenosti, deca 8-12 godina najviše su se plašila smrti, a deca starija od 13 godina brinula su najviše zbog promenjenog fizičkog izgleda (150). U našoj studiji uočene su statistički značajne razlike u odnosu na uzrasne grupe dece u domenima za mučninu i kognitivne smetnje Modula za tumore. U domenima Opšteg upitnika o kvalitetu života nije bilo statistički značajnih razlika u odnosu na uzrast.

Studija koju su sproveli Landolt i sar. (2006) (151) pokazala je da postoji korelacija uzrasta sa pojedinim domenima HRQL, u našoj studiji korelacija sa uzrastom uočena je kod Modula za tumore u svim domenima. Landolt i sar. uočili su i da su mlađa deca imala veći rizik za lošiji HRQL od starije dece, kao i da su dečaci imali manje problema u kognitivnom i emocionalnom funkcionisanju. Naši rezultati su pokazali razliku u kognitivnim smetnjama u odnosu na uzrast i to između mlađe dece i dece uzrasta 8-12 godina, kao i razliku između dece uzrasta 8-12 godina i adolescenata. Devojčice su bile osetljivije u različitim domenima HRQL što je već bilo poznato i u prethodno objavljenim studijama. U našoj studiji nije uočena razlika u kvalitetu života u odnosu na pol ni u domenima Opšteg upitnika ni u domenima Modula za tumore. (141). Takođe je pokazan smanjen QOL u domenima fizičkog i emocionalnog funkcionisanja, ali ne i u socijalnom funkcionisanju. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su u odnosu na tip tumora postojale statistički značajne razlike za sve domene Opšteg upitnika za kvalitet života (fizičko, emocionalno i društveno funkcionisanje kao i funkcionisanje u školi/obdaništu), osim psihosocijalnog domena. Razlika je postojala između dece sa tumorima CNS i dece sa koštanim tumorima za domen

fizičkog funkcionisanja i između dece sa koštanim tumorima i dece sa tumorima mekih tkiva u domenu emocionalnog funkcionisanja.

Smith i sar. (152) su takođe pokazali da je kod pacijenata, posebno adolescenata, koji započinju onkološko lečenje značajno smanjen HRQL u domenima fizičkog i socijalnog funkcionisanja te da im zamor značajno otežava dnevne aktivnosti i funkcionisanje. Naši rezultati pokazali su da je značajna razlika postojala između tipa tumora i domena fizičkog i društvenog funkcionisanja .

U studiji koju su sproveli Hamner i sar. (2015) (128) pokazano je da je vreme proteklo od trenutka postavljanja dijagnoze imalo uticaj samo na loše fizičko funkcionisanje, što se objašnjava činjenicom da se radi o deci koja su na početku lečenja, što je bio slučaj i u našem istraživanju. Naši rezultati su pokazali da je postojala značajna razlika u fizičkom funkcionisanju u odnosu na tip tumora. Takođe veći stepen hroničnog stresa kod roditelja bio je povezan sa lošijim emocionalnim, fizičkim i socijalnim funkcionisanjem dece, dok funkcionisanje u školi nije bilo otežano. U prethodnim istraživanjima primećeno je da su deca uzrasta 15-17 godina imala najveći rizik za loše funkcionisanje u školi (151). Naše istraživanje je pokazalo da je postojala značajna razlika u funkcionisanju u školi u odnosu na tip tumora, ali nije pronađena razlika u odnosu na uzrast niti pol.

U studiji u kojoj je procenjivana učestalost simptoma Collins i sar. (153) su pokazali da su najčešći simptomi dece uzrasta 7-18 godina bili povraćanje, mučnina, smanjen apetit, bol, nedostatak energije, iritabilnost i anksioznost. Druga studija pokazala je da su fizički simptomi stvarali najviše patnje deci tokom lečenja (154).

U toku našeg istraživanja analizirali smo i uticaj tipa tumora na skorove domena Modula za tumore. Pokazana je statistički značajna razlika za domene bola, mučnine i uznemirenosti zbog lečenja. Razlika je bila najveća između dece sa tumorima CNS i koštanim tumorima i to u domenu za mučninu i uznemirenost zbog lečenja.

U studiji koju su sproveli Cadamuro i sar. (2020) (155) kod dece sa malignim bolestima na početku i u toku lečenja, dobijen je rezultat koji je pokazao da su najčešći simptomi u

celokupnom uzorku bili zamor i gubitak apetita, a na drugom mestu promena fizičkog izgleda i mučnina. U grupi dece uzrasta 8-18 godina najčešći simptomi bili su promena fizičkog izgleda i zamor. Pokazano je da je učestalost ovih simptoma tokom lečenja visoka, te da značajno utiče na sve aspekte kvaliteta života, a posebno na emocionalno funkcionisanje. Takođe, nije primećen značajan uticaj kliničkih parametara na QOL. Naši rezultati pokazali su značajnu razliku između emocionalnog funkcionisanja i tipa tumora.

Stenmarker i sar. (156) pokazali su da su tinejdžeri u njihovom istraživanju bili najvulnerabilnija grupa, te da su imali snižen HRQL (Opšti upitnik i Upitnik za tumore). U poređenju sa tinejdžerima, deca školskog uzrasta do 12 godina imala su konzistentno bolji HRQL i u fizičkom i psihosocijalnom domenu. Generealno, većina ispitivane dece je kao najveći problem navela zamor, što je u skladu sa prethodno objavljenim podacima u svetu (135). U našem istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika kvaliteta života dece u odnosu na uzrast kod Opšteg upitnika o kvalitetu života, dok je u Modulu za tumore razlika postojala u domenima za mučninu i kognitivne smetnje.

Simptomi koji se javljaju kod dece koja se leče od malignih bolesti obično su multipli, a bolje poznavanje odnosa tih simptoma može biti značajno za poboljšanje kvaliteta života tokom onkološkog lečenja (157).

HRQL u domenu fizičkog funkcionisanja najviše je pod uticajem osećaja mučnine i bola. Bol je najčešći simptom dece sa malignim bolestima kako je pokazano u studiji koju su sproveli Hockenberry i Hook, 2007 (157). Naše istraživanje je pokazalo negativnu korelaciju između uzrasta dece i domena za bol, odnosno pokazano je da su se mlađa deca manje žalila na bol. Negativna korelacija sa bolom pokazana je i u odnosu na ukupni zamor. Takođe je uočena statistički značajna razlika u odnosu tipa tumora i domena bola.

Bol kod dece sa malignim bolestima može nastati na samom mestu tumora (glavobolje kod tumora mozga ili bolovi u ekstremitetima kod sarkoma), ali i kao posledica postojanja metastaza (posebno koštanih), hiruške intervencije, invazivnih procedura i komplikacija terapije kao što je mukozitis (158). U studiji koju su sproveli Collins i sar. 2010, najčešći simptom na koji su se deca žalila bio je bol i to najviše kod dece sa solidnim tumorima, dok

je nedostatak energije bio najčešći kod dece sa tumorima CNS. Naša studija je takođe pokazala statistički značajnu razliku između tipa tumora i domena za bol, kao i negativnu korelaciju sa zamorom, ali bez statističke značajnosti.

