

# Učestalost i osobitosti boli djece sa solidnim malignim tumorima

---

**Butković, Diana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2011**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:973393>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





## **Središnja medicinska knjižnica**

**Butković, Diana (2011) *Učestalost i osobitosti boli djece sa solidnim malignim tumorima [Incidence and characteristics of pain in children with solid malignant tumors]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.***

<http://medlib.mef.hr/991>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**Sveučilište u Zagrebu**

**Medicinski fakultet**

**Diana Butković**

**UČESTALOST I OSOBITOSTI BOLI DJECE**

**SA SOLIDNIM MALIGNIM TUMORIMA**

**Disertacija**

**Zagreb, 2011.**

Rad je izrađen u Klinici za dječje bolesti

KBC „Sestre milosrdnice“

Voditelj rada: prof dr sc Jasminka Stepan Giljević

Zahvaljujem prof dr sc Jasminki Stepan na uloženom vremenu i stručnim savjetima tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem prof dr sc Višnji Majerić Kogler, prof dr sc Meliti Nakić i prof dr sc Davoru Ivankoviću na strpljenju, pomoći i razumijevanju u svim fazama nastanka disertacije.

Zahvaljujem mr sc Aleksandri Bonevski na velikodušnoj pomoći pri prikupljanju podataka.

## SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Vrste i klinička prezentacija solidnih malignih tumora djece	2
1.1.1. Tumori središnjeg živčanog sustava	2-4
1.1.2. Abdominalni tumori	5
1.1.2.1. Neuroblastomi	5-7
1.1.2.2. Tumori bubrega	7-9
1.1.2.3. Tumori jetre	9-10
1.1.3. Mišićno-koštani tumori	10
1.1.3.1. Osteosarkomi	11
1.1.3.2. Ewing sarkomi	12
1.1.3.3. Rabdomiosarkomi	13
1.2. Patofiziologija i klinička prezentacija maligne boli	14
1.2.1. Klinička slika maligne boli	14-18
1.2.2. Patofiziologija maligne boli	18-22
1.2.3. Prepoznavanje i mjerenje maligne boli u djece	23-25
2. Hipoteze	25
3. Ciljevi istraživanja	26
4. Ispitanici, materijal i metode istraživanja	26-28
5. Rezultati	28
5.1. Demografski podaci	28-33
5.2. Incidencija boli	33
5.2.1. Incidencija boli prema vrstama tumora	34-35
5.2.2. Incidencija boli s pripadajućim intervalima pouzdanosti	36-43
5.3. Vrste tumora	44
5.3.1. Abdominalni tumori	44-47
5.3.2. Mišićno-koštani tumori	47-50
5.3.3. Tumori SŽS-a	50-53
5.4. Usporedbe vrste tumora s intenzitetom, trajanjem i tipom boli	54
5.4.1. Opis intenziteta boli prema vrsti tumora	54-55
5.4.2. Opis trajanja boli prema vrsti tumora	55-57
5.4.3. Opis tipa boli prema vrsti tumora	57-58
5.5. Usporedbe proširenosti tumora s intenzitetom, trajanjem i tipom boli	58
5.5.1. Opis intenziteta boli prema proširenosti tumora	58-60
5.5.2. Opis trajanja boli prema proširenosti tumora	60-62
5.5.3. Usporedba proširenosti tumora i tipa boli	62
5.6. Razlike po spolu	62-65
5.7. Usporedbe dva razdoblja 1999.-2003. i 2004.-08.	65
5.7.1. Prvo razdoblje 1999.-2003.	65-68

5.7.2. Drugo razdoblje 2004.-08.	
5.7.3. Incidencije boli po razdobljima	72-79
5.7.4. Rezultati usporedbe dva razdoblja	80-81
6. Rasprava	82
6.1. Incidencija boli djece sa solidnim malignim tumorima	83-88
6.2. Osobitosti boli djece oboljele od abdominalnih, mišićno-koštanih tumora i tumora SŽS-a	88-94
6.3. Povezanost intenziteta, trajanja i tipa boli s vrstom tumora	94-97
6.4. Povezanost intenziteta, trajanja i tipa boli sa stadijem proširenosti	97-101
6.5. Usporedba dva razdoblja ( 1999.-2003. i 2004.-08)	101-103
7. Odgovor na hipotezu i ciljeve istraživanja	104
8. Zaključci	105-106
9. Sažetak	107
10. Summary	108-109
11. Literatura	110-117
Životopis	118-119
Prilozi, kratice	

## 1. UVOD

Maligne bolesti dječje dobi drugi su uzrok smrti djece starosti od 0-15 godina, odmah poslije nesreća. Od malignih bolesti odraslih razlikuju se po kliničkoj slici, lokalizaciji, patohistološkoj dijagnozi i prognozi. U djece dominiraju akutna limfoblastična leukemija, tumori mozga, limfomi i sarkomi mekih tkiva i kosti, za razliku od odraslih gdje dominiraju epitelijalni tumori kao karcinomi pluća, dojke, prostate i debelog crijeva. (1,2)

Obzirom na dob djece dva su tipična porasta incidencije malignih tumora: u ranom djetinjstvu i u adolescenciji. Najveća relativna incidencija malignih bolesti je u prvoj godini života, kad je proces rasta i razvoja stanične diferencijacije brz. Tada su najčešći embrionalni tumori poput neuroblastoma, nefroblastoma, retinoblastoma, rabdomiosarkoma i meduloblastoma. U dobi od dvije do pet godina najveću incidenciju imaju akutne leukemije, non-Hodgkin limfomi i gliomi. U pubertetu raste učestalost koštanih tumora, Hodgkinove bolesti, gonadalnih zametnih tumora i karcinoma, opet najvjerojatnije zbog ubrzanog rasta i hormonalnih promjena. Adolescencija je prijelazno razdoblje prema odrasloj dobi, te je takva i incidencija malignih bolesti između tumora dječje dobi i karcinoma karakterističnih za odraslu dob. (1-5)

Zbog relativno rijetke pojave zloćudnih malignih bolesti u djece, za postavljanje dijagnoze, liječenje i praćenje bolesnika potrebna je dugogodišnja edukacija i iskustvo liječnika uz primjenu razvijene tehnologije. Bol je najčešće prvi simptom koji dovodi dijete liječniku i koji može dovesti do postavljanja sumnje na malignu bolest, te može biti važan faktor u ranijem otkrivanju maligne bolesti, a time većoj uspješnosti liječenja. Iz toga proizlazi potreba istraživanja incidencije i osobitosti boli u malignim bolestima djece.

Bol je, prema definiciji Međunarodnog udruženja za ispitivanje boli ( IASP - International Association for the Study of Pain) «Neugodno subjektivno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva određene lokalizacije». Težište je na riječi subjektivno, a za prijenos tog subjektivnog osjećaja drugima potrebne su značajne kognitivne sposobnosti i sposobnost verbalizacije koje se razvijaju tijekom ranog djetinjstva. Iskazivanje boli različito je prema stupnju kognitivnog razvoja djeteta i razvoju govora, te je važno bol u djeteta prepoznati, da bi se mogla aktivno liječiti.

Za procjenu uspješnosti liječenja boli, osim prepoznavanja, potrebno je i određivanje intenziteta boli. Postoje mnoge skale procjene boli djece koje se temelje na promjenama ponašanja i na promjenama u fiziološkim pokazateljima boli. Najbolje je kad dijete samo može procijeniti intenzitet boli te se u predškolskoj i školskoj dobi upotrebljavaju skale za samoprocjenu boli.(6)

Klinička prezentacija malignih tumora dječje dobi je varijabilna i često teško prepoznatljiva. Nespecifični znakovi poput umora, bljedila, vrućice, promjena u neurološkom statusu, povećanih limfnih čvorova, te lokaliziranih ili generaliziranih bolova navode na sumnju u postojanje maligne bolesti. Postavljanje rane dijagnoze svakako znači bolju prognozu i uspješnost liječenja, s manje nuspojava, komplikacija i trajnih posljedica. (1)

### **1.1. Vrste i klinička prezentacija solidnih malignih tumora djece**

Solidni maligni tumori dječje dobi mogu se prema lokalizaciji podijeliti u tumore središnjeg živčanog sustava ( SŽS-a), tumore abdomena i tumore mišićno-koštanog sustava.

#### **1.1.1. Tumori središnjeg živčanog sustava**

Primarni maligni tumori središnjeg živčanog sustava drugi su po incidenciji u dječjoj dobi, odmah iza hematoloških malignih bolesti. Najčešći su solidni maligni tumori dječje dobi, gdje čine 22,1 % svih malignih tumora dječje dobi do adolescencije. Incidencija je najviša u prve četiri godine života. Porast incidencije tumora SŽS-a zadnjih desetljeća ( s 2,7 na 3,3 na 100 000 djece) povezan je s boljim dijagnostičkim metodama poput magnetske rezonancije (MR angiografije, MR spektroskopije).(7,8)

Po patohistološkoj dijagnozi 52% tumora središnjeg živčanog sustava čine astrocitomi, 21% primitivni neuroektodermalni tumori ( PNET), 15% ostali gliomi, 9% ependimomi, a ostalo drugi tumori SŽS-a. U ranijoj životnoj dobi prevladavaju embrionalni tumori, a kasnije su dominantni glijalni tumori. Uobičajena je podjela tumora središnjeg živčanog sustava na neembrionalne tumore poput glioma i ependimoma i embrionalne kao što su meduloblastomi, PNET, pinealoblastomi.



Tumori SŽS-a prema lokalizaciji se dijele na supratentorijalno i infratentorijalno smještene. Najčešći tumori stražnje lubanjske jame, cerebeluma i moždanog debla su meduloblastomi i ependimomi. (9)

Klinička slika ovisi o lokalizaciji tumora i o dobi djeteta. U dojenčeta, kada suture kostiju lubanje nisu srasle, rast tumora neće dovesti do karakterističnih simptoma povišenog intrakranijalnog tlaka. Dojenče može biti iritabilno ili letargično, te slabije napredovati. U starijeg djeteta prisutan je trijas simptoma povišenog intrakranijalnog tlaka: glavobolja, povraćanje i zastojni edem papile optičkog živca. Ovisno o lokalizaciji tumora prisutni su simptomi poremećaja ravnoteže, nestabilnog hoda, smetnje vida, dvoslika. Supratentorijalni tumori manifestiraju se žarišnim neurološkim ispadima poput motoričke slabosti, ispada osjeta, smetnji govora, epileptičkih napadaja.

Znaci i simptomi razvoja maligne bolesti nastaju zbog rasta samog tumora, infiltracije i kompresije moždanih struktura ili zbog opstrukcije toka cerebrospinalnog likvora i povišenja intrakranijalnog tlaka. Glavobolje često budu prisutne 4-6 mjeseci prije ostalih neuroloških simptoma i prije postavljanja dijagnoze. Glavobolje kod tumora mozga češće su lokalizirane frontalno ili okcipitalno nego temporalno, u početku su slabijeg intenziteta, intermitentne, praćene mučninom i povraćanjem. Zbog horizontalnog položaja tijela tijekom noći dolazi do porasta intrakranijalnog tlaka, te su glavobolje najintenzivnije ujutro i smiruju se tijekom dana. Kasnije se razvijaju drugi neurološki simptomi koji ovise o lokalizaciji tumora, poput strabizma, ataksije, epileptičkih napada. (10,11)

**Supratentorijalni tumori** zahvaćaju hemisfere velikog mozga, treću i postranične moždane komore, bazalne ganglije, talamus, hipotalamus, optičku hijazmu. Supratentorijalna lokalizacija značajno je češća u prvih 6-12 mjeseci života. Simptomi su glavobolja, hemipareza, hiperrefleksija, konvulzije tipa grand - mal ili parcijalne, fokalni deficiti, promjene vida, nistagmus. Svega u 1% djece s epileptičkim napadima se CT ili MR dijagnostikom otkrije tumor SŽS-a. Ako tumor zahvaća frontalni lobus, prisutne su promjene ponašanja, a ako zahvaća područje talamusa i hipotalamusa može se razviti diencefalički sindrom kojeg karakterizira euforično raspoloženje, te mršavost uz pojačan apetit.

**Infratentorijalni** tumori zahvaćaju mali mozak, pons, moždano deblo, četvrtu moždanu komoru, kranijalne živce. Znaci karakteristični za infratentorijalne tumore su gubitak ravnoteže, nespretnost u pokretima, nistagmus, promjene rukopisa u školske djece. Kad su tumorom zahvaćeni kranijalni živci moguća je diplopija, strabizam zbog pareze n. abducensa, pareza n. facijalisa po perifernom ili centralnom tipu, pareze područja inervacije n. trigeminusa, gubitak sluha, poremećaj gutanja, Horner sy. Infratentorijalno su smješteni meduloblastomi, endimomi, cerebelarni astrocitomi, pontini gliomi.(7- 9)

Tumori SŽS-a imaju relativno nisko petogodišnje preživljenje među solidnim malignim tumorima dječje dobi (74%). Desetgodišnje preživljenje bolesnika s astroцитomom niske malignosti iznosi 70-90%, petogodišnje preživljenje anaplastičkog astrocitoma iznosi 40-50%, multifornog glioblastoma 20%, endimoma 50-60%, meduloblastoma 60%. Morbiditet djece oboljele od tumora SŽS-a povezan je i s liječenjem, posebice zračenjem. Osim fizičkih deficita često zaostaju psihološke i kognitivne posljedice, oštećenje intelekta, deficiti memorije. Liječenje obuhvaća operacijski zahvat, radioterapiju kod djece starije od tri godine, sistemsku kemoterapiju i ciljanu intraventrikularnu terapiju kod leptomeningealne diseminacije. U novije vrijeme primjenjuje se i autologna transplantacija matičnih stanica. (10)

Retinoblastomi su maligni tumori embrionalne neuralne retine. Incidencija tumora iznosi 3,7 na 1 000 000 djece. Srednja dob djece oboljele od retinoblastoma je dvije godine, a 95% retinoblastoma razviti će se u djece mlađe od pet godina.(12)

Retinoblastom brzo raste, ispunjava bulbus, preko emisarnih krvnih žila širi se u orbitu, a invazijom optičkog živca u hijazmu i subarahnoidalne prostore. Ekstraokularno širenje je hematogenim ili limfogenim putem. Roditelji najčešće primijete bijelo oko, koje nastaje kad se odljušti retina i kroz zjenicu je vidljiva retrolentalna masa. Retinoblastomi su većinom bezbolni dok se ne razvije sekundarni glaukom. Liječenje je multimodalno i obuhvaća operacijski zahvat enukleacije oka, zračenje i kemoterapiju. U novije metode liječenja ubrajaju se laserska terapija, krio- i termoterapija. Petogodišnje preživljenje djece oboljele od retinoblastoma više je od 90%. (13,14)

### 1.1.2. Abdominalni tumori

Solidne maligne tumore abdomena čine neuroblastomi, nefroblastomi ili Wilmsovi tumori, hepatoblastomi, maligni mezenhimalni tumori i drugi tumori niže učestalosti.

#### 1.1.2.1. Neuroblastom

Neuroblastom je maligni tumor porijeklom iz stanica neuralnog grebena, odnosno nastao od primitivnih stanica simpatičkog živčanog sustava.

Neuroblastomi su treći po učestalosti malignih bolesti u djece, poslije leukemija i tumora SŽS-a, učestalost iznosi 8% do 10% svih malignih tumora dječje dobi. Neuroblastom je bolest dojenčadi i male djece, srednja dob otkrivanja je 22 mjeseca. Najčešće se pojavljuje u djece ispod jedne godine života, odnosno 75% bolesnika je u dobi do 4 godine. Incidencija neuroblastoma iznosi 10,5 na milijun djece mlađe od 15 godina, podjednaka je u svim dijelovima svijeta. Godišnji porast incidencije posljednjih dvadeset godina iznosi 0,4%. Trend porasta incidencije je zbog bolje prenatalne dijagnostike UZ metodama, a neke zemlje poput Japana i Kanade uvele su fetalni i neonatalni probir („screening“) pomoću kateholaminskih tumorskih markera. Probirom se otkrivaju i oblici neuroblastoma koji neće razviti simptomatsku bolest već regredirati ili maturirati u benigne oblike, stoga se nije pokazao uspješnim. Preživljenje u djece mlađe od godinu dana iznosi 83%, što se povezuje s uvođenjem megaterapije i autologne transplantacije matičnih stanica. (15,16)

Neuroblastome sačinjava skupina tumora koji se razlikuju po stupnju zrelosti stanica (neuroblastomi, ganglioneuroblastomi, ganglioneuromi), a razvijaju se iz primitivnih simpatičkih ganglijskih stanica. Neuroektodermalne stanice iz neuralnog grebena migriraju tijekom fetalnog života i stvaraju srž nadbubrežne žlijezde i simpatički živčani sustav, te je najčešća lokalizacija neuroblastoma nadbubrežna žlijezda i medijastinum. Neuroblastomi su heterogeni po histopatološkom izgledu, biološkim karakteristikama, lokalizaciji te promjenama od spontane regresije, maturacije u benigne ganglioneurome do agresivne bolesti i metastatske diseminacije. (17,18)

Klinička slika određena je smještajem primarne tumorske mase i metastaza.