Mučnina i povraćanje česti su simptomi koji značajno utiču na fizičku dimenziju HRQL-a kod dece sa malignim bolestima. Ovi simptomi mogu biti prisutni u trenutku postavljanja dijagnoze kod većine tumora CNS-a zbog povišenog intrakranijalnog pritiska a često se javljaju i kao neželjeni efekti hemioterapije ili zračne terapije. U istraživanju koje su sproveli Gomes i sar. (2011) pokazano je da ovi simptomi dovode do anksioznosti, stresa i depresije. U nekoliko studija pokazano je da je mučnina jedan od najčešćih simptoma dece kod koje je u toku onkološko lečenje (Baggott i sar.. 2010; Collins i sar. 2000).

Naši rezultati su pokazali statistički značajnu razliku između tipa tumora i domena za mučninu. Dece sa koštanim tumorima imala su najniži kvalitet života za ovaj domen, a razlika je bila statistički značajna u odnosu na decu sa tumorima CNS. Postojala je i statistički značajna razlika domena za mučninu (Modula za tumore) u odnosu na uzrast i to između najmlađe i najstarije dece.

U studiji koju su sproveli Ribeiro i sar. (2009) pokazano je da su dominantni simptomi psihosocijalne dimenzije HRQL strah vezan za medicinske procedure i lečenje kao i zabrinutost za ishod lečenja. U našem istraživanju uočena je pozitivna korelacija između uzrasta i uznemirenosti zbog lečenja. Takođe je uočena statistički značajna razlika u domenu uznemirenosti zbog lečenja u odnosu na tip tumora. Razlika je postojala između dece sa tumorima CNS i dece sa koštanim tumorima.

Kognitivna dimenzija HRQL predominantno je snižena kod dece sa tumorima mozga i veoma utiče na učenje i uspeh u školi, što je pokazano i u studiji koju su sproveli Ullrich i Embry, 2012. S druge strane, studija koju su u Švedskoj sproveli Sandeberg i sar. (159) pokazala je bolji kvalitet života dece koja su tokom onkološkog lečenja išla u školu.

Naši rezultati su pokazali da je postojala razlika u domenu za kognitivne smetnje Modula za tumore u odnosu za uzrast i to između dece uzrasta 5-7 godina i 8-12 godina, kao i između tinejdžera i dece uzrasta 8-12 godina.

Socijalna dimenzija HRQL bila je povezana i sa promenama u fizičkom izgledu tokom lečenja koje nastaju zbog gubitka kose, promene u težini, nošenja maski u toku neutropenije, kao i prisutnih ožiljaka nakon operacije ili plasiranog centralnog venskog katetera. Ciacona, Nascimento i Lima (2010) su pokazali da su te promene najviše uznemiravale decu tokom lečenja. Ovakva promena slike koju o sebi imaju deca može dovesti do gubitka samopouzdanja i socijalne izolacije. Naši rezultati nisu pokazali statističku značajnost za domen Upitnika za tumore koji je povezan za zabrinutošću zbog fizičkog izgleda.

Zamor je čest simptom kod pacijenata sa malignim bolestima u svim fazama lečenja, a često i nakon zavšetka lečenja. U nekoliko studija pokazano je da je deci koja su bila hospitalizovana zbog lečenja malignih bolesti najviše smetao zamor (Miller i sar.2011, Walker i sar.2010) (160) (161).

Zamor nastaje višestrukim uticajem fizičkih, psiholoških i kognitivnih aspekata. Kod pacijenata sa malignim bolestima zamor je specifičan i pacijenti ga opisuju kao nedostatak energije, iscrpljenost, nelagodnost, kao i nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Može biti uslovljen hipermetaboličkim stanjem koje nastaje kao posledica same bolesti i lečenja. Rast tumora koji dovodi do trošenja nutritijenata na štetu zdravih tkiva, zračna i hemioterapija, neadekvatan oralni unos zbog mučnine i povraćanja, kao i anemija zajedno dovode do pojave zamora kod ovih pacijenata (162). Psihosocijalni faktori kao što su poremećaj sna, neizvesnost i strah od smrti takođe mogu dovesti do zamora kod onkoloških pacijenata. Posledice zamora su brojne, od promene raspoloženja, poremećaja sna, izostanka iz školskih aktivnosti i nemogućnosti obavljanja uobičajenih aktivnosti, što sve zajedno dovodi do lošijeg kvaliteta života (163) .

U našem istraživanju uočena je negativna korelacija ukupnog zamora i domena za bol ali bez statističke značajnosti. Pozitivna korelacija uočena je između ukupnog zamora i skoro svih

domena Opšteg upitnika za kvalitet života koji se odnose na fizičko, emocionalno, društveno i psihosocijalno funkcionisanje.

Nunes i sar. 2017 (164) došli su do sličnih rezultata i u svom istraživanju pokazali značajnu korelaciju između ukupnog zamora i domena Opšteg upitnika za kvalitet života, ali i korelaciju sa domenima Modula za tumore. Naši rezultati nisu pokazali statistički značajnu korelaciju zamora sa domenima Modula za tumore.

Povezanost većeg stepena zamora sa nižim vrednostima kvaliteta života u svim domenima (fizičkom, socijalnom, emocionalnom i funkcionisanju u školi) pokazala je i studija koju su sprovedli Meeske i sar. (2007). Tokom perioda praćenja pacijenata zaključili su da su zamor i dijagnoza tumora mozga bili značajni prediktori lošijeg kvaliteta života, kao i razvoja težih posledica lečenja. Zamor zajedno sa kasnim posledicama lečenja je bio povezan sa lošijim fizičkim funkcionisanjem, dok je zamor zajedno sa dijagnozom tumora mozga značajno bio povezan sa lošijom psihosocijalnom komponentom HRQL.

Longitudinalna studija koju su sprovedli Erickson i sar. (2011) pokazala je umerenu povezanost zamora, sna i kvaliteta života (165). Zamor je u prvoj nedelji lečenja bio povezan sa lošijim kvalitetom sna i nižim psihosocijalnim funkcionisanjem (135) što je pokazano i u našem istraživanju, gde je statistički značajna korelacija opšteg zamora postojala u odnosu na većinu domena Opšteg upitnika za kvalitet života uključujući psihosocijalno funkcionisanje. Erickson i sar. (166) su pokazali da su problemi sa zamorom i snom bili izraženiji kod adolescenata, dok u našem istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika u odnosu na uzrast.

Zamor se u okviru multidimenzionalnog PedsQL upitnika analiziran je u tri domena i to kao opšti zamor, zamor povezan sa snom/odmorom i kognitivni zamor (135). U nekoliko studija (Nunes i sar. 2017; Palmer i sar. 2011; Varni i sar. 2002) pokazano je da su hospitalizovana deca obolela od malignih bolesti imala najviše problema u domenu koji je vezan za san i odmor. Takav rezultat može se pripisati prekidima sna zbog različitih zvukova koji se mogu čuti tokom noći u bolnici, kao što su zvuci koji potiču od infuzionih pumpi, plača drugog deteta, aktivnosti sestara, otvaranja vrata ili zvona telefona. Prekidi u snu mogu nastati i zbog

pridruženih simptoma kao što su bol, mučnina, povraćanje ili učestalo mokrenje koje pacijenti mogu imati tokom hemioterapije. Promena uslova i okruženja u kome dete spava značajno utiče na dotadašnji ritam sna i odmora dece, a samim tim povećava i nivo zamora kod ovih pacijenata (166).

U nekoliko studija u različitim zemljama (Scarpelli i sar. 2008; Erickson i sar. 2011; Van Litsenberg i sar. 2011) uočen je snižen kvalitet života u Modulu za tumore i to u domenu psihosocijalnog funkcionisanja, a najviše u skorovima koji su bili vezani za zabrinutost i doživljaj fizičkog izgleda. Naši rezultati su takođe pokazali niže skrove u Modulu za tumore kao i pozitivnu korelaciju uznemirenosti sa uzrastom. Značajna razlika kod uznemirenosti koja je vezana za lečenje uočena je u odnosu na tip tumora.

Deca sa hroničnim bolestima, kao što su maligne bolesti, u povećanom su riziku za razvoj depresije. Podaci iz literature ukazuju na potrebu procene prisustva depresije kod odraslih onkoloških pacijenata kod kojih je prisutan zamor, s obzirom da depresija i zamor imaju veoma slične karakteristike. U studiji koju su sproveli Leslie i sar. (167) ispitivana je anksioznost i depresija kod dece uzrasta 12-18 godina kod kojih je bilo u toku onkološko lečenje. Suprotno pretpostavci onkologa nivo anksioznosti i depresije bio je nizak. Studija koju su sproveli Matziou et al. (2008) takođe se bavila procenom depresije kod dece i adolescenata sa malignim bolestima ali rezultati nisu ukazali na više skorove za depresiju. Studija u u kojoj je vršeno poređenje školske dece sa malignim bolestima sa zdravom decom (168), pokazala je da je nivo depresivnih simptoma bio značajno viši kod dece sa malignim bolestima. Impulsivnost, nepoverenje i bes bili su najčešći simptomi. U našoj studiji ispitivanjem stavova i raspoloženja dece uzrasta 11-18 godina upitnikom YSR može se zaključiti da većina dece nije pokazala znake depresije, osim za pitanja koja se odnose na probleme sa snom i koncentracijom, kao i za probleme vezane za zabrinutost, smetenost i sumnjičavost (169).

Rezultati studije koju su sproveli Hedstorm i sar. (2007) prikazali su različitu percepciju depresije i anksioznosti kod adolescenta sa novootkrivenim malignim bolestima u odnosu na

procenu lekara i medicinskih sestara, te da su psihološki problemi bili podcenjeni od strane osoblja (170).

Klassen i sar. (2008) su ispitivali uticaj stresa roditelja dece obolele od malignih bolesti na njihov kvalitet života. Litzelman i sar. su pokušali da odrede faktore koji imaju najveći uticaj na QOL roditelja dece sa malignim bolestima.

Naša studija je pokazala da je prisutvo depresije kod roditelja, mereno BDI skalom, bilo u negativnoj korelaciji sa skoro svim domenima upitnika SF-36. Kvalitet života roditelja dece obolele od malignih bolesti nije bio povezan sa stepenom obrazovanja, godinama školovanja, socijalno-ekonomskim statusom ni sa bračnom statusom.

Slični rezultati dobijeni su i u studiji koju su sproveli Landolt i sar. (2006) gde nije pronađena povezanost HRQL roditelja sa socijalno-ekonomskim statusom, a pronađena je značajna korelacija između socijalnog prilagođavanja roditelja i kognitivnih problema dece tj. deca bolje prilagođenih roditelja imala su manje kognitivnih problema (151).

Mnoge studije su pokazale da je HRQL roditelja dece obolele od malignih bolesti zavistan od HRQL dece tokom lečenja (Vance i sar. 2001; Wegner i sar. 2009). Studija koja je uporedila roditelje dece obolele od raka sa kontrolnom grupom je pokazala da je stres važan prediktor lošijeg HRQL-a roditelja dece obolele od raka (Witt i sar. 2010).

Studija koju su sproveli Norberg i sar. 2008, pokazala je da je depresija čest simptom koji onemogućava normalno funkcionisanje roditelja ove dece (171).

Poznato je da depresija igra veliku ulogu u socijalnom funkcionisanju roditelja i da duboko narušava kvalitet života. Sa druge strane, roditelji su prepoznati kao najvažniji izvor podrške deci koja su obolela od malignih bolesti. U našoj studiji primetili smo da su najniže vrednosti SF-36 skora roditelji imali u domenu koji je vezan za energiju, a koji predstavlja komponentu kompozitnog skora mentalnog zdravlja i usko je povezan sa depresijom. Sa druge strane, treba imati u vidu da depresija može biti potencijalni konfauding faktor samoprocene HRQL-a, kada depresivni pacijenti mogu preuveličati svoje tegobe.

Klassen i sar. su proučavali izvore depresije kod roditelja i zaključili da su najčešći potencijalni uzroci depresije kod ove grupe roditelja strah da će se bolest vratiti, nemogućnost da se dovoljno razumeju dobijene informacije u vezi lečenja, teškoće vezane za prilagođavanje na bolest deteta, kao i problemi koji se odnose na pružanje podrške detetu tokom pojave neželjinih efekata terapije. Takođe su pokazali da je bolest deteta negativno uticala na obavljanje socijalnih i profesionalnih obaveza roditelja (172).

U različitim studijama pokazano je kako određeni faktori vezani za roditelje imaju uticaj na njihov kvalitet života (173). Simptomi anksioznosti, depresije i psihološkog distresa kao i QOL roditelja bili su povezani sa lošijim QOL dece.

Ispitivanjem socijalno-ekonomskog statusa porodica u nekoliko studija nije pronađena veza sa QOL dece dok je viši stepen obrazovanja roditelja bio povezan sa boljim QOL (148) (174).

Naši rezultati su pokazali da demografske karakteristike roditelja uključujući bračni status i stepen obrazovanja nisu imale uticaj na kvalitet života. Takođe nije pokazana povezanost ni sa karakteristikama oboljenja deteta. HRQL roditelja dece obolele od raka bio je značajno povezan sa depresijom i kvalitetom života njihove obolele dece (175).

Sung i sar. su ispitivali prediktore lošijeg kvaliteta života dece koja su obolela od malignih bolesti i uočili su da su roditelji dece sa lošijom prognozom, intenzivnijim lečenjem kao i manjom ušteđevinom imali veću verovatnoću za lošije emotivno funkcionisanje.

Poznato je da postoji određeni stepen neslaganja izveštaja o kvalitetu života koje daju deca sa proxy izveštajem roditelja. U literaturi postoje podaci koji nisu konzistentni i variraju od niske do visoke kompatibilnosti. U nekim studijama primećeno je da roditelji precenjuju tegobe dok su ih u drugim studijama podcenili (176). Cremeens i sar. (2006) su pokazali da stepen poklapanja odgovora zavisi od uzrasta dece i ispitivanog domena (177). U našem istraživanju postojala je pozitivna korelacija između roditelja i dece u svim domenima, osim za kognitivno funkcionisanje. Scarpelli i sar. su analizirajući korelaciju između skorova dece i roditelja pronašli slabu povezanost i zaključili da je različitost najčešća bila u domenima koji su subjektivnog karaktera a sličnost u domenima vezanim za fizičko funkcionisanje.