Neuroblastom može nastati na bilo kojem dijelu duž simpatičkog lanca, lokalizacija je različita i promjenljiva s dobi. Većina primarnih tumora nalazi se u abdomenu, retroperitonealno, u nadbubrežnoj žlijezdi, abdominalnom dijelu simpatičkog lanca, a u dojenčadi je česta lokalizacija na vratu i u prsnom košu, te stražnjem medijastinumu. Kliničkim pregledom nalazi se asimptomatska tvrda tvorba u abdomenu, čije je granice teško odrediti jer je većim dijelom smještena retroperitonealno. Moguć je nastanak naglog pogoršanja stanja djeteta sa slikom akutnog abdomena izazvanim spontanom krvarenjem u tumor. Pritisak tumora može izazvati mnoge probavne i urogenitalne simptome, zbog kompresije i opstrukcije crijeva ili uretera, mokraćnog mjehura, zatim kompresiju venske cirkulacije, sindrom donje šuplje vene, te smetnje venske ili limfne drenaže iz donjih ekstremiteta. (15-18)

Primarni tumori u torakalnoj šupljini najčešće se otkrivaju slučajno, radiološkom pretragom zbog drugih razloga. Ponekad mogu rastom i kompresijom izazvati Horner sy ili sindrom gornje šuplje vene. Paraspinalni tumori komprimiraju živčane korijenove i uraštanjem kroz neuralne otvore infiltriraju kralježničku moždinu, te mogu izazvati paraplegiju ili inkontinenciju.

Metastaziranje neuroblastoma je limfogenim i hematogenim rasapom. Hematogeni rasap je najčešće u koštanoj srži i kortikalnoj kostiju, u jetru i potkožno tkivo, rjeđe u pluća, a moguća je i diseminacija neuroblastoma u mozak. ( 17,18)

Dijagnoza neuroblastoma postavlja se algoritmom dijagnostičkih pretraga koji se sastoji od standardne laboratorijske hematološke i biokemijske obrade, određivanja tumorskih markera (kateholaminskih metabolita u urinu, neuron specifične enolaze, laktat dehidrogenaze, feritina), ultrazvuka abdomena ili nativnog rendgenograma zahvaćenog područja, kompjutorizirane tomografije, magnetske rezonancije i scintigrafije skeleta. Biopsija koštane srži nekad daje dovoljno materijala za genetsku obradu, histologiju, imunohistokemiju, imunocitologiju. Biopsija samog tumora potrebna je za patohistološku dijagnozu. Proširenost bolesti treba odrediti kompjuteriziranom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancijom (MR) za paraspinalni tumor.

MIBG ( metil-iod-benzil-guanidin ) scintigrafija skeleta je dijagnostička i terapijska metoda. Na CT-u se u području retroperitoneuma i nadbubrežne žlijezde vidi dislokacija bubrega lateralno tumorskim procesom.(15)

Za uspješno liječenje važno je određivanje rizičnosti neuroblastoma što ovisi o N- myc amplifikaciji i deleciji 1. kromosoma. Onkogen n-myc smješten je na drugom kromosomu i višestruko je umnožen u uznapredovalim stadijima ovog tumora, a može biti i pokazatelj odgovora na terapiju.

Terapija je multimodalna, uključuje operacijski zahvat, kemoterapiju, radioterapiju i transplantaciju autolognih matičnih stanica. Operacijski zahvat je ključan za dijagnostiku i terapiju, i dovoljan je za lokalizirani tumor. U slučaju potpunog odstranjenja tumorskog procesa odustaje se od dodatne kemoterapije i radioterapije, te je u ovoj skupini nižeg rizika petogodišnje preživljenje iznad 90%. Vrlo je važna i terapija MIBG-om koji kao radioizotop direktno ulazi u metabolizam stanica neuroblastoma. Ograničavanje radioterapije kao dijela multimodalne terapije prisutno je kod liječenja svih tumora dječje dobi, pa tako i neuroblastoma. Noviji oblici liječenja uključuju antiangiogenezu, imunoterapiju i gensku terapiju. (15,16)

Dok petogodišnje preživljenje bolesnika s lokaliziranim oblikom bolesti i u prvoj godini života iznosi do 85%, preživljenje djece starije od godinu dana, u dobi od 1-4 godina iznosi 55%, a za stariju djecu s nepovoljnim genetskim faktorima kao što su delecija 1. kromosoma i N-myc amplifikacija usprkos intenzivnim terapijskim postupcima (kemoterapija, radioterapija, višestruki operativni zahvati, autologna transplantacija matičnih stanica ) iznosi između 15-25 %.

#### 1.1.2.2. Tumori bubrega

Tumori bubrega čine 6,3% malignih tumora djece mlađe od 15 godina, a nefroblastom 95% svih bubrežnih tumora. Ostali bubrežni tumori su sarkomi svijetlih stanica, maligni rabdoidni tumori, karcinomi bubrega i kongenitalni mezoblastički nefromi. (19)

**Nefroblastom** ili Wilmsov tumor maligni je tumor bubrega koji se najčešće pojavljuje u jednom bubregu, a u 7% slučajeva bilateralno. Incidencija iznosi 7,1 na milijun djece mlađe od 15 godina.

Incidencija nefroblastoma najviša je u prve dvije godine života i nema promjena u trendu incidencije u posljednjih 20 godina. Dok je smrtnost od nefroblastoma iznosila 60% 1950.godine danas preživljenje iznosi 92% zahvaljujući kombinaciji kemoterapije, operacijskog zahvata i zračenja. (19,20)

Ekstrarenalna lokalizacija nefroblastoma je rijetka, no može zahvatiti retroperitoneum, zdjelicu, inguinum i prsni koš, jer se razvija na mjestima mezonefričkih ostataka. Ponekad zahvaća renalnu venu, a putem donje šuplje vene tumor se može proširiti do desnog atrija.

Klinička slika nefroblastoma je nespecifična, u većine djece s Wilmsovim tumorom slučajan nalaz je asimptomatska abdominalna masa koju najčešće otkriva roditelj pri njezi djeteta. Intermitentno može biti prisutna makro ili mikrohematurija. Hipertenzija se pojavljuje u četvrtine bolesnika i uzrokovana je pojačanom sekrecijom renina, zbog kompresije renalne arterije. 40% pacijenata osjeća bolove, a mogući su nagli i intenzivni bolovi poput akutnog abdomena, nastali zbog krvarenja u tumor. Ostali simptomi su nespecifični poput opće slabosti, slabog apetita i povišene tjelesne temperature. (20,21)

Dijagnostika uz uobičajene hematološke nalaze obuhvaća slikovne tehnike poput Rtg-a, ultrazvuka, kompjuterizirane tomografije, magnetne rezonancije i pozitron-emisijske tomografije (PET). Slikovne tehnike trebaju dokazati porijeklo tumora iz bubrega, odrediti njegovu proširenost, zahvaćenost limfnih čvorova, donje šuplje vene, zahvaćenost drugog bubrega te postojanje metastaza u plućima ili jetri.

Metastaziranje nefroblastoma je lokalno i hematogeno. Lokalnom infiltracijom širi se u susjedne organe, u ureter, donju šuplju venu, limfne čvorove, retroperitonealno, u nadbubrežnu žlijezdu, jetru, dijafragmu. Hematogeni put metastaziranja je u 80% slučajeva u pluća, rjeđe su metastaze u druge organe, kao u kosti, jetru i mozak. U terminalnom stadiju tumor se širi i limfnim putem, kad su najviše zahvaćeni retroperitonealni limfni čvorovi.(18)

Prognoza ovisi o dobi djeteta, o veličini i proširenosti tumora, o histološkoj slici, o odgovoru na prijeoperacijsku kemoterapiju, te o uspješnosti kirurškog odstranjenja.

Ostale maligne tumore bubrega čine sarkom svijetlih stanica i rabdoidni bubrežni tumor. Sarkom svijetlih stanica čini 4% tumora bubrega u djece, te je jako malignan tumor s niskim preživljenjem. Rabdoidni bubrežni tumor najčešći je u dojenčadi, jedan je od najmalignijih tumora dječje dobi jer 80% djece umire tijekom prve godine od dijagnoze. (19)

### 1.1.2.3. Tumori jetre

Maligni tumori jetre rijetki su u dječjoj dobi, te čine svega 1,1% tumora u osoba mlađih od 18 godina. Od toga hepatoblastomi čine 80% malignih tumora jetre, a ostalo su hepatalni karcinomi. Incidencija hepatoblastoma iznosi 1,2 na 1 000 000 djece. Srednja dob pojavljivanja je godina dana, nalazimo ih u male djece između 6 mjeseci i 3 godine starosti, ali zabilježeni su i slučajevi u novorođenčadi i u školske djece. Hepatoblastomi najčešće zahvaćaju desni režanj jetre, u 20% slučajeva su bilobarni. Udaljene metastaze pojavljuju se kasno u tijeku bolesti, najviše zahvaćaju pluća, rjeđe kosti. (22,23)

Većina tumora jetre čine asimptomatsku masu u abdomenu, koju napipaju roditelji ili pedijatri tijekom rutinskog pregleda. Neka djeca su slaba, febrilna, gube na težini, nemaju apetita i žale se na bolove. Bol je izrazito jaka pri krvarenju u tumor, koje može nastati spontano ili poslije traume.

Klinički pregled slijede radiološke pretrage koje obuhvaćaju UZ i CT abdomena koji će pokazati zahvaćenost jetrenog parenhima tumorom, zatim CT prsnog koša za isključenje plućnih metastaza, te magnetnu rezonanciju koja precizira anatomska proširenost tumora, zahvaćanje vaskularnih struktura i određuje mogućnost kirurške resekcije. Laboratorijske pretrage obuhvaćaju tumorske markere kao što su alfa-fetoprotein ( $\alpha$ FP), beta-humani horiogonadotropin ( $\beta$ -HCG), feritin i karcinoembrionski antigen (CEA). Najvažniji marker je serumski alfa-fetoprotein, koji će biti povišen u 90% djece s hepatoblastomom i u 50% djece s hepatalnim karcinomom. Povišenje serumskog alfa-fetoproteina u većine djece s hepatoblastomom, nije patognomonično za maligne tumore jetre. Oprez u interpretaciji nalaza potreban je u novorođenčadi jer taj protein u velikim količinama proizvodi nezrela jetra novorođenčeta. (24,25)

Incidencija hepatoblastoma porasla je s 0,6 na 1,2 na milion djece, a preživljenje u posljednjih dvadeset godina poraslo je s 51% na svega 59%, unatoč svim suvremenim postupcima liječenja. Liječenje započinje prijeoperacijskom neoadjuvantnom kemoterapijom čiji je cilj smanjenje tumora, uz to tumor postaje čvršći, bolje demarkiran od zdravog tkiva, tako da se lakše može odstraniti u cijelosti i s manje krvarenja. Hepatoblastom je kemosenzitivni tumor te kemoterapija osim što smanjuje volumen tumora može dovesti do potpunog nestanka plućnih metastaza. Nove metode liječenja uključuju transplantaciju jetre za neresektabilne primarne tumore, posebno one koji zahvaćaju sva četiri sektora jetre. (25,26)

Hepatocelularni karcinom (HCC) čini 23% malignih tumora jetre, pojavljuje se u u školske djece i adolescenata. Nastaje u prethodno oboljeloj jetri uz cirozu, metaboličke bolesti jetre, te hepatitis B i C. Hepatocelularni karcinom relativno je rezistentan na kemoterapiju, često je opsežna resekcija i transplantacija jetre jedino rješenje, a preživljenje iznosi 25-30%.

Ostali maligni tumori jetre su hepatalni sarkomi, rabdomiosarkomi, angiosarkomi, rabdoidni tumori jetre. U jetru mogu metastazirati drugi maligni tumori poput neuroblastoma, nefroblastoma, osteosarkoma; rezultati resekcije jetre su slabi i preživljenje nisko. (23)

### 1.1.3. Mišićno-koštani tumori

Maligne mišićno - koštane tumore dječje dobi čine tumori kostiju, najčešće osteosarkomi i Ewing sarkomi, te maligni mezenhimalni tumori poput rabdomiosarkoma i fibrosarkoma. Podrijetlo koštanih tumora je različito; osteosarkomi nastaju iz mezenhimalnih zametnih stanica, dok Ewing sarkomi nastaju iz stanica neuralnog grebena. Koštani maligni tumori česti su u adolescenata, gdje čine treću skupinu prema učestalosti, iza leukemija i limfoma. Osteosarkomi čine 56% malignih tumora kostiju, a Ewing sarkomi 34%.

Preživljenje bolesnika je značajno poboljšano zahvaljujući kemoterapiji, usavršavanju kirurških tehnika i iradijacijske terapije. Petogodišnje preživljenje je u posljednjih 20 godina poraslo sa 49% na 75%. U trenutku otkrivanja bolesti većina bolesnika ima supkliničku diseminaciju, koja se liječi adjuvantnom kemoterapijom. (27-29)



### 1.1.3.1.Osteosarkomi

Osteosarkomi su primarni maligni tumori kostiju, specifični po proizvodnji osteoida ili nezrele kosti iz malignih stanica. Incidencija osteosarkoma iznosi 8,7 na milion djece. Najviša incidencija osteosarkoma je u vrijeme adolescentskog ubrzanja rasta, što navodi na povezanost brzog rasta kostiju i patogeneze osteosarkoma. Lokalizacija tumora je u metafizama dugih kostiju ( distalni femur, proksimalna tibija, proksimalni humerus ). Većina osteosarkoma histološki su visokog stupnja malignosti. (29,30)

Klinička slika osteosarkoma započinje nespecifičnim simptomima; prvi simptom u većini slučajeva su bolovi, posebice noću, koji su u početku intermitentni, a kasnije postaju stalni. U fizički aktivnih adolescenata bol se u početku povezuje s povredom, najčešće sportskom, tek kad nastane oteklina i gubitak funkcije postavlja se sumnja na tumorski proces. Mali broj bolesnika prezentira se s patološkom frakturom. Bol u kostima može nastati i od metastaza, a ne od primarnog tumora. Razmak između prvih simptoma i postavljanja dijagnoze u SAD-u iznosi od 2-6 mjeseci, a u ostatku svijeta i duže.

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze benigni koštani tumori poput osteohondroma, fibroma, osteoid-osteoma, hondroma, koštane ciste, a također i koštane metastaze drugih tumora.

Radiološke pretrage uključuju Rtg kostiju i pluća, MR ili CT koji će odrediti proširenost lokalne bolesti. Scintigrafija kosti i CT toraksa potrebni su za određivanje proširenost metastatske bolesti, ponekad je potrebna i pozitron emisijska tomografija. Laboratorijske pretrage uključuju povišenu alkalnu fosfatazu i laktat-dehidrogenazu.

Osteosarkomi imaju tendenciju hematogenog metastaziranja, ponajprije u pluća ( 95%), zatim u udaljene kosti, mozak, bubrege, pleuru, nadbubrežnu žlijezdu i jetru.

Preživljenje bolesnika s osteosarkomom koji su bili liječeni samo operacijskim zahvatom i zračenjem bilo je jako nisko, dvogodišnje je iznosilo 15-20%, a 80-90% bolesnika razvilo je plućne metastaze. Sistemska kemoterapija povisila je petogodišnje preživljenje koje iznosi iznad 60%.(30,31)

### 1.1.3.2. Ewingov sarkom

Ewingov sarkom drugi je po učestalosti primarni maligni tumor kostiju u djece, odmah iza osteosarkoma. Ewingov sarkom je tumor primitivnih nediferenciranih stanica koji zajedno s PNET-om potiče od postganglijskih parasimpatičkih kolinergičkih neurona. Diferenciraniji oblik ovog entiteta je periferni primitivni neuroektodermalni tumor koji se isto može pojaviti u kostima i mekim tkivima.

Incidencija iznosi 2,9 na milijun djece. Ewingov sarkom može se pojaviti u bilo kojoj dobi djeteta, no većinom je bolest djece i adolescenata u dobi od 5 do 20 godina starosti, medijan dobi pojavljivanja je 15 godina.(29)

Ewingov sarkom se nalazi u različitim kostima (zdjelica, femur, tibija, torakalni zid), ali i ekstraosealno, u mekim tkivima, paravertebralno, u stijenci grudne šupljine, u donjim ekstremitetima. Oko 53% tumora lokalizirano je na okrajinama, prema učestalosti najviše u femuru, tibiji, fibuli, humerusu i za razliku od osteosarkoma češće u dijafiznim nego metafiznim dijelovima kosti. 47% tumora smješteno je centralno - u zdjelici, kralježnici, torakalnom zidu, a tumori te lokalizacije se kasnije otkrivaju i imaju lošiju prognozu.

Lokalizirana bol je najčešći i prvi simptom, intermitentna je i ne smiruje se po noći. Bol se često smatra „bolovima rasta „ ili sportskom ozljedom. Ponekad je praćena parestezijama. Trajanje simptoma prije postavljanja dijagnoze iznosi medijan 3-9 mjeseci.

Tumor metastazira hematogenim putem u pluća ( 38%), u druge kosti, lubanju, u SŽS. U trenutku otkrivanja bolesti u većine bolesnika najvjerojatnije su prisutne mikrometastaze, a klinički prepoznatljive metastaze prisutne su u četvrtine bolesnika. Najnepovoljniju prognozu nosi lokalizacija tumora u zdjelici. Dok je jedini način liječenja bio operacijski zahvat i zračenje, smrtnost je bila više od 90%. S današnjim multimodalnim liječenjem izliječi se više od dvije trećine bolesnika s lokaliziranom bolesti, no s metastatskom bolesti, unatoč modernoj terapiji, preživljenje je i dalje nisko. (29, 32)

### 1.1.3.3. Rabdomiosarkomi

Rabdomiosarkomi su najčešći mezenhimalni tumori dječje dobi, koji se dijele na embrionalni i alveolarni tip. Mezenhimalne stanice uobičajeno sazrijevaju u poprečnoprugastu i glatku muskulaturu, masno i vezivno tkivo, hrskavicu i kost. Rabdomiosarkom je tumor iz tkiva koje imitira poprečnoprugastu muskulaturu, no može se naći u tkivima u kojem nema poprečno prugastih mišića, kao na primjer u mokraćnom mjehuru. Neki tumori mogu sadržavati razne vrste tkiva podrijetlom iz mezenhimalnih stanica.(33)

Najviša incidencija ovih tumora je u djece mlađe od 6 godina i zatim u ranoj adolescenciji. Incidencija rabdomiosarkoma iznosi 4,3 na milion djece mlađe od 18 godina. Embrionalni tip se pojavljuje između 3 i 12. godine života i čini 75% svih RMS-a, a alveolarni tip između 6. i 21. godine. Najčešća lokalizacija embrionalnog tumora je u području glave i vrata, te urogenitalno, dok se alveolarni tip pojavljuje više na trupu, te na udovima. Alveolarni tip ima lošiju prognozu.(34,35)

Na glavi i vratu tumor može infiltracijom baze lubanje zahvatiti moždane ovojnice i izazvati simptome pareze kranijalnih živaca. U urogenitalnom traktu zahvaća mjehur, raste intraluminalno, te se javljaju simptomi hematurije ili opstrukcije urina. Vaginalni tumori su botrioidni i većinom se nalaze u male djece, mlađe od 4 god. Na ekstremitetima najčešći su alveolarni tumori, gdje se zadebljanje i oteklina obično povezuju s povredom, što dovodi do kašnjenja u dijagnozi.

Uobičajene pretrage su Rtg, scintigrafija kosti za koštane metastaze, UZ i CT za pregled abdomena, MR za tumore vrata i glave.

Uspješnost liječenja ovih malignih tumora je napredovala posljednjih godina, posebice za bolesnike s infiltrirajućim, inoperabilnim tumorima. Između 15% i 25% novo dijagnosticiranih bolesnika ima metastaze, najčešće plućne, a metastaze u mozak i jetru mogu se naći u četvrtine bolesnika. Multimodalna terapija obuhvaća indukcijsku kemoterapiju, operacijski zahvat, kemo i radioterapiju, autolognu transplantaciju matičnih stanica. Petogodišnje preživljenje iznosi više od 80%.(35,36)

## 1.2. Patofiziologija i klinička prezentacija maligne boli

Sva djeca s malignom bolesti u tijeku svoje bolesti osjećaju bol, bilo zbog same bolesti, progresije tumora i diseminacije, bilo zbog invazivne dijagnostike ili nuspojava liječenja, kemoterapije i zračenja. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) djeca u razvijenim zemljama više trpe bolove zbog dijagnostičkih zahvata, te nuspojava terapije, dok je u nerazvijenim zemljama bol djece više prisutna zbog napredovanja samog tumorskog procesa, koji se otkriva u kasnijoj fazi bolesti. (6)

Bol je često prvi simptom maligne bolesti koji upućuje bolesnika da potraži pomoć. I u odrasloj populaciji nedovoljno je podataka o prisutnosti boli pri postavljanju dijagnoze, odnosno njenim osobitostima, trajanju i intenzitetu, a za dječju populaciju ti su podaci još oskudniji. Poseban problem u dječjoj dobi je prepoznavanje i procjena intenziteta boli koja je subjektivan fenomen te iskazivanje ovisi o dobi djeteta i stupnju kognitivnog razvoja.

Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje učinkovito liječenje boli kao prioritet u liječenju, zajedno s ranom detekcijom i terapijom maligne bolesti. Liječenje boli treba započeti odmah pri postavljanju dijagnoze maligne bolesti djeteta i treba nastaviti tijekom trajanja bolesti.(6)

### 1.2.1. Klinička slika maligne boli

Bol pri malignoj bolesti je multidimenzionalna, izazvana različitim patofiziološkim mehanizmima, te obuhvaća i emocionalne, kognitivne, biheviouralne i sociokulturalne aspekte. U dječjoj dobi različito je iskazivanje boli ovisno o dobi djeteta i njegovu kognitivnom razvoju, odgoju, kulturološkim razlikama. Različite vrste solidnih malignih tumora dječje dobi svojom lokalizacijom i tipičnim metastaziranjem izazvati će mnoge bolne sindrome. Rast tumora ili metastaza, dovodi do mehaničkog pritiska tumora na okolne tkivne strukture, kompresije ili infiltracije, te invazijom anatomskih struktura perifernog i središnjeg živčanog sustava razvija različite tipove boli – somatsku, visceralnu i neuropatsku bol. Tumori luče i mnoštvo medijatora koji osim akutne boli mogu pokrenuti mehanizme kronifikacije boli. (37-39)

**Koštana** bol može biti uzrokovana infiltracijom i probijanjem periosta, rastom tumora u okolna tkiva, u meke česti, te infiltracijom i pritiskom na nervne završetke. U koštanoj srži pak infiltracija malignim stanicama izaziva tupu, muklu bol. U kostima napreduju osteolitički i osteoklastički procesi, dolazi do destrukcije normalne trabekulacije kosti, kad su moguće patološke frakture. Napredovanjem tumora i raspadom stanica otpuštaju se brojni upalni i drugi medijatori poput kalijevih i vodikovih iona, prostaglandina, bradikinina, tvari P, histamina koji pokreću patofiziološke mehanizme nastanka kronične boli.

Bol u kostima može biti lokalizirana, ali i multifokalna ili generalizirana kod multiplih koštanih metastaza. Bolovi su češći noću, u mirovanju, napreduju po intenzitetu dok tumor ne probije periost, a zatim se intenzitet boli smanji. Tumorska infiltracija perifernih živaca i kralježnične moždine izaziva različite simptome poput radikulopatija, plexopatija, mono- i polineuropatija. Maligni koštani tumori procesima periferne i centralne senzitivacije dovode do kronifikacije boli. ( 37-39)

**Glavobolje** najčešće nastaju zbog porasta intrakranijalnog tlaka. Uzroci povišenja intrakranijalnog tlaka su opstrukcija cirkulacije cerebrospinalnog likvora na razini IV ili III moždane klijetke, prijeteca hernijacija moždanih masa kroz tentorij ili foramen magnum, prošireni intracerebralni tumor, leptomeningealne metastaze. Klinička slika ovisi o dobi - u dojenačkoj dobi prije sraštanja sutura kostiju glave prisutna je iritabilnost, letargija, uz prominentni neurokranij. U starijoj dobi prevladavajući simptom je jutarnja glavobolja koja slabi tijekom dana, praćena mučninom i povraćanjem, te ostali neurološki simptomi koji ovise o supratentorijalnoj ili infratentorijalnoj lokalizaciji tumora, poput dvoslika, strabizma, nestabilnosti u hodu. Moguće su bolne kranijalne neuralgije, trigeminalna, glosofaringealna, pareza ličnog živca. Glavobolje su jutarnje ili probude djeteta tijekom noći, po lokalizaciji su najčešće frontalne ili okcipitalne. ( 37,38)

**Abdominalna bol** većinom je visceralna, slabije lokalizirana, često odražena zbog preklapanja aferentnih vlakana iz visceralnih i somatskih dermatoma. Etiologija visceralne boli uključuje rast tumora i rastezanje kapsule solidnih visceralnih organa i kompresiju i opstrukciju šupljih visceralnih organa, kad može nastati akutna jaka bol tipa kolika i akutnog abdomena. Krvarenje u tumor i nagli rast tumora daju sliku akutnog abdomena.

Povećani limfni čvorovi mogu napraviti pritisak izvana na šuplje organe, poput žučnih vodova, uretera ili crijeva te se javljaju grčeviti bolovi. Dugotrajna kompresija i opstrukcija mogu dovesti do ishemije i nekroze visceralnih organa. Zahvaćanjem peritoneuma nastaje ascites koji povisi položaj dijafragme, disanje je otežano, a mukla bol u truhu stalno prisutna. Uz tumore bubrega javlja se retroperitonealna bol. Rastezanje kapsule jetre izaziva tupu, muklu bol desno ispod rebrenog luka sa širenjem u desno rame, često uz mučninu i nedostatak apetita. Visceralna hiperalgezija nastaje zbog tumorske infiltracije ili kompresije celijačnog plexusa što dovodi do centralizacije odnosno kronifikacije boli. (39)

Po trajanju uobičajena je podjela boli na akutnu i kroničnu. **Akutna** bol odgovor je na traumu ili upalu, ima zaštitnu ulogu važnu za preživljavanje. Akutna bol praćena je hiperaktivnošću autonomnog živčanog sustava, hormonalnim, metaboličkim i imunološkim odgovorom, lakše se prepoznaje i liječi. Akutna bol u tumorskoj bolesti može nastati različitim mehanizmima, krvarenjem u tumor, opstrukcijom šupljih visceralnih organa kad će se razviti slika akutnog abdomena, patološkim frakturama kostiju, kompresijom kralježnične moždine.(40)

**Kroničnom** boli smatra se bol koja traje duži vremenski period i nema zaštitnu ulogu važnu za preživljavanje. Dužim trajanjem boli nastaje adaptacija autonomnog sustava, nema objektivnih pokazatelja boli, ali se mijenja ponašanje bolesnika. U dječjoj dobi javljaju se poremećaji spavanja i hranjenja, nezainteresiranost za igru i vršnjake. U kronifikaciju boli uključeni su patofiziološki mehanizmi periferne i centralne senzitivacije. (40,41)

Po neurofiziološkim mehanizmima bol se dijeli na nocicepcijsku i neuropatsku bol.

**Nocicepcijska** bol obuhvaća somatsku i visceralnu bol. Somatska bol može biti površinska, kutana, oštra, dobro ograničena, koja se brzo prenosi A- $\delta$  vlaknima ili duboka, somatska bol iz potpornih tkiva, koju sporije provode C vlakna. Somatska bol u malignim bolestima najčešće nastaje rastom tumora i direktnom infiltracijom kosti, mišića, zglobova, veziva, a tumorska masa pritom otpušta upalne medijatore koji dugotrajno stimuliraju periferne nociceptore. (42-49)

Visceralna bol nastaje podražajem simpatički inerviranih unutrašnjih organa, može biti kontinuirana kod solidnih organa ili intermitentna, tipa kolika, zbog opstrukcije ili ishemije šupljih visceralnih organa. Visceralna bol slabo je lokalizirana, mukla, praćena autonomnim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, bljedilo, oznojenost, hipotenzija.

Specifičnost visceralne boli je takozvana odražena bol („*referred pain*“) koja nastaje preklapanjem aferentnih vlakana iz visceralnih i somatskih dermatoma, najčešće C vlakana u lamini I i lamini V stražnjih rogova kralježnične moždine. Aferentna vlakna prenose bolni podražaj od perifernih visceralnih receptora putem simpatičkih i parasimpatičkih vlakana. Bolni impulsi iz torakalnih organa ulaze u stražnje robove preko paravertebralnog simpatičkog lanca, iz abdominalnih organa bolni impulsi putuju u celijačni plexus i zatim u simpatički lanac i stražnje robove kralježnične moždine. Impulsi iz male zdjelice pak putuju putem parasimpatičkih eferentnih vlakana. Visceralni impulsi većinom završavaju u laminama I i V kralježnične moždine. Kortikalna slika visceralne boli manje je detaljna, te je visceralna bol slabo lokalizirana. Centralna visceralna bol nastaje tumorskom infiltracijom celijačnog plexusa.(50,51)

**Neuropatska** bol je prema definiciji Svjetskog udruženja za istraživanje boli (IASP) bol izazvana lezijom ili disfunkcijom somatosenzornog živčanog sustava. Mehanizmi koji izazivaju neuropatsku bol u sklopu maligne bolesti kombinacija su upalnih, ishemijskih, infiltrativnih i kompresijskih mehanizama. Neuropatska bol može biti periferna i centralna. Periferna neuropatska bol nastaje kompresijom, lezijom i tumorskom infiltracijom perifernih živaca, pritom nastaju mono i polineuropatije. Tumor može svojim rastom komprimirati ili urastati u pojedine plexuse poput cervikalnog, brahijalnog ili lumbosakralnog plexusa. Centralna neuropatska bol nastaje uraštanjem tumora i pritiskom na kralježničnu moždinu sa znacima motoričke slabosti, parestezija, žareće boli. Tumorske stanice otpuštaju mnoge humoralne medijatore koji izazivaju osjet boli te tako nastaju paraneoplastičke bolne periferne neuropatije. U paraneoplastičkom sindromu tumor otpušta citokine, koji mogu izazvati senzorne, motorne ili mješovite neuropatije s varijabilnom prezentacijom. (52,53)

Toksična neuropatska bol izazvana je kemoterapijom i zračenjem. Centralni mehanizmi nastanka neuropatske boli u dječjoj mogu nastati zbog primarnog tumora SŽS-a, diseminacije tumora ili ishemičnog infarkta.

Neuropatska je bol praćena promijenjenim osjetom, dizestezijama poput ʒarenja, pećenja, mravinjanja, paroksizmalna je poput struje, što manja djeca teško opisuju. Dijagnoza neuropatske boli u dječjoj dobi najčešće se postavlja na temelju kliničke slike, izraženih simptoma alodinije - boli izazvane nebolnim podražajem i hiperalgezije - pojačanog odgovora na bolni podražaj, a rjeđe invazivnim pretragama kojima se procjenjuje oštećenost živaca. ( 52-56)

Maligna bol je stanje kad tumorski proces izravno uzrokuje bol, pritiskom na susjedne strukture, direktnom invazijom tkiva, infiltracijom živćanih pleksusa i neizravno lućenjem upalnih i drugih medijatora. Tumor proizvodi i secernira medijatore koji aktiviraju i senzitiviraju primarne polimodalne nociceptore. Nociceptori su podraženi molekulama iz oštećenih stanica, citokinima, prostaglandinima, protonima, vodikovim i kalijevim ionima kao u paraneoplastičkom sindromu i u sindromu lize tumora. Dugotrajnim podraživanjem javiti će se mehanizmi periferne i centralne senzitivacije te bol postaje kronična.