6. ZAKLJUČCI

1. Savremeni protokoli lečenja malignih bolesti kod dece podrazumevaju implementaciju procene HRQL kao jednog od primarnih ishoda lečenja, pogotovo u slučaju lečenja meduloblastoma.
2. U našem istraživanju HRQL dece ispitivan je procenom opšteg kvaliteta života, zamora i depresije uz dopunu specifičnim upitnicima za maligne bolesti kao i posebnim upitnikom za tumore mozga, s obzirom na njihovu specifičnost.
3. Ispitivana su deca koja su tokom godinu dana hospitalizovana na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije radi započinjanja specifičnog onkološkog lečenja, a koja su ispunila kriterijume za uključivanje.
4. Ukupan broj dece bio je 51 sa sličnom distribucijom prema polu. Najviše je bilo dece sa tumorima centralnog nervnog sistema a na drugom mestu su bili tumori kostiju. Najviše dece bilo je uzrasta 13-18 godina a na drugom mestu su bila deca uzrasta 5-8 godina. Diseminovanu formu bolesti imalo je 27% pacijenata a najčešće je diseminacija bila prisutna kod dece sa tumorima kostiju.
5. Kod dece sa tumorima CNS više od trećine pacijenata imalo je Meduloblastom dok su na drugom mestu bili gliomi niskog gradusa. Prosečan uzrast dece bio je $7,3 \pm 3,9$ godina. Češća je bila infratentorijalna lokalizacija. Većina dece je bila inicijalno operisana. NF1 imalo je 9,5 % pacijenata.
6. Kod tumora kostiju najviše je bilo dece sa Ewing sarkomom a najčešća lokalizacija su bili ekstremiteti (65%). Diseminacija na početku lečenja bila je prisutna kod 40% pacijenata a najčešće su to bile plućne metastaze. Prosečan uzrast bio je $13,6 \pm 5,7$ godina.
7. U našoj studiji nije pokazana razlika u kvalitetu života dece u odnosu na pol.
8. Razlika u kvalitetu života u odnosu na uzrast postojala je kod domena za mučninu i kognitivne smetnje ali nije postojala kod domena opšteg kvaliteta života (fizičko, emocionalno, društveno i psihosocijalno funkcionisanje uključujući školu).

9. U odnosu na tip tumora postojala je značajna razlika u skoro svim domenima Opšteg upitnika za kvalitet života (fizičko, emocionalno i društveno funkcionisanje uključujući školu) kao i u domenima za bol, mučninu i uznemirenost zbog lečenja Modula za tumore.
10. U domenu za mučninu značajna razlika u odnosu na uzrast je postojala je između namlađe i najstarije dece ($p=0,06$), dok je u odnosu na tip tumora postojala između dece sa tumorima CNS u odnosu na decu sa tumorima kostiju ($p=0,019$).
11. U domenu kognitivnih smetnji značajna razlika je postojala između dece uzrasta 5-7 i 8-12 godina ($p=0,040$) kao i između dece uzrasta 8-12 i 13-18 godina ($p=0,020$).
12. U domenu za uznemirenost zbog lečenja značajna razlika je postojala između dece sa tumorima CNS i dece sa tumorima kostiju ($p=0,042$).
13. Značajna razlika uočena je u odnosu na tip tumora za domen fizičkog funkcionisanja između dece sa tumorima CNS i dece sa tumorima kostiju ($p=0,021$) kao i za domen emocionalnog funkcionisanja između dece sa tumorima kostiju i dece sa tumorima mekih tkiva ($p=0,042$).
14. Uočena je negativna korelacija između uzrasta i domena za bol.
15. Pozitivna korelacija je postojala između :
 - ✓ uzrasta dece i uznemirenosti zbog lečenja,
 - ✓ ukupnog zamora i fizičkog, emocionalnog, društvenog i psihosocijalnog funkcionisanja i
 - ✓ u izveštajima dece i roditelja u svim domenima Modula za tumore osim kognitivnog funkcionisanja
16. Demografske karakteristike roditelja uključujući bračni status i stepen obrazovanja nisu imale uticaj na kvalitet života. Takođe nije pokazana povezanost ni sa karakteristikama oboljenja deteta. HRQL roditelja dece obolele od raka bio je značajno povezan sa depresijom i kvalitetom života njihove obolele dece.

7. LITERATURA:

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun 1;18(6):719–31.
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* . 2005 Apr 1;103(7):1457–67.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7–34.
4. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* . 2014 Mar 1 ;64(2):83–103.
5. Spector LG, Pankratz N, Marcotte EL. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am.* 2014/10/18. 2015 Feb;62(1):11–25.
6. Connelly JM, Malkin MG. Environmental risk factors for brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007 May;7(3):208–14.
7. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene.* 2004;23(38):6429–44.
8. Hong M, Murai Y, Kutsuna T, Takahashi H, Nomoto K, Cheng C-M, et al. Suppression of Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA1) by RNA interference inhibits proliferation of EBV-positive Burkitt’s lymphoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006;132(1):1–8.
9. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes—A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet Part A.* 2017 Apr 1;173(4):1017–37.
10. Rajaraman P, Simpson J, Neta G, Berrington de Gonzalez A, Ansell P, Linet MS, et al. Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *BMJ* . 2011 Feb 10;342:d472–d472.
11. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *Am Fam Physician.* 2013;88(3):185-192.
12. Arndt CAS, Bisogno G, Koscielniak E. Fifty years of rhabdomyosarcoma studies on both sides of the pond and lessons learned. *Cancer Treat Rev.* 2018 Jul 1;68:94–101.
13. Adamson PC. Improving the outcome for children with cancer: Development of targeted new agents. *CA Cancer J Clin.* 2015/03/09. 2015;65(3):212–20.

14. O’Leary M, Krailo M, Anderson JR, Reaman GH, Group CO. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children’s Oncology Group. *Semin Oncol*. 2008 Oct;35(5):484–93.
15. Atun R, Bhakta N, Denburg A, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e185-e224.
16. Ramaswamy V, Taylor MD. Medulloblastoma: From Myth to Molecular. *J Clin Oncol* . 2017 Jun 22;35(21):2355–63.
17. Wong KK, Ragab O, Tran HN, Pham A, All S, Waxer J, et al. Acute toxicity of craniospinal irradiation with volumetric-modulated arc therapy in children with solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* . 2018 Jul 1;65(7):e27050.
18. Loeffen EAH, Mulder RL, van de Wetering MD, Font-Gonzalez A, Abbink FCH, Ball LM, et al. Current variations in childhood cancer supportive care in the Netherlands. *Cancer*. 2016 Feb 15;122(4):642–50.
19. Sung L. Priorities for Quality Care in Pediatric Oncology Supportive Care. *J Oncol Pract*. 2015 Mar 10;11(3):187–9.
20. Uday S, Murray RD, Picton S, Chumas P, Raju M, Chandwani M, et al. Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Nov 1;83(5):663–70.
21. Byrne J, Alessi D, Allodji RS, Bagnasco F, Bárdi E, Bautz A, et al. The PanCareSurFup consortium: research and guidelines to improve lives for survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* . 2018 Nov 1;103:238–48.
22. Cardarelli C, Cereda C, Masiero L, Viscardi E, Faggin R, Laverda AM, et al. Evaluation of health status and health-related quality of life in a cohort of Italian children following treatment for a primary brain tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 May 1;46(5):637–44.
23. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long-Term Neurologic and Neurosensory Sequelae in Adult Survivors of a Childhood Brain Tumor: Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3255–61.
24. Aguado T, Aitio A, Armstrong T, Brands A, Capron A, Carr Z, et al. *Cancer Control: Knowledge into Action; WHO Guide for Effective Programmes (Prevention)*. 2007.
25. Nelson RM, Botkin JR, Kodish ED, Levetown M, Truman JT, Wilfond BS. Palliative Care for Children. *Pediatrics* . 2000 Aug 1;106(2):351–7.
26. WHO | WHO Definition of Palliative Care [Internet]. WHO World Health Organization; 2012.