### 1.2.2. Patofiziologija maligne boli

Bol nastaje podraživanjem perifernih receptora - nociceptora smještenih u koži, mišićima, zglobovima i visceralnim organima koji reagiraju na mehanićke, toplinske i kemijske podražaje. Nociceptori su periferni završeci primarnih osjetnih neurona, ćija se tijela nalaze u ganglijima stražnjeg roga kralježnićne moždine. Primarni neuroni su A-δ i C vlakna ; A-δ vlakna su tanka, mijelinizirana, brzo provode podražaj, odgovorna su za dobro lokaliziranu, oštru, probadajuću bol. C polimodalna vlakna su nemijelinizirana, sporije provode bol koja je tupa, mukla, slabo lokalizirana. Osjetni receptori visceralnih organa su slabo diferencirani i lošije prostorno organizirani, podražaje tih receptora provode uglavnom C vlakna. (41,42) Oštećenjem tkiva traumom, upalom ili rastom tumora u međustanićni prostor oslobađaju se kalijevi i vodikovi ioni, razvija se upalni odgovor koji donosi na područje ozljede mnoge medijatore boli poput prostaglandina, tromboksana, leukotriena, serotonina, histamina, bradikinina. Medijatori dovode do promjena u funkciji perifernih receptora kojima se snizi prag aktivacije, te tako nastaje patofiziološki fenomen **periferne senzitivacije**, kojim receptori postaju osjetljivi na podražaje nižeg intenziteta.



Bolni podražaj dalje se prenosi primarnim aferentnim A- $\delta$  i C vlaknima do kralježnične moždine, u prvih šest Rexedovih lamina koje čine stražnji rog kralježnične moždine. A- $\delta$  i C vlakna najviše ulaze u lamine I, II, i V, A- $\beta$  vlakna u lamine III i IV, gdje se spajaju sa sekundarnim osjetnim neuronima i interneuronima. A- $\beta$  debela mijelinizirana vlakna za provođenje dodira, tlaka i vibracija, poprimaju svojstva provođenja nocicepcije kad su izložena upali koja snižava njihov prag podražljivosti.

Antinocicepcijska modulacija bolnog podražaja moguća je u svim dijelovima SŽS-a, no započinje u stražnjim rogovima kralježnične moždine. Supstancija gelatinosa ( lamina II) važan je modulacijski centar, sačinjavaju je ekscitacijski i inhibicijski interneuroni koji komuniciraju s polimodalnim C vlaknima, A- $\delta$  vlaknima te nenocicepcijskim A- $\beta$  vlaknima. Modulacija bolnog podržaja vrši se putem interneurona i descedentnih vlakana iz viših centara.

Stražnji rog kralježnične moždine mjesto je drugog patofiziološkog fenomena kronifikacije boli - **centralne senzitivacije**. U stražnjem rogu postoje dvije vrste neurona koji odgovaraju na bolni podražaj - nocicepcijski specifični neuroni i neuroni širokog dinamičkog raspona ( WDR neuroni - *wide- dynamic range* ). Dugotrajni bolni podražaji dovode do fizioloških, ali i strukturnih promjena. U neuronima stražnjeg roga već za dvadesetak minuta trajanja boli dolazi do pojačane ekspresije gena ranog odgovora poput c-fos i c-jun gena. Genetske promjene dovode do promjena u količini i tipu neuropeptida u postsinaptičkim stanicama koji podržavaju patološko širenje impulsa. Neuroni širokog dinamičkog raspona s velikim receptivnim poljima, stalno izloženi impulsima koje donose C vlakna i velikim količinama glutamata mehanizmom „wind-upa“ doprinose centralnoj senzitivaciji.

Za kronifikaciju boli odgovorni su mehanizmi periferne i centralne senzitivacije. Bolni impulsi koji dolaze A- $\delta$  i C vlaknima otpuštaju ekscitatorne aminokiseline poput glutamata i neuropeptide (tvar P) koji se vežu za AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5metil-4izoksazol-propionat), kainat i NMDA (n-metil-D-aspartat) receptore. AMPA receptori provode većinu brzih, kratkih podražaja izazvanih glutamatom. NMDA receptori imaju kompleksniju aktivaciju za koju su istovremeno potrebni glutamat i glicin, koji će zajednički istisnuti Mg iz NMDA receptora i tako ga aktivirati. Ulazni signal time bude produžen i pojačan ( *wind-up fenomen* ) te se i impulsi koji su stigli A- $\beta$  vlaknima ( dodir) prenose u više centre kao bol.

Mnogi istraživači smatraju da su neuroni širokog dinamičkog raspona (WDR neuroni) lamine V koji se projiciraju u prednji spinothalamički put ključni neuroni za nastanak kronične boli. Odgovor tih neurona sve više se pojačava tijekom bolnih podražaja, što dovodi do fenomena alodinije i hiperalgezije.

Bolni impuls zatim putuje uzlaznim putovima poput spinothalamičkog, spinoretikularnog, spinomezencefaličkog, spinohipotalamičkog i cervikotalamičkog puta do talamusa i zatim do kore velikog mozga.

Lateralni neospinothalamički sustav brzo provodi oštru, lokaliziranu bol od kralježnične moždine do posteroventralne jezgre talamusa i postcentralnog korteksa. Medijalni paleospinothalamički sustav povezuje mnoge strukture poput retikularne formacije, periakveduktalne sive tvari, limbičkog sustava i hipotalamusa, te provodi sporije dugotrajnu, tupu, slabo lokaliziranu bol. Retikularna formacija koja se proteže kroz moždano deblo kontrolira autonomne refleksne odgovore i motivacijski i afektivni odgovor na bol.

Spinoretikularni i spinomezencefalički trakt uključeni su u afektivnu komponentu boli i u autonomni refleksni odgovor na bol. Autonomna živčana vlakna imaju značaj u visceralnoj boli te kompleksnom regionalnom bolnom sindromu. Nociceptivna polja visceralne boli su široka tako da je otežana lokalizacija boli. Spinohipotalamički put važan je za neuroendokrini odgovor na bol, te osovina hipotalamus -hipofiza -nadbubrežna žlijezda može odgovarati na bolni podražaj i bez sudjelovanja moždane kore. Spinohipotalamički trakt također ima ulogu u afektivnim i motivacijskim aspektima boli.

**Talamus** je centralno smještena struktura u mozgu, između kore velikog mozga i mezencefalona, koja ima funkciju regulacije svijesti, sna i budnosti. Zadaća talamusa je obrada osjetnih i motornih informacija prije prijenosa u korteks, te tako obrađuje i bolne impulse. Neotalamus se sastoji od ventralne posterolateralne i ventralne posteromedijalne jezgre i značajan je za lokalizaciju, senzitivni i diskriminativni aspekt boli. Limbički sustav prima impulse iz talamusa i retikularne formacije, odgovoran je za emocionalne i motivacijske aspekte boli, te raspoloženje. Jezgre hipotalamusa reguliraju autonomne i neuroendokrine odgovore na bol i stres.

Primarno i sekundarno somatosenzoričko područje kore velikog mozga važno je za percepciju kvalitete i lokalizacije boli, motivacijsko -afektivni i neurovegetativni odgovor na bol, no samo je jedno od brojnih područja koja sudjeluju u potpunom doživljaju boli.

Nocicepcijski specifični neuroni kralježnične moždine, preko stražnjih jezgara talamusa, aktiviraju strukture limbičkog sustava kao što su insula, prednji dio girusa cinguli te medijalni frontalni korteks, područja odgovorna za afektivno-kognitivnu komponentu boli. Somatosenzoričko područje pak kortikolimbičkim putem aktivira strukture limbičkog sustava, insulu, girus cinguli te doprinosi afektivnoj komponenti boli. (41-43)

Cijeli je mozak centar za bol, jer se bolnim podražajem aktiviraju razni dijelovi mozga poput talamusa, limbičkog sustava, hipotalamusa, moždanog debla, retikularne formacije, te parijetalne i frontalne kore velikog mozga. Funkcionalne slikovne tehnike poput PET i MR koje lokaliziraju mjesta većeg protoka krvi poslije bolnog podražaja pokazale su aktivaciju senzornih, afektivnih i motornih dijelova mozga. Bol nije samo podražaj, te ne postoji zaseban centar za bol već skup afektivnih, emocionalnih i spoznajnih značajki.

Uloga boli je upozorenje na narušavanje homeostaze organizma, te je važna za preživljenje. Bol bez svoje afektivne, kognitivne i bihevioralne komponente gubi zaštitnu ulogu, nije signal prijete, te se odvojena od osjetilno-diskriminativne komponente ne razlikuje od drugih osjeta.

Ljudski organizam razvio je učinkovite mehanizme obrane od boli. Za ponovnu uspostavu homeostaze organizma aktiviraju se mnogi antinocicepcijski mehanizmi. Descendentni putovi modulacije i inhibicije bolnih impulsa supraspinalnim silaznim sustavima kontrole boli započinju u kori velikog mozga, u periakveduktalnoj sivoj tvari mezencefalona i locus ceruleusu ponsa, putem inhibitornih neurotransmitera noradrenalina, serotonina, gama aminomaslačne kiseline ( GABA ), glicina , enkefalina koji blokiraju bolne impulse iz stražnjih rogova kralježnične moždine.

Opioidni receptori  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  široko su rasprostranjeni u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Endogeni agonisti ovih receptora su opioidni peptidi enkefalini,  $\beta$ -endorfin i dinorfini, koji sudjeluju u modulaciji boli.

Tako neuroni periakveduktalne sive tvari, te stražnjeg roga kralježnične moždine sadrže enkefaline i dinorfine, dok je  $\beta$ -endorfin smješten uglavnom u neuronima hipotalamusa koji komuniciraju s periakveduktalnom sivom tvari. Naime, stražnji rog kralježnične moždine sadrži veliku količinu opioidnih receptora, ali i alfa-2 adrenergičke receptore, najviše u supstanciji gelatinosi. Stimulacija tih receptora noradrenalinom zaustaviti će impulse koji dolaze A- $\delta$  i C vlaknima.

Serotonin također ima ulogu u descendentoj kontroli boli kao inhibitorni neurotransmiter u stražnjim rogovima kralježnične moždine.

U sloju I i II stražnjeg roga kralježnične moždine nalazi se mnoštvo interneurona koji mogu modulirati aktivnost primarnih i sekundarnih nocicepcijskih neurona. Ti se interneuroni nalaze pod utjecajem serotoninskih i noradrenergičkih putova moždanog debla. Lokalni segmentni interneuroni (teorija nadziranog ulaza) i silazni monoaminski putovi usklađeno moduliraju prijenos osjeta boli na razini stražnjeg roga kralježnične moždine. Ulazna A- $\beta$  vlakna u lamini V preko inhibicijskih interneurona mijenjaju osjetljivost postsinaptičkih stanica na signale koji stižu C i A- $\delta$  vlaknima.

U tumorskoj bolesti složena je interakcija aktivacije i kronifikacije bolnih impulsa i descendentnih mehanizama inhibicije i kontrole boli. Treba napomenuti da su u novorođenčadi i dojenčadi inhibitorni putovi nedovoljno razvijeni, tek sazrijevaju, te su stoga mala djeca osjetljivija na bol i zbog plasticiteta mozga podložnija kronifikaciji boli. (40-49)

Pri postavljanju dijagnoze maligne bolesti mogu biti prisutni svi tipovi maligne boli, treba ih prepoznati i procijeniti intenzitet što je posebno teško u male djece u preverbalnoj fazi kognitivnog razvoja.

### 1.2.3 Prepoznavanje i mjerenje maligne boli

Kvalitativna procjena boli djeteta obuhvaća lokalizaciju, širenje boli, trajanje boli, faktore koji pojačavaju i faktore koji ublažavaju bol, te karakter boli – opis svojstava boli kao tupa, mukla, poput pritiska, probadajuća, oštra, poput uboda noža ili struje. Kvantitativno određivanje boli je određivanje intenziteta pomoću različitih skala prilagođenih dobi djeteta. (57,58)

Ovisno o dobi djeteta različito je iskazivanje boli te je potrebno primijeniti skale za mjerenje boli u skladu s kognitivnim razvojem djeteta. Bol je subjektivan osjećaj koji se u preverbalnoj fazi razvoja djeteta može procijeniti samo indirektnim metodama. Procjena intenziteta boli potrebna je zbog određivanja potrebne jačine analgetika i mjerenja uspješnosti analgezije.

Metode mjerenja intenziteta boli s obzirom na dob i stupanj kognitivnog razvoja su praćenje fizioloških pokazatelja boli ( ubrzanje pulsa, disanja, znojenje, porast sistoličkog krvnog tlaka), promjena ponašanja ( plač, grimase lica, dodirivanje bolnog područja, odbijanje hrane, nespavanje) te samoprocjena boli veće djece pomoću numeričke ili vizualno-analogne skale (VAS).

Skale za akutnu i kroničnu bol prilagođene su stupnju kognitivnog razvoja djeteta. Za djecu u preverbalnoj fazi koriste se jednodimenzionalne skale koje prate promjene ponašanja i multidimenzionalne skale koje su kombinacija fizioloških pokazatelja i promjena ponašanja. ( 59,60)

**Skale ponašanja** upotrebljavaju se za djecu mlađu od 3 godine. Najčešće su u uporabi :

RIPS ( Riley Infant Pain Scale) za procjenu boli u poslijeoperacijskom tijeku djece mlađe od 3 godina. Prati se 6 pokazatelja koji se boduju se od 0-3 boda : izraz lica, pokreti tijela, spavanje, verbalizacija, utješljivost, odgovor na dodir.

NIPS (Neonatal and Infants Pain Scale) upotrebljava se za procjenu proceduralne boli djece mlađe od godinu dana. Prati se izraz lica, plač, disanje, položaj ruku i nogu i uzbuđenost tijekom i poslije bolnog postupka.

CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) nastala je za poslijeoperacijsku bol djece od jedne do sedam godina starosti. Šest parametara se boduje od 0 do 3 boda : plač, izraz lica, verbalni izričaj, položaj tijela, dodirivanje rane, položaj nogu.

FLACC ( Face,Legs,Activity,Cry, Consolability) skala predviđena za djecu u dobi od 2 mjeseca do 7 godina, prvobitno je bila zamišljena za mjerenje intenziteta poslijeoperacijske boli. Pet parametara se boduju od 0 do 2 boda - izraz lica, položaj nožica, aktivnost, plač, utješljivost.(61)

**Multidimenzionalna** skala ponašanja i fizioloških pokazatelja boli je OPS (Objective Pain Scale )za procjenu poslijeoperacijske boli djece starosti od 4 mj do 18 god. OPS uključuje pet pokazatelja - sistolički krvni tlak ( porast 20-30%), plač, pokrete, agitaciju, verbalizaciju boli koji se boduju od 0-2 boda.

Zatim COMFORT skala za procjenu boli djece djece na respiratoru u jedinicama intenzivnog liječenja, u dobi od 0-18 god, uključuje 8 pokazatelja: budnost, agitaciju, respiraciju, pokrete tijela, krvni tlak, puls tonus i izraz lica.

CRIES namijenjena za novorođenčad u poslijeoperacijskom tijeku, prati pet pokazatelja boli kao što su potreba za kisikom da se održi saturacija od 95%, plač, spavanje, izraz lica, vitalni znakovi- tlak i puls, koji se boduju od 0 do 2 boda, odnosno ukupno 10 bodova.

**Samoprocjena** intenziteta boli je najbolji pokazatelj jer bol je subjektivni doživljaj. Skale za samoprocjenu boli uobičajeno su u uporabi od 5 godina starosti djeteta kada kognitivni razvoj omogućava da dijete razumije princip vizualno- analogne skale. Najčešće su u uporabi FACES autora Wong-Baker i Bieri koje se sastoje od šest crteža lica od nasmijanog do rasplakanog i horizontalne linije s brojevima od 0 do 10, te Oucher vizualno - analogne skale koja se sastoji od šest fotografija lica, uz vertikalnu liniju s brojevima od 0 do 100. Za samoprocjenu boli u uporabi je i Elandova skala boja koja uz intenzitet boli mjeren intenzitetom boje ima i crtež tijela djeteta koji omogućava lokalizaciju boli.

Numeričke skale od 0 do 10 ili od 0 do 100 u uporabi su za dijete školske dobi. Vizualno-analoga skala (VAS) sastoji se od horizontalne linije od 10 cm, razmaci od 1 cm označavaju intenzitet bolova od 0 ( bezbolno) do 10 ( najjača bol koju dijete može zamisliti). Postoji više od šesdeset skala za procjenu boli u djece, koriste se različite kombinacije pokazatelja boli. Tako Universal Pain Assessment Tool osim horizontalne linije s brojevima od 0 do 10, ima verbalni opis boli ( 0-bez boli, 10-najjača moguća bol), šest crteža lica od nasmijanog do rasplakanog i promjenu intenziteta boje.(62-64)

Kroničnu bol teže je prepoznati jer se neki tipični znaci akutne bol kao ubrzanje pulsa i disanja, porast krvnog tlaka, izraz lica, znojenje s vremenom gube. Očituje se samo u promijenjenom ponašanju djeteta, nezainteresiranosti za igru, vršnjake, dijete miruje, teže se koncentrira i ima poteškoća s hranjenjem i spavanjem, te se u procjeni boli treba osloniti na iskustvo roditelja koji najbolje poznaju svoje dijete.

## **2. Hipoteze**

**2.1. Korelacija tipa, intenziteta i trajanja boli s vrstom tumora je pozitivna te ima prediktivnu vrijednost u ranom dijagnosticiranju solidnih malignih tumora dječje dobi**

**2.2. Priroda odnosa boli i vrste tumora različita je u dva vremenska razdoblja ( 1999.-2003. i 2004.-08.) zbog razlika u sociodemografskim prilikama**

Pretpostavka je da postoji pozitivan odnos između tipa, intenziteta i trajanja boli i vrste tumora te stupnja proširenosti maligne bolesti. Bol je jedan od pokazatelja maligne bolesti, te pravovremenim prepoznavanjem i obradom uzroka boli dovodi do otkrivanja maligne bolesti u ranijem stadiju, što u konačnici omogućava veću uspješnost liječenja.

Očekivane su razlike tijekom dva petogodišnja razdoblja ( 1999.-2003.) i ( 2004.-2009). U prvom periodu moguće je da je trajanje boli bilo duže i intenzitet boli (određen odgovarajućom skalom za procjenu boli prema dobi djeteta) viši, odnosno otkrivanje bolesti kasnije zbog socioekonomskih razloga, učestalih migracija stanovništva poslije rata, te da je maligna bolest otkrivena u uznapređovalom stadiju. U drugom petogodišnjem razdoblju zbog kvalitetnije zdravstvene zaštite, dostupnosti dijagnostičkih uređaja i bolje edukacije liječnika o važnosti prepoznavanja i liječenja boli djece očekuje se ranije otkrivanje tumorske bolesti dok bolest nije u uznapređovalom stadiju, te je intenzitet bolova niži i trajanje boli kraće.

### **3. Ciljevi istraživanja**

3.1. Utvrditi incidenciju i tip boli u djece oboljele od solidnih malignih tumora, zasebno prema vrstama tumora podijeljene u tumore središnjeg živčanog sustava ( SŽS-a), tumore abdomena i tumore mišićno-koštanog sustava

3.2. Utvrditi intenzitet boli u trenutku otkrivanja bolesti i trajanje simptoma boli prije postavljanja dijagnoze

3.3. Usporediti intenzitet i trajanje boli s vrstom i proširenošću solidnog malignog tumora

3.4. Odrediti tipove boli uz pojedine vrste i proširenost tumora

3.5. Usporediti dobivene rezultate tijekom dva razdoblja ( 1999-2003. i 2004.-2008) kao indirektni pokazatelj kvalitete zdravstvene zaštite djece oboljele od solidnih malignih tumora u tim vremenskim intervalima.

### **4. Ispitanici, materijal i metode istraživanja**

Podaci vezani uz broj, dob i spol oboljelih, vrstu i lokalizaciju tumora, proširenost tumora te intenzitet, trajanje i tip boli prikupljeni su retrospektivno iz medicinske dokumentacije Referentnog centra za solidne maligne tumore djece Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske i povijesti bolesti Ambulante za liječenje boli djece Klinike za dječje bolesti Zagreb za period od 1999. do 2008. godine

Solidni maligni tumori dječje dobi po lokalizaciji tumora podijeljeni su u tumore središnjeg živčanog sustava, tumore abdomena i tumore mišićno-koštanog sustava.

Proširenost tumora određena je u tri stadija : 1.stadij - lokalizirani, operabilni tumorski proces, 2. stadij - infiltrirajući, inoperabilni tumorski proces i 3.stadij - diseminirani tumorski proces.



Podaci dostupni iz medicinske dokumentacije Referentnog centra su dob i spol ispitanika, patohistološka dijagnoza i proširenost tumorskog procesa. U razdoblju 1999-2008. na Onkološkom odjelu Klinike za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb liječeno je 516 djece, a 386 djece bolovalo je od solidnog malignog tumora.

Istraženi su podaci o incidenciji boli, tipu boli, karakteristikama, trajanju i intenzitetu boli u trenutku postavljanja dijagnoze i početka liječenja iz povijesti bolesti Ambulante za liječenje boli djece Klinike za dječje bolesti Zagreb. Intenzitet boli određen je prema dobi i kognitivnom stupnju razvoja djeteta. Za dob djeteta do 3 godine u uporabi je bihevioralna FLACC skala koja obuhvaća 5 pokazatelja ( izraz lica, položaj tijela, aktivnost djeteta, plač i utješljivost ) koji se boduju od 0 do 2 boda. Za djecu stariju od 3 godine procjena intenziteta boli se vrši vizualno-analognom skalom koja se sastoji od crteža nasmijanih i rasplakanih lica, promjene intenziteta crvene boje i numeričkog dijela raspona od 0 do 10. Raspon intenziteta boli u obje skale je od 0-10. ( Prilozi 1 i 2 )

Trajanje boli prije postavljanja dijagnoze određeno je kao broj dana tijekom kojih se dijete žalilo na bol ili su roditelji primijetili bolno ponašanje djeteta. Tip boli određen je prema karakteristikama boli ( tupa, mukla, grčevita, poput stezanja, žarenja, pečenja, struje, dobro ili slabije lokalizirana) kao visceralna, somatska, neuropatska i mješovito somatsko-neuropatska i visceralno-neuropatska bol.

Iz povijesti bolesti Ambulante za liječenje boli - upitnika dostupni su podaci o sadašnjoj bolesti, o početku boli i trajanju, o karakteristikama boli, širenju, intenzitetu boli, faktorima koji pojačavaju i faktorima koji ublažuju bol. Zatim podaci o dosadašnjim bolestima, o lijekovima i alergijama, te konzilijarni pregledi ( neurolog, reumatolog, fizijatar, kirurg, ORL, oftalmolog, ortoped), pretrage - Rtg, UZ, TCCD, EEG, CT, MR. Fizikalni pregled djeteta obuhvaća neurološki i muskuloskeletni status, pregled bolne regije, procjenu štednje pokreta. ( Prilog 3 )

Istraženi su podaci za svaku godinu posebno, zatim ukupni za cijeli period, te uspoređeni u dva razdoblja ( 1999.-2003. i 2004.-08.).

## Statistička analiza

Numeričke varijable testirane su na normalnost raspodjele Kolmogorov-Smirnov testom. Za testiranje razlika između grupa numeričkih varijabli korišteni su parametrijski testovi (t-test, ANOVA) u slučaju normalne raspodjele. Za ordinalne varijable i numeričke varijable čija distribucija odstupa od normalne korišteni su neparametrijski testovi (Mann-Whitney U ili Kruskal-Walis). Distribucije su prikazane grafički i tablično.

Za usporedbu nominalnih kategorijskih varijabli korišten je Hi-kvadrat test ili Fisher-ov egzaktni test. Korelacije numeričkih varijabli testirane su, ovisno o prirodi distribucije, Pearson-ovim ili Spearman-ovim testom korelacija. Incidencije boli prema vrsti tumora, godini registracije i razdoblju prikazane su s pripadajućim intervalima pouzdanosti. Razina statističke značajnosti izabrana je na  $\alpha=0.05$ . Za obradu podataka korišten je programski paket STATA/IC ver. 11.02.

## 5. Rezultati

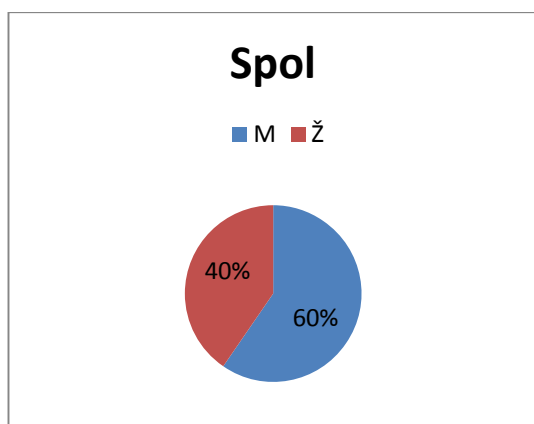
### 5.1. Demografski podaci

U periodu od 1999. do 2008. godine liječeno je 386 djece sa solidnim malignim tumorima dječje dobi. Od toga je dječaka bilo 230 ( 59,6%), a djevojčica 156 ( 40,4%) (Slika 5.1). Dob ispitanika iznosila je medijan 7 godina (min 0,1, max 18, raspon 17,9), odnosno 25 percentila 3 godine, 75 percentila 13 godina ( Slika 5.2). Djece s abdominalnih tumorima liječeno je 147 (38,1%), s mišićno-koštanim tumorima 127 (32,9%) i s tumorima središnjeg živčanog sustava 112 ( 29%) ( Slika 5.3).

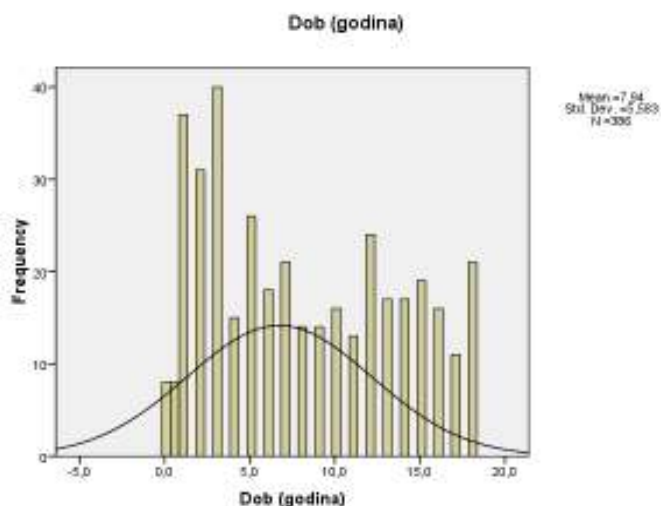
Podaci o broju bolesnika, dobi, spolu i vrstama tumora za svaku godinu posebno prikazani su u tablici 5.1.

Podaci	1999.	2000.	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	
<b>Broj</b>	31	38	36	31	36	39	44	62	30	39	<b>386</b>
<b>Spol</b>											
<b>M</b>	22	17	25	19	23	21	21	35	21	26	<b>230</b>
<b>Ž</b>	9	21	11	12	13	18	23	27	9	13	<b>156</b>
<b>Dob</b>											
<b>Med</b>	11,0	6,5	3,0	8,0	7,0	8,0	7,0	5,0	6,5	7,0	<b>7,0</b>
<b>25 perc</b>	5,0	3,0	1,25	3,0	3,0	3,0	3,0	2,0	3,0	4,0	<b>3,0</b>
<b>75 perc</b>	15,0	13,0	14,75	14,0	12,0	12,0	12,75	13,5	10,25	13,0	<b>13,0</b>
<b>Vrsta</b>											
<b>Abdom tumori</b>	12	15	18	8	12	13	17	28	13	11	<b>147</b>
<b>MK</b>	17	15	11	10	14	9	12	19	4	16	<b>127</b>
<b>SŽS</b>	2	8	7	13	10	17	10	15	13	12	<b>112</b>

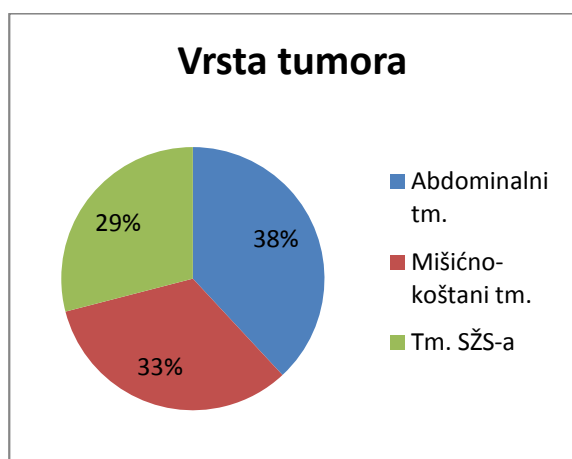
Tablica 5.1. Broj bolesnika po dobi, spolu i vrstama tumora u razdoblju 1999.-2008.



Slika 5.1. Spol bolesnika



Slika 5.2. Dob bolesnika

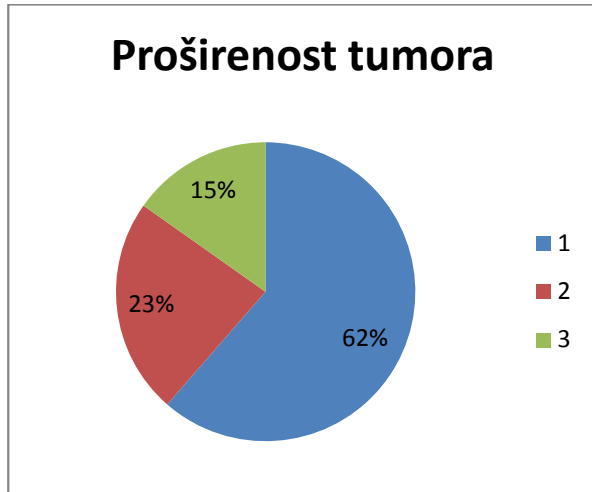


Slika 5.3. Vrste tumora

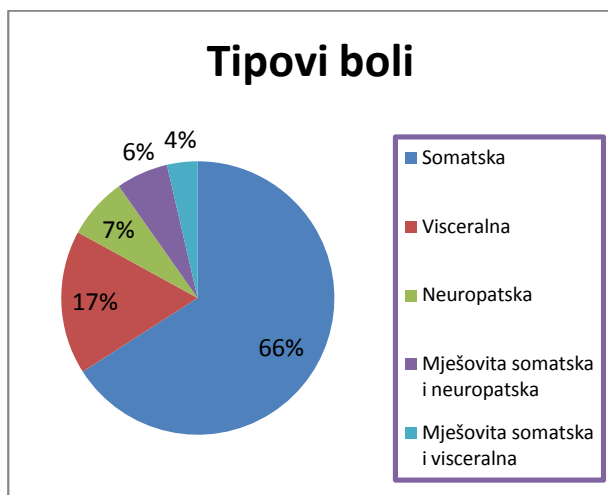
U razdoblju od 1999.-2008. god prema proširenosti tumora u stadiju lokaliziranog, operabilnog tumora ( 1.stadij ) bilo je 234 bolesnika (60,6%), u stadiju infiltrirajućeg, inoperabilnog tumora ( 2.stadij ) 89 bolesnika ( 23,4%) i u stadiju tumora s diseminacijom (3.stadij ) 58 bolesnika ( 15,2%). (Slika 5.4.)