27. Weaver MS, Heinze KE, Kelly KP, Wiener L, Casey RL, Bell CJ, et al. Palliative Care as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Dec;62 Suppl 5(Suppl 5):S829–33.
28. Theunissen JMJ, Hoogerbrugge PM, van Achterberg T, Prins JB, Vernooij-Dassen MJFJ, van den Ende CHM. Symptoms in the palliative phase of children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Aug 1;49(2):160–5.
29. Taylor J, Booth A, Beresford B, Phillips B, Wright K, Fraser L. Specialist paediatric palliative care for children and young people with cancer: A mixed-methods systematic review. *Palliat Med*. 2020/05/02. 2020 Jun 2;34(6):731–75.
30. Bhatia S. Cancer Survivorship—Pediatric Issues. *Hematology*. 2005 Jan 1;2005(1):507–15.
31. Kline NE, Sevier N. Solid tumors in children. *J Pediatr Nurs*. 2003 Apr 1;18(2):96–102.
32. Allen-Rhoades W, Whittle SB, Rainusso N. Pediatric Solid Tumors in Children and Adolescents: An Overview. *Pediatr Rev*. 2018 Sep 1;39(9):444 LP – 453.
33. Rueegg CS, Michel G, Wengenroth L, von der Weid NX, Bergstraesser E, Kuehni CE. Physical Performance Limitations in Adolescent and Adult Survivors of Childhood Cancer and Their Siblings. *PLoS One*. 2012 Oct 17;7(10):e47944.
34. Pollack IF. Brain Tumors in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Dec 1;331(22):1500–7.
35. Pollack IF, Jakacki RI. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(9):495–506.
36. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1265–78.
37. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–20.
38. Gajjar A, Packer RJ, Foreman NK, Cohen K, Haas-Kogan D, Merchant TE, et al. Children’s Oncology Group’s 2013 blueprint for research: central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012/12/19. 2013 Jun;60(6):1022–6.
39. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):552–60.

40. De Braganca KC, Packer RJ. Treatment Options for Medulloblastoma and CNS Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET). *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Oct;15(5):593–606.
41. Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garrè ML, Gatta G, Giangaspero F, et al. Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol* . 2016 Sep 1;105:35–51.
42. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated Versus Conventional Radiotherapy Followed by Chemotherapy in Standard-Risk Medulloblastoma: Results From the Randomized Multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 30;30(26):3187–93.
43. Kortmann RD, Köhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(2):269-279.
44. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III Study of Craniospinal Radiation Therapy Followed by Adjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4202–8.
45. Bouffet E. Management of high-risk medulloblastoma. *Neurochirurgie*. 2019;S0028-3770(19)30178-X.
46. Bouffet E. Medulloblastoma in infants: the critical issues of the dilemma. *Curr Oncol* . 2010 Jun;17(3):2–3.
47. Packer RJ, Vezina G. Management of and Prognosis With Medulloblastoma: Therapy at a Crossroads. *Arch Neurol*. 2008 Nov 10;65(11):1419–24.
48. Gudrunardottir T, Lannering B, Remke M, Taylor M, Wells E, Keating R, et al. Treatment developments and the unfolding of the quality of life discussion in childhood medulloblastoma: A review. *Childs Nerv Syst*. 2014 Feb 26;30.
49. Bakish J, Hargrave D, Tariq N, Laperriere N, Rutka JT, Bouffet E. Evaluation of dietetic intervention in children with medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*. 2003 Sep 1;98(5):1014–20.
50. Kennedy C, Bull K, Chevignard M, Culliford D, Dörr HG, Doz F, et al. Quality of Survival and Growth in Children and Young Adults in the PNET4 European Controlled Trial of Hyperfractionated Versus Conventional Radiation Therapy for Standard-Risk Medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Feb 1;88(2):292–300.

51. Mulhern RK, Reddick WE, Palmer SL, Glass JO, Elkin TD, Kun LE, et al. Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. *Ann Neurol*. 1999 Dec 1;46(6):834–41.
52. Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial High-Grade Astrocytoma and Diffuse Brainstem Glioma: Two Challenges for the Pediatric Oncologist. *Oncologist*. 2004;9(2):197–206.
53. Pollack IF, Finkelstein SD, Burnham J, Holmes EJ, Hamilton RL, Yates AJ, et al. Mutation Frequency in Childhood Malignant Gliomas. *Cancer Res*. 2001 Oct 15;61(20):7404 LP – 7407.
54. Jones C, Karajannis MA, Jones DTW, Kieran MW, Monje M, Baker SJ, et al. Pediatric high-grade glioma: biologically and clinically in need of new thinking. *Neuro Oncol*. 2017 Feb 1;19(2):153–61.
55. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol*. 2012 Aug 24;2:105.
56. Finlay JL, Zacharoulis S. The Treatment of High Grade Gliomas and Diffuse Intrinsic Pontine Tumors of Childhood and Adolescence: A Historical – and Futuristic – Perspective. *J Neurooncol*. 2005;75(3):253–66.
57. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, Holmes EJ, Lavey RS, Bouffet E, et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children’s Oncology Group. *Neuro Oncol*. 2011/02/22. 2011 Apr;13(4):410–6.
58. Vanan MI, Eisenstat DD. Management of high-grade gliomas in the pediatric patient: Past, present, and future. *Neuro-Oncology Pract* . 2014 Sep 12;1(4):145–57.
59. McGuire CS, Sainani KL, Fisher PG. Incidence patterns for ependymoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results study. *J Neurosurg JNS*. 2009;110(4):725–9.
60. Witt H, Gramatzki D, Hentschel B, Pajtler KW, Felsberg J, Schackert G, et al. DNA methylation-based classification of ependymomas in adulthood: implications for diagnosis and treatment. *Neuro Oncol*. 2018 ;20(12):1616–24.
61. Ellison DW, Kocak M, Figarella-Branger D, Felice G, Catherine G, Pietsch T, et al. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *J Negat Results Biomed*. 2011 May 31;10:7.
62. Rudà R, Reifenberger G, Frappaz D, Pfister SM, Laprie A, Santarius T, Roth P, Tonn JC, Soffietti R, Weller M, Moyal EC. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro Oncol*. 2018 Mar 27;20(4):445-456.

63. Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):258–66.
64. Massimino M, Gandola L, Giangaspero F, Sandri A, Valagussa P, Perilongo G, et al. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Apr 1;58(5):1336–45.
65. Grill J, Pascal C, Chantal K. Childhood Ependymoma. *Pediatr Drugs* 2003;5(8):533–43.
66. Cage TA, Clark AJ, Aranda D, Gupta N, Sun PP, Parsa AT, et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *J Neurosurg Pediatr PED*. 2013;11(6):673–81.
67. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(1):97–120.
68. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K, et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011 Oct 1;261(1):243–57.
69. Parikh NS, Howard SC, Chantada G, Israels T, Khattab M, Alcasabas P, et al. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Aug 1;62(8):1305–16.
70. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, Maris JM, London WB, Buxton A, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1313–23.
71. Basta NO, Halliday GC, Makin G, Birch J, Feltbower R, Bown N, et al. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer*. 2016/10/04. 2016 Oct 25;115(9):1048–57.
72. Vujanić GM, Gessler M, Ooms AHAGAG, Collini P, Coulomb-l’Hermine A, D’Hooghe E, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* . 2018 Nov 1;15(11):693–701.
73. Irtan S, Ehrlich PF, Pritchard-Jones K. Wilms tumor: “State-of-the-art” update, 2016. *Semin Pediatr Surg* . 2016 Oct 1;25(5):250–6.
74. Wang J, Li M, Tang D, Gu W, Mao J, Shu Q. Current treatment for Wilms tumor: COG and SIOP standards. *World J Pediatr Surg*. 2019 Sep 1;2(3):e000038.