Somatsku bol osjećalo je 182 djece (65,9%), visceralnu bol 47 (17%), neuropatsku 20 ( 7,2%), mješovitu somatsku i neuropatsku bol 17 djece ( 6,2%) i mješovitu somatsku i visceralnu bol desetero djece (3,6%).(Slika 5.5.) Intenzitet boli pri postavljanju dijagnoze iznosio je medijan 6,0 ( min 3, max 10, 25 percentila 5,0 , 75 percentila 8,0). ( Slika 5.6)

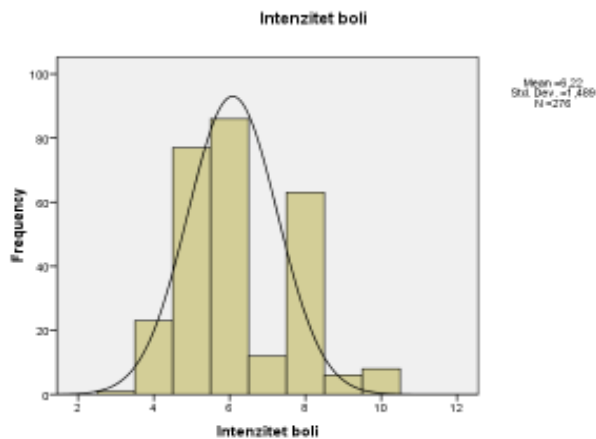
Bol je prosječno trajala 68,27 dana, medijan 30 dana (min 2, max 500), 25 percentila 21 dan, 75 percentila 67,5 dana.(Slika 5.7.)



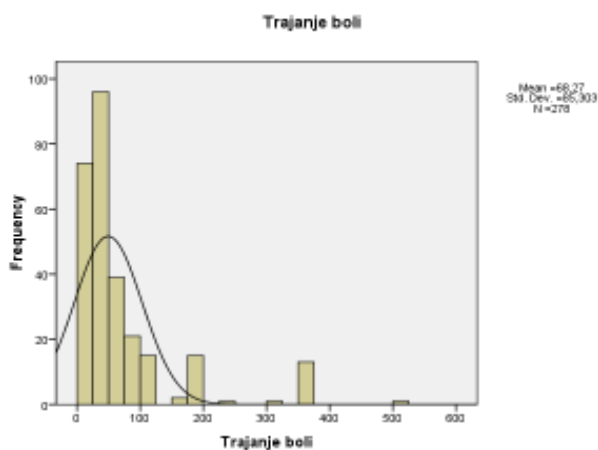
Slika 5.4. Proširenost tumora



Slika 5.5. Tipovi boli



Slika 5.6. Intenzitet boli



Slika 5.7. Trajanje boli

Podaci o proširenosti tumora, tipu, intenzitetu i trajanju boli za svaku godinu zasebno u periodu 1999.-2008. prikazani su u tablici 5.2.

Tablica 5.2. Proširenost tumora, tip boli, intenzitet i trajanje boli po godinama za razdoblje 1999.-2008.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	ukupno
<b>Proširenost tumora</b>	Broj/ %	Broj/ %	Broj/ %	Broj/ %	Broj/ %	Broj/ %	Broj/ %	Broj/ %	Broj/ %	Broj/ %	Broj/ %
1 stadij	16/51,6	20/55,6	19/54,3	19/61,3	15/41,7	20/52,6	34/77,3	46/74,2	20/66,7	25/64,8	<b>234/61</b>
2 stadij	5/16,1	9/25	9/25,7	7/22,6	13/36,1	13/34,2	8/18,2	16/25,8	8/26,7	1/2,6	<b>89/23,4</b>
3 stadij	10/32,3	7/19,4	7/20	5/10,1	8/22,2	5/13,2	2/4,5	0	2/6,7	12/31,6	<b>58/15,2</b>
<b>Tip boli</b>											
Somatska	14/63,6	13/52	15/62,5	14/60,9	19/65,5	20/74,1	25/73,5	25/62,5	15/71,4	22/71	<b>182/65,4</b>
Visceralna	7/31,8	6/24,8	6/25	3/13	5/17,2	4/14,8	3/8,8	6/15	3/14,3	4/12,9	<b>47/17</b>
Neuropatska		3/12	2/8,3	5/21,7	2/6,9	1/3,7		1/2,5	2/7,5	4/12,9	<b>20/7,2</b>
Somatsko-neuropat.	1/4,5	1/4	1/4,2		3/10,3	2/7,4	4/11,8	4/10	0	1(3,2)	<b>17/6,2</b>
Somat-visceralna		2/8		1/4,3			2/5,9	4/10	1/4,8		<b>10/3,6</b>
<b>Intenzitet</b>											
median	7	6	5	8	6	6	6	5	6	6	<b>6</b>
min,max	(4,10)	(4,9)	(3,10)	(4,8)	(5,10)	(4,10)	(4,10)	(4,10)	(4,8)	(5,9)	<b>(3,10)</b>
<b>Trajanje</b>											
median	32,5	30	30	30	30	60	42,5	30	21	30	30
25 perc	30	18	16,5	15	30	21	30	20,5	10	21	21
75 perc	60	75	82,5	60	60	180	90	90	60	60	90

5.2. **Incidencija** tipova boli po vrstama tumora i pojedinačnoj godini prikazana je u tablici

5.3.

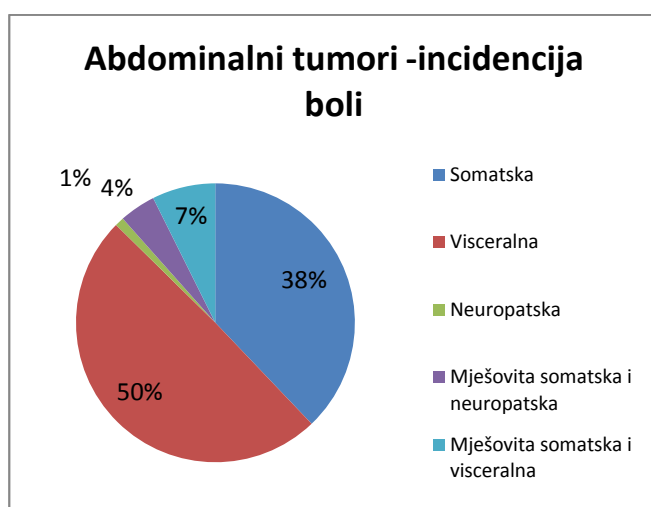
Tablica 5.3. Incidencija boli po tipovima boli, vrstama tumora i po godinama

God	Abdominalni tumori				Mišićno-koštani tumori		Tumori središnjeg živčanog sustava				
	Somat. bol	Viscer. bol	Som.-viscer	Som.-neurop	Somatska bol	Neurop. bol	Somat.-neuropat	Somat. bol	Neuropat bol	Somat. - neuropat	Somat.-visceral
	N/%	N/%	N/%	N/%	N/%	N/%	N/%	N/%	N/%	N/%	N/%
1999	1/8,3%	7/58,3%			13/76,5%		1/5,9%				
2000	3/20%	6/40%	2/13,3%		10/66,7%	1/6,7%	1/6,7%		2/25%		
2001	4/22,2%	6/33,3%		1/5,6%	9/81,8%	1/9,1%		2/28,6%	1/14,3%		
2002		3/37,5%			8/80%	2/20%		6/46,2%	3/23,1%		
2003	3/25%	5/41,7%		1/8,3%	12/85,7%	1/7,1%		4/40%	2/20%		
2004	2/15,4%	4/30,8%			7/77,8%			11/64%	1/5,9%	2/11,8%	
2005	7/41,2%	3/17,6%	2/11,8%	1/5,9%	10/83,3%			8/53,3%		3/20%	
2006	6/21,4%	6/21,4%	3/10,7%	1/3,6%	12/63,2%		1/5,3%	7/46,7%	1/6,7%	2/13,3%	1/6,7%
2007	5/38,5%	3/23,1%			4/100%			6/46,2%	2/15,4%		1/7,7%
2008	5/45,5%	4/36,4%			12/75%		1/6,3%	5/41,7%	4/33,3%		

### 5.2.1. Incidencija boli prema vrstama tumora :

Incidencija boli u djece oboljele od abdominalnih tumora iznosi **66,2%**. Prema tipovima boli somatsku bol osjećalo je 37,9% djece, visceralnu bol 49,5%, neuropatsku 1,1%, mješovitu somatsko neuropatsku 4,2% djece i mješovitu somatsko visceralnu bol 7,4%. (Slika 5.8.)

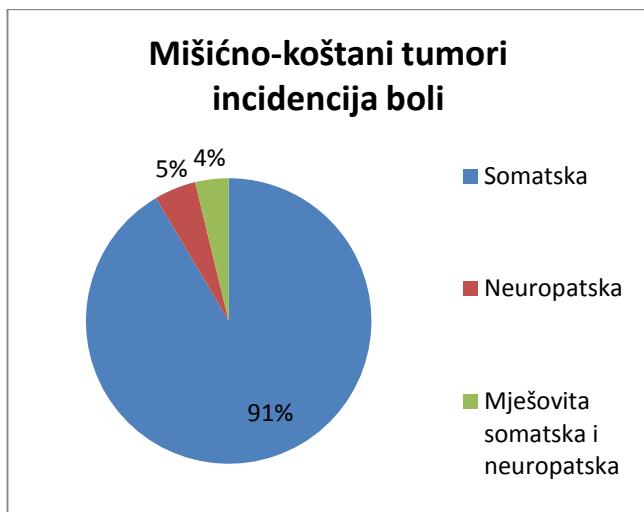
Slika. 5.8 Abdominalni tumori – incidencija po tipu boli



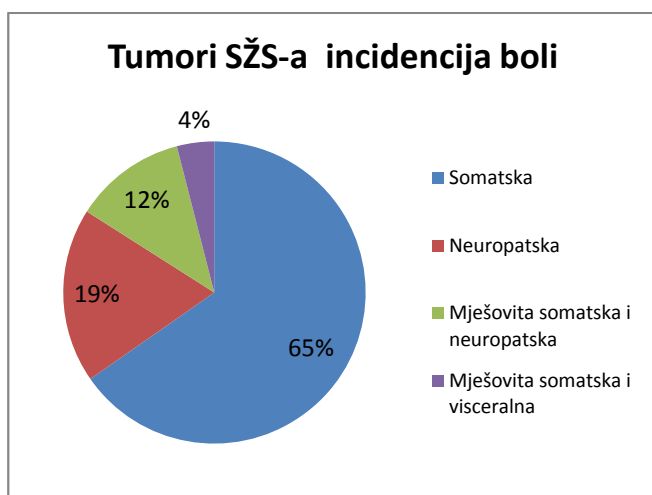


Incidencija boli u djece oboljele od mišićno - koštanih tumora iznosi **83,5%**. Prema tipu boli 91,5% djece je osjećalo somatsku bol, 4,7% neuropatsku bol i 3,8% djece mješovitu somatsku i neuropatsku bol . (Slika 5.9.)

Slika 5.9. Mišićno-koštani tumori – incidencija po tipu boli



Incidencija boli u djece oboljele od tumora središnjeg živčanog sustava iznosi **67%**. Prema tipovima boli somatsku bol osjećalo je 65,3% djece, neuropatsku 18,7%, mješovitu somatsku i neuropatsku bol 12% i somatsko-visceralnu bol 4%. (Slika 5.10.)



Slika 5.10. Tumori SŽS-a incidencija boli

**5.2.2. Incidencije boli s pripadajućim intervalima pouzdanosti** za svaku godinu posebno prikazane su u tablicama 5.4. do 5.14.

Tablica 5.4. Incidencija boli 1999. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	14/31 (45,2)	27,3-64
Visceralna bol	7/31 (22,6)	9,6-41,1
Neuropatska bol	0	/
Mješovita somatska i neuropatska	1/31 (3,2)	0,1-16,7
Mješovita somatska i visceralna bol	0	/
<b>Ukupno</b>	<b>22/31 (71)</b>	<b>52-85,8</b>

Tablica 5.5. Incidencija boli 2000. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	13/38 (34,2)	19,6-51,4
Visceralna bol	6/38 (15,8)	6-31,3
Neuropatska bol	3/38 (7,9)	1,7-21,4
Mješovita somatska i neuropatska	1/38 (2,6)	0,1-13,8
Mješovita somatska i visceralna bol	2/38 (5,3)	0,1-17,7
<b>Ukupno</b>	<b>25/38 (65,8)</b>	<b>48,6-80,4</b>

Tablica 5.6. Incidencija boli 2001. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	15/36 (41,7)	25,5-59,2
Visceralna bol	6/36 (16,7)	6,4-32,8
Neuropatska bol	2/36 (5,6)	0,1-18,7
Mješovita somatska i neuropatska	1/36 (2,8)	0,1-14,5
Mješovita somatska i visceralna bol	0	/
<b>Ukupno</b>	<b>24/36 (66,7)</b>	<b>49-81,4</b>

Tablica 5.7. Incidencija boli 2002. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	14/31 (45,2)	27,3-64
Visceralna bol	3/31 (9,7)	2-25,8
Neuropatska bol	5/31 (16,1)	5,5-33,7
Mješovita somatska i neuropatska	0	/
Mješovita somatska i visceralna bol	1/31 (3,2)	0,1-16,7
<b>Ukupno</b>	<b>23/31 (74,2)</b>	<b>55,4-88,1</b>

Tablica 5.8. Incidencija boli 2003. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	19/36 (52,8)	35,5-69,6
Visceralna bol	5/36 (13,9)	4,7-29,5
Neuropatska bol	2/36 (5,6)	0,7-18,7
Mješovita somatska i neuropatska	3/36 (8,3)	1,8-22,5
Mješovita somatska i visceralna bol	0	/
<b>Ukupno</b>	<b>29/36 (80,6)</b>	<b>64-91,8</b>

Tablica 5.9. Incidencija boli 2004. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	20/39 (51,3)	34,8-67,6
Visceralna bol	4/39 (10,3)	2,9-24,2
Neuropatska bol	1/39 (2,6)	0,1-13,4
Mješovita somatska i neuropatska	2/39 (5,1)	0,1-17,3
Mješovita somatska i visceralna bol	0	/
<b>Ukupno</b>	<b>27/39 (69,2)</b>	<b>52,4-83</b>

Tablica 5.10. Incidencija boli 2005. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	25/44 (56,8)	41-71,7
Visceralna bol	3/44 (6,8)	1,4-18,7
Neuropatska bol	0	/
Mješovita somatska i neuropatska	4/44 (9,1)	2,5-21,7
Mješovita somatska i visceralna bol	2/44 (4,5)	0,6-15,5
<b>Ukupno</b>	<b>34/44 (77,3)</b>	<b>62,2-88,5</b>

Tablica 5.11. Incidencija boli 2006. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	25/62 (40,3)	28,1-53,5
Visceralna bol	6/62 (9,7)	3,6-19,9
Neuropatska bol	1/62 (1,6)	0,1-8,7
Mješovita somatska i neuropatska	4/62 (6,5)	1,8-15,8
Mješovita somatska i visceralna bol	4/62 (6,5)	1,8-15,8
<b>Ukupno</b>	<b>40/62 (64,5)</b>	<b>51,3-76,3</b>

Tablica 5.12. Incidencija boli 2007. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	15/30 (50)	31,3-68,7
Visceralna bol	3/30 (10)	2,1-26,5
Neuropatska bol	2/30 (6,7)	0,1-22,1
Mješovita somatska i neuropatska	0	/
Mješovita somatska i visceralna bol	1/30 (3,3)	0,1-17,2
<b>Ukupno</b>	<b>21/30 (70)</b>	<b>50,6-85,2</b>

Tablica 5.13 Incidencija boli 2008. godine

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	22/39 (56,4)	39,6-72,1
Visceralna bol	4/39 (1,3)	2,9-24,2
Neuropatska bol	4/39 (1,3)	2,9-24,3
Mješovita somatska i neuropatska	1/39 (2,6)	0,1-13,5
Mješovita somatska i visceralna bol	0	/
<b>Ukupno</b>	<b>31/39 (79,5)</b>	<b>63,5-90,7</b>

#### **Ukupna incidencija boli s pripadajućim intervalima pouzdanosti**

Incidencija boli pri postavljanju dijagnoze iznosila je ukupno u djece oboljele od svih vrsta tumora 71,5% ( 95%-tni CI: 66,7-76). Prema tipovima boli incidencija somatske boli iznosi 47,2% (95%-tni CI: 42,1-52,3), incidencija visceralne boli 12,2% (95%-tni CI: 9,1-15,9), incidencija neuropatske boli 5,2% (95%-tni CI: 3,2 – 7,9), incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 4,4 % (95%-tni CI: 2,6-7), incidencija mješovite somatsko- visceralne boli 2,6 % (95%-tni CI: 1,2-4,7).