75. Israels T, Moreira C, Scanlan T, Molyneux L, Kampondeni S, Hesselning P, et al. SIOP PODC: Clinical guidelines for the management of children with Wilms tumour in a low income setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jan 1;60(1):5–11.
76. Van Den Heuvel-Eibrink, M.M., Van Tinteren, H., ... Graf, N., 2015. Outcome of localised blastemal-type Wilms tumour patients treated according to intensified treatment in the SIOP WT 2001 protocol, a report of the SIOP Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). *European Journal of Cancer* 51, 498–506.
77. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, de Davila MTG, Rodríguez-Galindo C, et al. Proceedings of the Consensus Meetings From the International Retinoblastoma Staging Working Group on the Pathology Guidelines for the Examination of Enucleated Eyes and Evaluation of Prognostic Risk Factors in Retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Aug 1;133(8):1199–202.
78. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma: Revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2004 Aug 15;129C(1):23–8.
79. Provenzale JM, Gururangan S, Klintworth G. Trilateral Retinoblastoma: Clinical and Radiologic Progression. *Am J Roentgenol*. 2004 Aug 1;183(2):505–11.
80. Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1969;67:462–534.
81. Linn Murphree A. Intraocular Retinoblastoma: the Case for a New Group Classification. *Ophthalmol Clin*. 2005 Mar 1;18(1):41–53.
82. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ. Chemoreduction for Unilateral Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Dec 1;120(12):1653–8.
83. Hamel P, Heon E, Gallie BL, Budning AS. Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop. *J AAPOS*. 2000;4(6):334-337.
84. Chantada G, Doz F, Antoneli CBG, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Nov 1;47(6):801–5.
85. Fabian ID, Reddy A, Sagoo MS. Classification and staging of retinoblastoma. *Community eye Heal*. 2018;31(101):11–3.
86. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Sep;61(9):479–85.
87. Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012 Apr;33(2):80–8.

88. Group GRS. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol.* 2020 May 1;6(5):685–95.
89. Onadim Z, Hykin PG, Hungerford JL, Cowell JK. Genetic counselling in retinoblastoma: importance of ocular fundus examination of first degree relatives and linkage analysis. *Br J Ophthalmol.* 1991 Mar;75(3):147–50.
90. Mirabello L, Yeager M, Mai PL, Gastier-Foster JM, Gorlick R, Khanna C, et al. Germline TP53 Variants and Susceptibility to Osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015;
91. Hameed M, Mandelker D. Tumor Syndromes Predisposing to Osteosarcoma. *Adv Anat Pathol.* 2018 Jul;25(4):217–22.
92. Pizzo PA PD. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2010. 1015–1044 p.
93. Whelan J, Seddon B, Perisoglou M. Management of osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(6):444–55.
94. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Oct 1;17(10):1396–408.
95. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ. Limb-Salvage Treatment Versus Amputation for Osteosarcoma of the Distal End of the Femur. *JBJS .* 2005;87(12).
96. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer.* 2019/01/25. 2019 Mar;109:36–50.
97. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP, et al. Phase II/III Trial of Etoposide and High-Dose Ifosfamide in Newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma: A Pediatric Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):426–33.
98. Harting MT, Blakely ML. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15(1):25–9.
99. Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Ann Oncol.* 2003 Jul 1;14(7):1126–34.

100. Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, Koumoullis HD, Abudu A, Bramer JAM, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: An international collaboration. *Eur J Cancer*. 2009 Sep 1;45(13):2367–75.
101. Nagarajan R, Clohisy DR, Neglia JP, Yasui Y, Mitby PA, Sklar C, et al. Function and quality-of-life of survivors of pelvic and lower extremity osteosarcoma and Ewing's sarcoma: the Childhood Cancer Survivor Study. *Br J Cancer*. 2004 Nov 29;91(11):1858–65.
102. Arndt CAS, Rose PS, Folpe AL, Laack NN. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *Mayo Clin Proc*. 2012 May;87(5):475–87.
103. Cidre-Aranaz F, Alonso J. EWS/FLI1 Target Genes and Therapeutic Opportunities in Ewing Sarcoma. *Front Oncol*. 2015 Jul 20;5:162.
104. Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, Casali PG; ESMO Guidelines Working Group. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:140-142
105. Dirksen U, Brennan B, Le Deley M-C, Cozic N, van den Berg H, Bhadri V, et al. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 25;37(34):3192–202.
106. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P, et al. Prognostic Factors in Nonmetastatic Ewing's Sarcoma of Bone Treated With Adjuvant Chemotherapy: Analysis of 359 Patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol*. 2000 Jan 1;18(1):4.
107. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 14;28(20):3284–91.
108. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gardner H, et al. Prognostic Factors in Ewing's Tumor of Bone: Analysis of 975 Patients From the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Sep 17;18(17):3108–14.
109. Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, Ness KK, Meyers PA, Wolden SL, et al. Long-term Survivors of Childhood Ewing Sarcoma: Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010 Aug 18;102(16):1272–83.
110. Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, Chen Z, Krailo M, Miser J, et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Sep;51(3):334–8.

111. Hamilton SN, Carlson R, Hasan H, Rassekh SR, Goddard K. Long-term Outcomes and Complications in Pediatric Ewing Sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(4).
112. Amer KM, Thomson JE, Congiusta D, Dobitsch A, Chaudhry A, Li M, et al. Epidemiology, Incidence, and Survival of Rhabdomyosarcoma Subtypes: SEER and ICES Database Analysis. *J Orthop Res*. 2019 Oct 1;37(10):2226–30.
113. Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX, Committee COGSTS. Children’s Oncology Group’s 2013 blueprint for research: Soft tissue sarcomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2012/12/19. 2013 Jun;60(6):1001–8.
114. Williamson D, Missiaglia E, de Reyniès A, Pierron G, Thuille B, Palenzuela G, et al. Fusion Gene–Negative Alveolar Rhabdomyosarcoma Is Clinically and Molecularly Indistinguishable From Embryonal Rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 29;28(13):2151–8.
115. Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet*. 2016/04/13. 2016 Jun;5(2):84–8.
116. Weiss AR, Lyden ER, Anderson JR, Hawkins DS, Spunt SL, Walterhouse DO, et al. Histologic and clinical characteristics can guide staging evaluations for children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Children’s Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *J Clin Oncol*. 2013/08/12. 2013 Sep 10;31(26):3226–32.
117. Bisogno G, De Salvo GL, Bergeron C, Gallego Melcón S, Merks JH, Kelsey A, et al. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Nov 1;20(11):1566–75.
118. Chen C, Dorado Garcia H, Scheer M, Henssen AG. Current and Future Treatment Strategies for Rhabdomyosarcoma. *Front Oncol*. 2019 Dec 20;9:1458.
119. Stevens MCG, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al. Treatment of Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma in Childhood and Adolescence: Third Study of the International Society of Paediatric Oncology—SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2618–28.
120. Ruymann FB, Grovas AC. Progress in the Diagnosis and Treatment of Rhabdomyosarcoma and Related Soft Tissue Sarcomas. *Cancer Invest*. 2000 Jan 1;18(3):223–41.
121. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of Prognostic Factors in Patients With Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma Treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV: The Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3844–51.

122. Yang L, Takimoto T, Fujimoto J. Prognostic model for predicting overall survival in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. *BMC Cancer*. 2014;14(1):654.
123. Koscielniak E, Morgan M, Treuner J. Soft Tissue Sarcoma in Children. *Pediatr Drugs*. 2002;4(1):21–8.
124. Flamant F, Gerbaulet A, Nihoul-Fekete C, Valteau-Couanet D, Chassagne D, Lemerle J. Long-term sequelae of conservative treatment by surgery, brachytherapy, and chemotherapy for vulval and vaginal rhabdomyosarcoma in children. *J Clin Oncol*. 1990 Nov 1;8(11):1847–53.
125. Crucis A, Richer W, Brugières L, Bergeron C, Marie-Cardine A, Stephan JL, et al. Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: A national historical cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Oct 1;62(10):1733–8.
126. Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, Casanova M, D’Angelo P, Pierani P, et al. Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1406–12
127. Bradlyn AS, Ritchey AK, Harris C V, Moore IM (Ki), O’Brien RT, Parsons SK, et al. Quality of life research in pediatric oncology: Research methods and barriers. *Cancer*. 1996 Sep 15;78(6):1333–9
128. Hamner T, Lutzman RD, Lutzman NE, Elkin TD, Majumdar S. Quality of life among pediatric patients with cancer: Contributions of time since diagnosis and parental chronic stress. *Pediatr Blood Cancer*. 2015/03/08. 2015 Jul;62(7):1232–6
129. Eiser C, Eiser JR, Stride CB. Quality of life in children newly diagnosed with cancer and their mothers. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 Apr 28;3:29
130. Nathan PC, Furlong W, Barr RD. Challenges to the measurement of health-related quality of life in children receiving cancer therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Sep 1;43(3):215–23
131. Klassen AF, Strohm SJ, Maurice-Stam H, Grootenhuis MA. Quality of life questionnaires for children with cancer and childhood cancer survivors: a review of the development of available measures. *Support Care Cancer*. 2010 Oct 1;18(9):1207–17
132. Norman G, Cairney J. *Health Measurement Scales: A Practical Guide To Their Development and Use*. Vol. 117, New York: Oxford University Press Inc. 2015.
133. Sprangers MAG. Quality-of-life assessment in oncology - Achievements and challenges. *Acta Oncol (Madr)*. 2002 May 1;41:229–37.
134. Palmer SN, Meeske KA, Katz ER, Burwinkle TM, Varni JW. The PedsQL™ brain tumor module: Initial reliability and validity. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Sep 1;49(3):287–93

135. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL™ in pediatric cancer. *Cancer*. 2002 Apr 1;94(7):2090–106
136. Calaminus G, Kiebert G. Studies on health-related quality of life in childhood cancer in the European setting: An overview. *Int J Cancer*. 1999 Jan 1;83(S12):83–6
137. Barrera M, Atenafu EG, Schulte F, Bartels U, Sung L, Janzen L, et al. Determinants of quality of life outcomes for survivors of pediatric brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Sep 1;64(9):e26481
138. Engelen V, Koopman HM, Detmar SB, Raat H, Van De Wetering MD, Brons P, et al. Health-related quality of life after completion of successful treatment for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr 1;56(4):646–53
139. Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer*. 2002;10(8):579–600
140. Vance YH, Morse RC, Jenney ME, Eiser C. Issues in Measuring Quality of Life in Childhood Cancer: Measures, Proxies, and Parental Mental Health. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001 Jul 1;42(5):661–7
141. Meeske K, Katz ER, Palmer SN, Burwinkle T, Varni JW. Parent proxy-reported health-related quality of life and fatigue in pediatric patients diagnosed with brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2004 Nov 1;101(9):2116–25
142. Zubeidat I, Dallahsheh W, Fernández-Parra A, Sierra J, Salinas J. Youth Self-Report Factor Structure: Detecting Sex and Age Differences in Emotional and Behavioral Problems among Spanish School Adolescent Sample. *Int J Soc Sci Stud*. 2018 Sep 25;6:35.
143. Klassen AF, Klaassen R, Dix D, Pritchard S, Yanofsky R, O'Donnell M, et al. Impact of Caring for a Child With Cancer on Parents' Health-Related Quality of Life. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5884–9
144. Lannering B, Marky I, Lundberg A, Olsson E. Long-term sequelae after pediatric brain tumors: Their effect on disability and quality of life. *Med Pediatr Oncol*. 1990;18(4):304–10.
145. Packer RJ, Sposto R, Atkins TE, Sutton LN, Bruce DA, Siegel KR, et al. Quality of Life in Children with Primitive Neuroectodermal Tumors (Medulloblastoma) of the Posterior Fossa. *Pediatr Neurosurg*. 1987;13(4):169–75
146. Hoppe-Hirsch E, Renier D, Lellouch-Tubiana A, Sainte-Rose C, Pierre-Kahn A, Hirsch JF. Medulloblastoma in childhood: progressive intellectual deterioration. *Child's Nerv Syst*. 1990;6(2):60–5.

147. Nayfield SG, Ganz PA, Moinpour CM, Cella DF, Hailey BJ. Report from a National Cancer Institute (USA) workshop on quality of life assessment in cancer clinical trials. *Qual Life Res.* 1992;1(3):203–10
148. Klassen AF, Anthony SJ, Khan A, Sung L, Klaassen R. Identifying determinants of quality of life of children with cancer and childhood cancer survivors: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2011;19(9):1275–87
149. Penn A, Shortman RI, Lowis SP, Stevens MCGG, Hunt LP, McCarter RJ, et al. Child-related determinants of health-related quality of life in children with brain tumours 1 year after diagnosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Dec 15;55(7):1377–85.
150. Hedström M, Haglund K, Skolin I, von Essen L. Distressing Events for Children and Adolescents With Cancer: Child, Parent, and Nurse Perceptions. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2003 May 1;20(3):120–32
151. Landolt MA, Vollrath M, Niggli FK, Gnehm HE, Sennhauser FH. Health-related quality of life in children with newly diagnosed cancer: a one year follow-up study. *Health Qual Life Outcomes.* 2006 Sep 20;4:63
152. Smith AW, Bellizzi KM, Keegan THM, Zebrack B, Chen VW, Neale AV, et al. Health-related quality of life of adolescent and young adult patients with cancer in the United States: the Adolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience study. *J Clin Oncol.* 2013/05/06. 2013 Jun 10;31(17):2136–45
153. Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, Lapin J, Nadel T, Thaler HT, et al. The Measurement of Symptoms in Children with Cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2000 May 1;19(5):363–77
154. Huijjer HA-S, Sagherian K, Tamim H. Quality of life and symptom prevalence in children with cancer in Lebanon: the perspective of parents. *Ann Palliat Med Vol 2, No 2 (April 2013) Ann Palliat Med.* 2013
155. de Andrade Cadamuro S, Onishi Franco J, Paiva CE, Oliveira MA de, Sakamoto Ribeiro Paiva B. Association between multiple symptoms and quality of life of paediatric patients with cancer in Brazil: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020 May 5;10(5):e035844
156. Stenmarker E, Mellgren K, Matus M, Schroder Hakansson A, Stenmarker M. Health-related quality of life, culture and communication: a comparative study in children with cancer in Argentina and Sweden. *J patient-reported outcomes.* 2018 Oct 17;2(1):49
157. Hockenberry M, Hooke MC. Symptom Clusters in Children With Cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2007;23(2):152–7