Tablica 5.14. Ukupna incidencija boli pri postavljanju dijagnoze i prema tipovima boli

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	182/386 ( <b>47,2</b> )	42,1-52,3
Visceralna bol	47/386 ( <b>12,2</b> )	9,1-15,9
Neuropatska bol	20/386 ( <b>5,2</b> )	3,2-7,9
Mješovita somatska i neuropatska bol	17/386 ( <b>4,4</b> )	2,6-7
Mješovita somatska i visceralna bol	10/386 ( <b>2,6</b> )	1,2-4,7
<b>Ukupno</b>	<b>276/386 (71,5)</b>	<b>66,7-76</b>

### Prema vrstama tumora incidencija boli iznosi :

Incidencija boli u djece oboljele od **abdominalnih tumora** iznosi **64,6%** (95%-tni CI: 56,3 – 72,3). Incidencija somatske boli iznosi 24,5% (95%-tni CI: 17,8-32,3 ), incidencija visceralne boli 32% (95%-tni CI: 24,5-40,2), incidencija neuropatske boli 0,7% (95%-tni CI: 0,1-3,7), incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 2,7% (95%-tni CI: 0,1 -6,8) te incidencija mješovite somatske i visceralne boli 4,8% ( 95%-tni CI: 1,9-9,6).(Tablica 5.15.)

Tablica 5.15. Incidencija boli kod abdominalnih malignih tumora (95%-tni interval pouzdanosti )

<b>Abdominalni tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	36/147 ( <b>24,5</b> )	17,8-32,3
Visceralna bol	47/147 ( <b>32</b> )	24,5-40,2
Neuropatska bol	1/147 ( <b>0,7</b> )	0,1-3,7
Mješovita somatska i neuropatska bol	4/147 ( <b>2,7</b> )	0,1-6,8
Mješovita somatska i visceralna bol	7/147 ( <b>4,8</b> )	1,9-9,6
<b>Ukupno</b>	<b>95/147 (64,6)</b>	<b>56,3-72,3</b>

Incidencija boli u djece sa **mišićno - koštanim tumorima** iznosi 83,5% (95% -tni CI: 75,8-89,5). Prema tipovima boli incidencija somatske boli u djece s mišićno-koštanim tumorima iznosi 76,4% (95%-tni CI: 68-83,5), incidencija neuropatske boli 3,9% (95%-tni CI: 1,3-8,9), incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 3,1% (95%-tni CI: 0,1-7,9) (Tablica 5.16.)

<b>Mišićno-koštani tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	97/127 ( <b>76,4</b> )	68-83,5
Visceralna bol	0	/
Neuropatska bol	5/127 ( <b>3,9</b> )	1,3-8,9
Mješovita somatska i neuropatska bol	4/127 ( <b>3,1</b> )	0,1-7,9
Mješovita somatska i visceralna bol	0	/
<b>Ukupno</b>	<b>106/127 (83,5)</b>	<b>75,8-89,5</b>

Tablica 5.16. Incidencija boli kod mišićno-koštanih tumora ( 95%-tni interval pouzdanosti)

Incidencija boli u djece oboljele od **tumora SŽS-a** iznosi 67% (95%-tni CI: 57,4-75,6).

Prema tipovima boli incidencija somatske boli iznosi 43,8% (95%-tni CI: 34,4-53,4), incidencija neuropatske boli 12,5% (95%-tni CI: 7-20,1), incidencija somatsko-neuropatske boli 8% (95%-tni CI: 3,7-14,7), te incidencija somatsko-visceralne boli 2,7% (95%-tni CI: 0,6-7,6). (Tablica 5.17.)

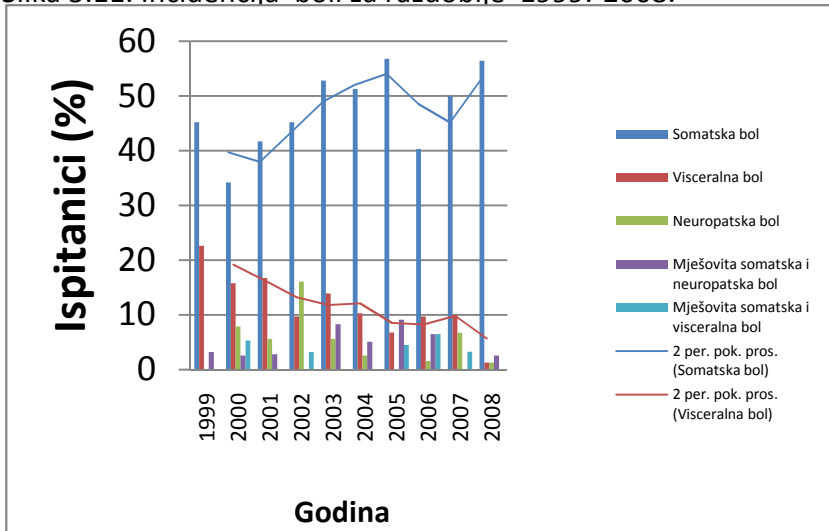
Tablica 5.17. Incidencija boli kod tumora SŽS-a (95% -tni interval pouzdanosti)

<b>Tumori SŽS-a</b>	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	49/112 ( <b>43,8</b> )	34,4-53,4
Visceralna bol	0	/
Neuropatska bol	14/112 ( <b>12,5</b> )	7-20,1
Mješovita somatska i neuropatska bol	9/112 ( <b>8</b> )	3,7-14,7
Mješovita somatska i visceralna bol	3/112 ( <b>2,7</b> )	0,6-7,6
<b>Ukupno</b>	<b>75/112 (67)</b>	<b>57,4-75,6</b>

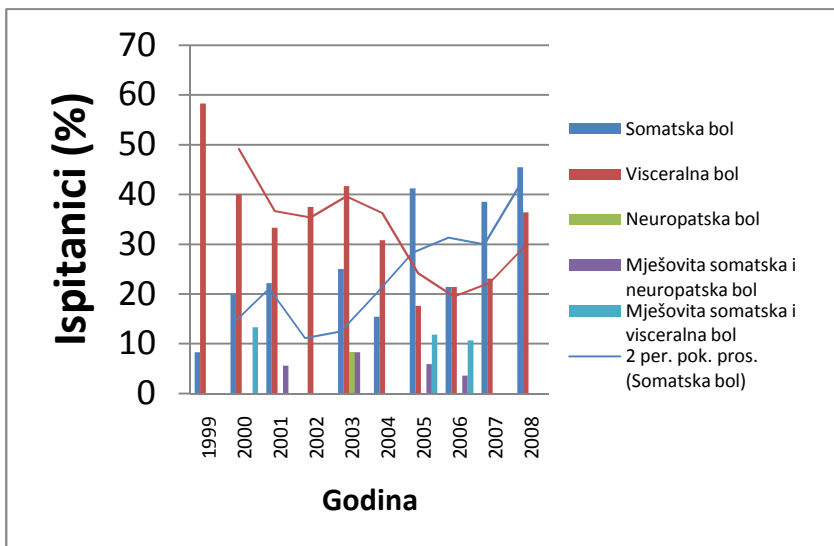
#### **Statistička značajnost razlika incidencije boli prema vrstama tumora :**

Sve tri grupe se značajno razlikuju po incidenciji boli ( $\chi^2 = 25,9$ ; d.f=2;  $p < 0,001$ ). Incidencija boli kod abdominalnih tumora je značajno niža od incidencije boli mišićno-koštanih tumora ( $\chi^2 = 24,2$ ; d.f=1;  $p < 0,001$ ), djeca s tumorima SŽS-a imaju značajno nižu incidenciju boli od djece s mišićno-koštanim tumorima ( $\chi^2 = 19,29$ ; d.f=1;  $p < 0,001$ ), dok razlika između incidencije boli djece s abdominalnim i tumorima SŽS-a nije statistički značajna ( $\chi^2 = 0,15$ ; d.f=1;  $p = 0,695$ ). Usporedbom incidencija boli u dva razdoblja utvrđena razlika nije bila statistički značajna ( $\chi^2 = 7,36$ ; d.f=4;  $p = 0,118$ ).

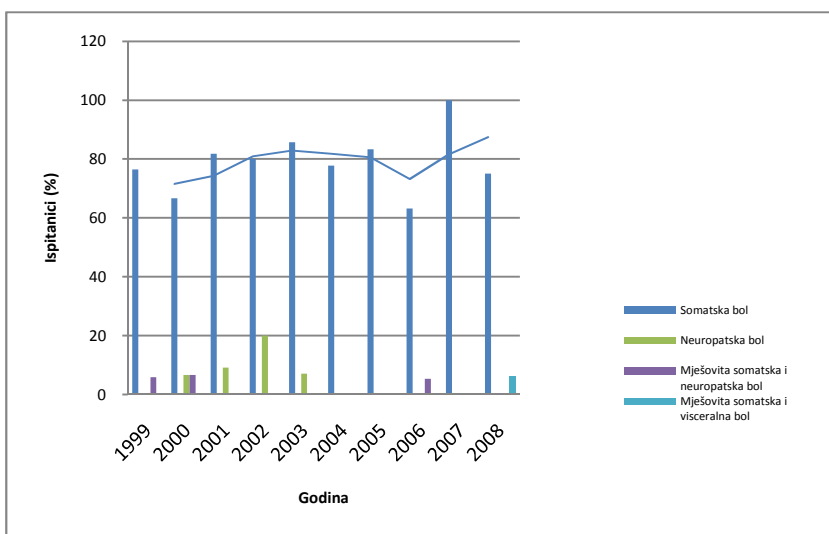
Slika 5.11. Incidencija boli za razdoblje 1999.-2008.



Slika 5.12. Incidencija boli u abdominalnih tumora u razdoblju 1999.-2008.

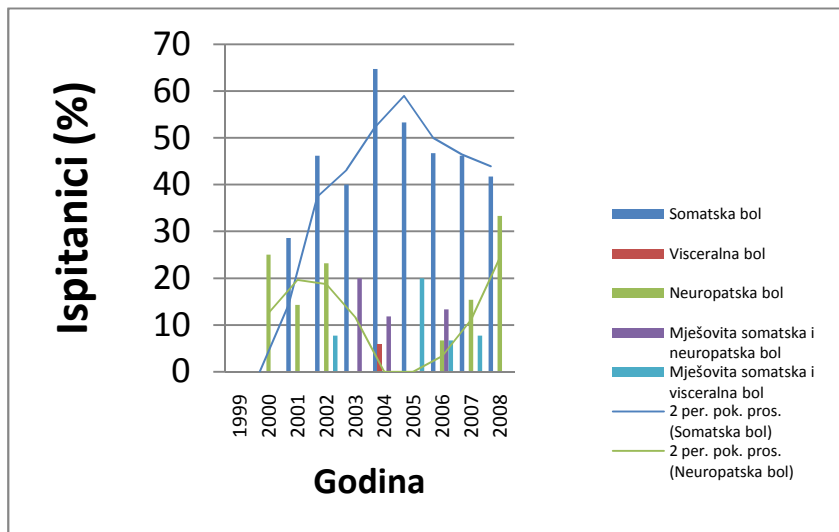


Slika 5.13. Incidencija boli u mišićno- koštanih tumora u razdoblju 1999.-2008.

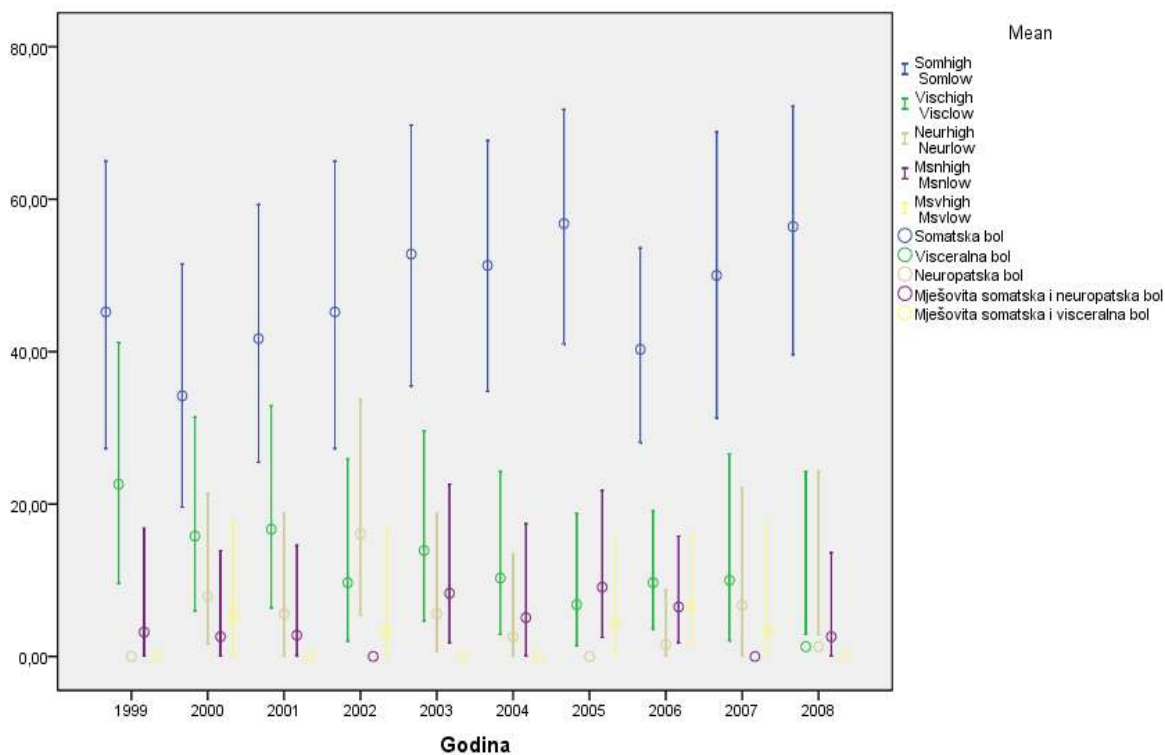




Slika 5.14. Incidencija boli u tumorima SŽS-a u razdoblju 1999.-2008.



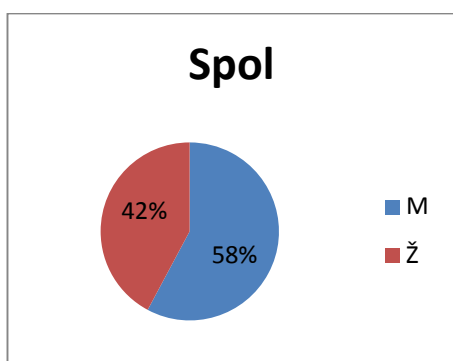
Slika 5.15. Prikaz incidencije boli s 95% intervalom pouzdanosti za razdoblje 1999.-2008.



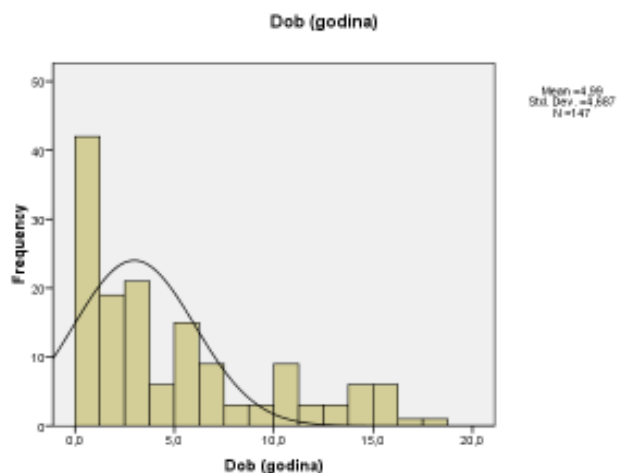
### 5.3. Karakteristike vrsta tumora

#### 5.3.1. Abdominalni tumori

U razdoblju od 1999. do 2008. godine liječeno je 147 djece s abdominalnim tumorima, 85 dječaka ( 57,8%) i 62 djevojčice ( 42,2%). (Slika 5.16) Medijan dobi iznosi 3 godine (min 0,1, max 18), 25 percentila 1 i 75 percentila 7 godina.(Slika 5.17) ) U tablici 5.18. prikazane su patohistološke dijagnoze i broj oboljele djece za svaku godinu posebno.