158. Jacob E, Hesselgrave J, Sambuco G, Hockenberry M. Variations in Pain, Sleep, and Activity During Hospitalization in Children With Cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* . 2007 Jul 1;24(4):208–19
159. af Sandeberg M, Johansson E, Björk O, Wettergren L. Health-Related Quality of Life Relates to School Attendance in Children on Treatment for Cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2008 Jul 22;25(5):265–74
160. Miller E, Jacob E, Hockenberry MJ. Nausea, pain, fatigue, and multiple symptoms in hospitalized children with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2011;38(5):E382-93
161. Walker AJ, Gedaly-Duff V, Miaskowski C, Nail L. Differences in Symptom Occurrence, Frequency, Intensity, and Distress in Adolescents Prior to and One Week After the Administration of Chemotherapy. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010 Jul 16;27(5):259–65
162. Wu H-S, McSweeney M. Assessing fatigue in persons with cancer. *Cancer*. 2004 Oct 1;101(7):1685–95
163. McCabe M. Fatigue in children with long-term conditions: an evolutionary concept analysis. *J Adv Nurs*. 2009 Aug 1;65(8):1735–45
164. Nunes MDR, Jacob E, Bomfim EO, Lopes-Junior LC, de Lima RAG, Floria-Santos M, et al. Fatigue and health related quality of life in children and adolescents with cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2017/05/13. 2017 Aug;29:39–46
165. Erickson JM, Beck SL, Christian BR, Dudley W, Hollen PJ, Albritton KA, et al. Fatigue, Sleep-wake Disturbances, and Quality of Life in Adolescents Receiving Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(1)
166. Hockenberry-Eaton M, Hinds PS. Fatigue in children and adolescents with cancer: evolution of a program of study. *Semin Oncol Nurs*. 2000;16(4):261–72
167. Kersun LS, Rourke MT, Mickley M, Kazak AE. Screening for Depression and Anxiety in Adolescent Cancer Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(11)
168. Durualp E, Altay N. A Comparison of Emotional Indicators and Depressive Symptom Levels of School-Age Children With and Without Cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2012 Jul 1;29(4):232–9
169. Achenbach TM. International findings with the Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA): applications to clinical services, research, and training. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2019 Jun 30;13:NA.
170. Hedström M, Ljungman G, von Essen L. Perceptions of Distress Among Adolescents Recently Diagnosed With Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(1).

171. Lindahl Norberg A, Boman KK, Norberg AL, Boman KK. Parent distress in childhood cancer: A comparative evaluation of posttraumatic stress symptoms, depression and anxiety. *Acta Oncol (Madr)*. 2008 Jan 1;47(2):267–74
172. Klassen AF, Raina P, McIntosh C, Sung L, Klaassen RJ, O'Donnell M, et al. Parents of children with cancer: Which factors explain differences in health-related quality of life. *Int J Cancer*. 2011 Sep 1;129(5):1190–8
173. Klassen AF, Klaassen R, Dix D, Pritchard S, Yanofsky R, O'Donnell M, et al. Impact of caring for a child with cancer on parents' health-related quality of life. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5884–9.
174. Momani TG, Hathaway DK, Mandrell BN. Factors Affecting Health-Related Quality of Life in Children Undergoing Curative Treatment for Cancer: A Review of the Literature . *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015 Nov 26;33(3):228–40
175. Ilic V, Nikitovic M, Maric G, Jovanovic A, Paripovic L, Bokun J, et al. Assessment of health-related quality of life among parents of children with solid tumors in Serbia. *Support Care Cancer*. 2020 Feb 10
176. Russell KMW, Hudson M, Long A, Phipps S. Assessment of health-related quality of life in children with cancer. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2267–74
177. Cremeens J, Eiser C, Blades M. Factors influencing agreement between child self-report and parent proxy-reports on the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Aug 30;4:58

SPISAK SKRAĆENICA

WHO- Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation)

IICC – Međunarodna incidencija kancera kod dece

CNS- centralni nervni sistem

Rtg- rendgenski snimak

CT- kompjuterizovana tomografija

MR- magnetna rezonanca

PET- pozitronska emisiona tomografija

MB-Meduloblastom

SHH-Sonic Hedgehog

VP - ventriculo-peritonealni

CSI - kraniospinalna iradijacija

CCNU-lomustin

SIOP- Svetska organizacija za pedijatrijsku onkologiju

HRQL- kvalitet života povezan sa zdravljem

QOL- kvalitet života

PNET-primitivni neuroektodermalni tumor

HGG-visokogradusni gliomi (eng. High Grade Glioma)

pHGG-pedijatrijski visokogradusni gliomi

AA-anaplastični astrocitom

GM-glioblastoma multiforme

DIPG- difuzni gliom moždanog stabla

LGG- gliomi niskog gradusa (eng. Low Grade Glioma)

NF1- neurofibromatoza tip 1

DNK- dezoksiribonukleinska kiselina

WT-Wilms tumor

COG- Dečja onkološka grupa (eng. Children Oncology Group)

Rb-retinoblastom

IRSS-internacionalni sistem klasifikacije retinoblastoma

OS -osteosarkom

MAP-hemioterapija u sastavu methotrexat,adriamycin,cisplatinum

ES -Ewing sarkom

RMS-rabdiosarkom

EFS - event free survival (period bez pojave događaja vezanih za bolest)

OS- ukupno preživljavanje

PedsQL - Pediatric Quality of Life Inventory

YSR- Youth Self – Report

ASEBA- Achenbach System of Empirically Assessments

DSM -Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

SF36 - upitnik za ispitivanje kvaliteta života

BDI - Bekova skala depresivnosti

SD - standardna devijacija

SAD - Sjedinjene Američke Države

IARC -Internacionalna agencija za proučavanje kancera

BIOGRAFIJA

Doktor Vesna Ilić rođena je 21.08.1973. godine u Beogradu, gde je i završila osnovnu školu.

Petu beogradsku gimnaziju završila je 1992.godine sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 1992. godine a završila 1999. godine sa prosečnom ocenom 8,94.

Obavezni lekarski staž obavila je u Beogradu i državni ispit položila 2000.godine.

Specijalizaciju iz pedijatrije upisala je 2001. godine i većinu specijalističkog staža provela na Univerzitetској dečјој klinici.

Na Službu za pedijatrijsku onkologiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije dolazi 2002. godine kao specijalizant pedijatrije.

Specijalistički ispit položila je 2005. godine sa ocenom 5.

Doktorske akademske studije iz oblasti epidemilogije upisala je 2011. godine.

Obavila je studijski boravak u trajanju od mesec dana na hemato-onkološkom odeljenju Dečје bolnice Sant'Orsola Malpighi u Bolonji, Italija.

Završila je ESO-SIOP Europe Masterclass iz oblasti pedijatrijske onkologije.

U periodu od 2012.-2017. godine bila je načelnik odeljenja stacionara Službe za pedijatrijsku onkologiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije.

Autor je i koautor brojnih radova u domaćim i stranim časopisima. Rezultate kliničkog rada prezentovala je na domaćim i inostranim skupovima iz oblasti pedijatrijske onkologije.

Užu specijalizaciju iz onkologije upisala je 2018.godine.

Član je Hemato-onkološke sekcije Srpskog lekarskog društva kao i Međunarodnog udruženja pedijatrijske onkologije - SIOP.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Др Весна Илић

Број индекса ЕП-06/11

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Испитивање предиктора квалитета живота деце са
новооткривеним солидним туморима "

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 17.07.2020.

Весна Илић

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Др Весна Илић

Број индекса ЕП-06/11

Студијски програм Епидемиологија

Наслов рада "Испитивање предиктора квалитета живота деце са новооткривеним солидним туморима"

Ментор Проф др Татјана Пекмезовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 17.07.2020.

Весна Илић

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

"Испитивање предиктора квалитета живота деце са новооткривеним солидним туморима "

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 17.07.2020.



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.