Slika 5.16. Abdominalni tumori prema spolu



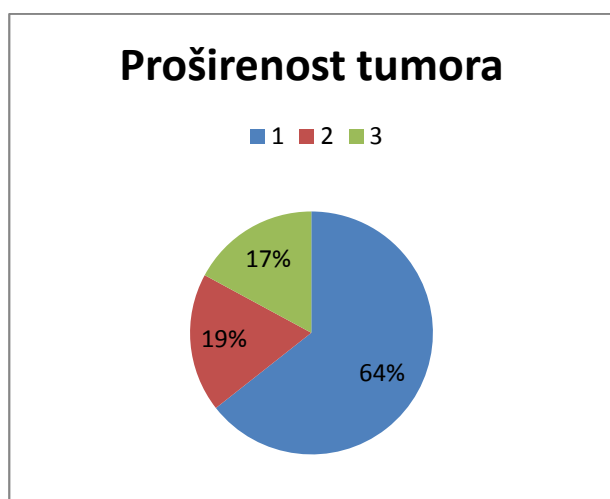
Slika 5.17. Dob djece oboljele od abdominalnih tumora

Tablica 5.18 .Broj djece s abdominalnim tumorima u razdoblju 1999.-2008.

Dijagnoza	1999.	2000.	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	UKUPNO
neuroblastom	5	4	6	3	7	7	5	12	4	6	59
nefroblastom	5	4	7	4	3	3	6	10	4	3	49
hepatoblastom	1	2	1	1			3	2	2	1	13
ostali **	1	5	4		2	3	3	4	3	1	26
ukupno	12	15	18	8	12	13	17	28	13	11	146

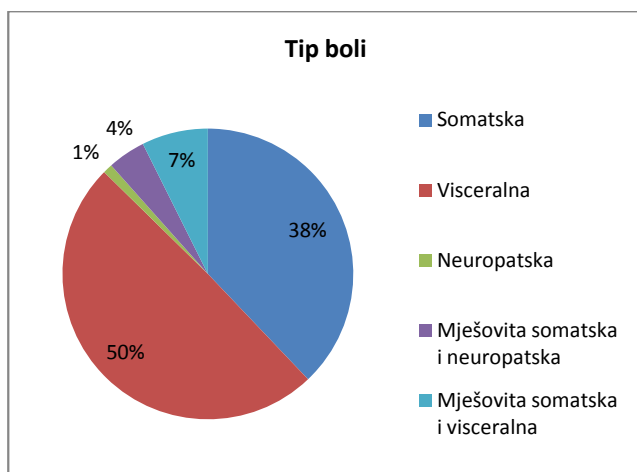
\*\*Ostali abdominalni tumori teratokarcinomi, yolk- sac tumori, atipični teratorabdoidni tumori, teratoma immaturum, karcinom testisa, dysgerminom ovarija

Prema proširenosti abdominalnih tumora pri postavljanju dijagnoze 94 tumora otkriveno je u prvom stadiju proširenosti (64,4%), u drugom stadiju 27 tumora (18,5%) i u trećem 25 tumora (17,1%).(Slika 5.18)



Slika 5.18. Proširenost abdominalnih tumora

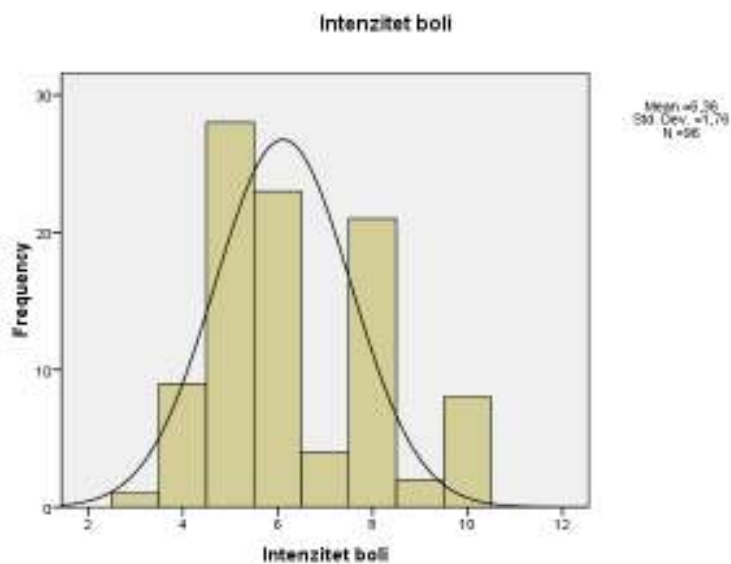
Uspoređujući tipove boli povezane s abdominalnim tumorima dječje dobi nađeno je da je somatsku bol osjećalo 36 djece (37,9%), visceralnu 47 djece (49,5%), neuropatsku bol je osjećalo 1 dijete (1,1%), mješovitu somatsku i neuropatsku 4 djece (4,2%) i mješovitu somatsku i visceralnu bol 7 djece ( 7,4%). (Slika 5.19)

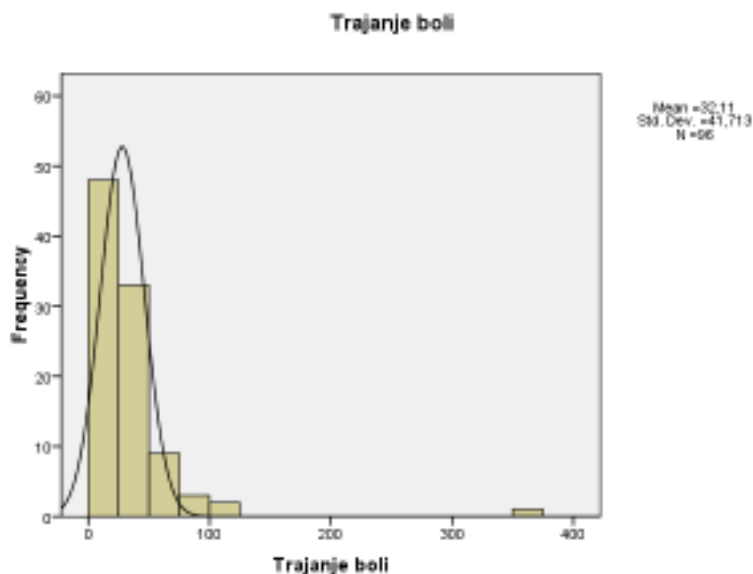


Slika 5.19. Tipovi boli u djece s abdominalnim tumorima

Intenzitet boli u djece s abdominalnim tumorima iznosi medijan 6 (min 3, max 10), 25 percentila 5, 75 percentila 8. (Slika 5.20) Trajanje boli iznosi medijan 25,5 dana ( min 2 , max 365 ), 25 percentila 14 dana i 75 percentila 30 dana (Slika 5.21).

Slika 5.20. Intenzitet boli u djece s abdominalnim tumorima



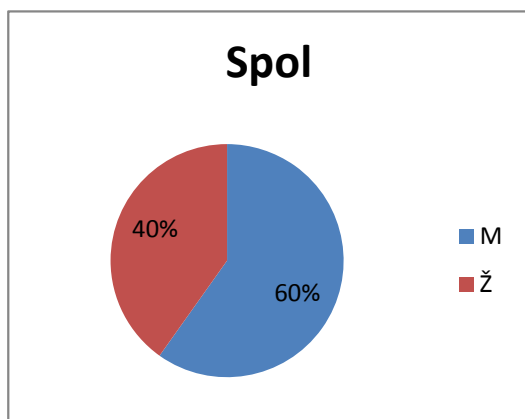


Slika 5.21. Trajanje boli u djece s abdominalnim tumorima

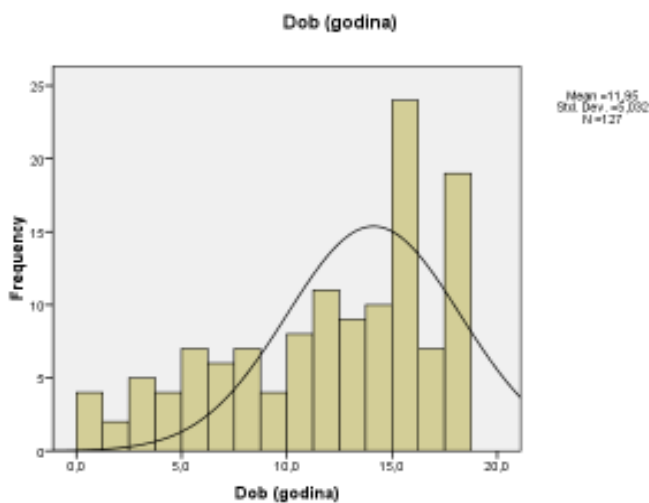
### 5.3.2. Mišićno- koštani tumori

Tijekom deset godina ( 1999-2008.) od mišićno - koštanih tumora liječeno je 127 djece, 76 dječaka ( 59,8%) i 51 djevojčica (40,2%)( Slika 5.22). Medijan dobi iznosi 13 godina ( min 0,2, max 18), 25 percentila 8 godina, 75 percentila 16 godina.(Slika 5.23) U tablici 5.19. prikazane su patohistološke dijagnoze i broj oboljele djece za svaku godinu zasebno.

Slika 5.22. Raspodjela po spolu djece oboljele od mišićno-koštanih tumora



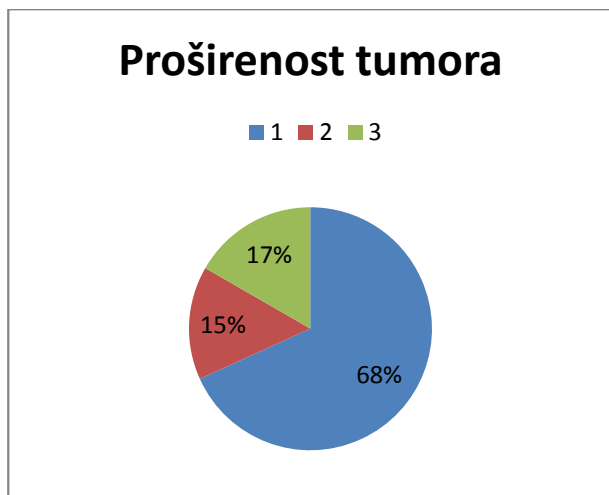
Slika 5.23. Dob djece oboljele od mišično-koštanih tumora



Tablica 5.19. Djeca s mišično-koštanim tumorima u periodu 1999.-2008. liječena u KDB Zagreb

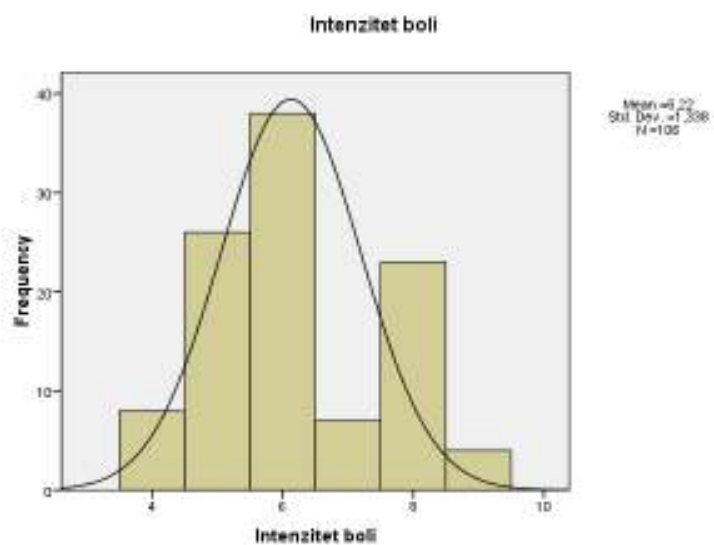
	1999.	2000.	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	ukupno
<b>Osteosa</b>	6	8	7	7	4	3	8	6	2	4	55
<b>Ewing sa</b>	4	4	3	1	5	2	2	6	1	4	32
<b>RMS</b>	6	3	1	2	5		2	6	1	4	30
<b>ostali</b>	1							1		4	10
<b>ukupno</b>	17	15	11	10	14	5	12	19		16	127

Po proširenosti tumora u prvom stadiju proširenosti otkriveno je 86 tumora (68,3%), u drugom stadiju 19 ( 15,1%) i u trećem stadiju 21 tumor (16,7%).( Slika 5.24.)



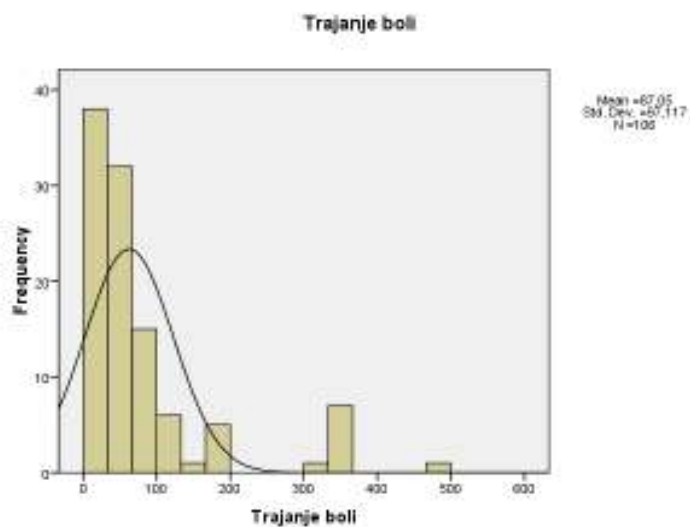
Slika 5.24. Proširenost mišićno-koštanih tumora

Intenzitet boli iznosi medijan 6 (min 4, max 9), 25 percentila 5 i 75 percentila 8. (Slika 5.25.)  
 Trajanje boli iznosi medijan 60 dana (min 5,max 500), 25 percentila 30 dana i 75 percentila 90 dana.(Slika 5.26.)

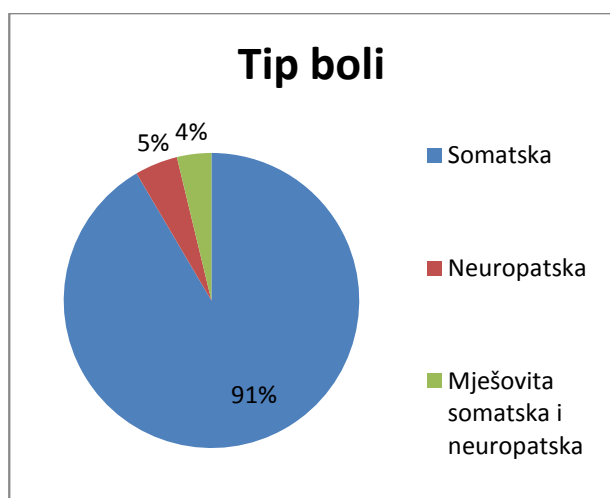


Slika 5.25. Intenzitet boli u djece oboljele od mišićno-koštanih tumora

Slika 5.26. Trajanje boli u djece oboljele od mišićno-koštanih tumora



Prema tipovima boli somatsku bol osjećalo je 97 djece ( 91,5%), neuropatsku bol 5 djece (4,7%) te mješovitu somatsku i neuropatsku 4 djece ( 3,8 %) oboljele od mišićno -koštanih tumora. ( Slika 5.27)



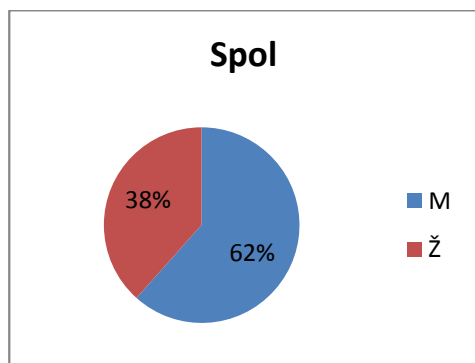
Slika 5.27. Tipovi boli u djece oboljele od mišićno-koštanih tumora

### 5.3.2. Tumori središnjeg živčanog sustava

U razdoblju od 1999. do 2008. godine liječeno je 112 djece s malignim tumorima središnjeg živčanog sustava, 43 djevojčice (38,4%) i 69 dječaka (61,6%).(Slika 5.28) Medijan dobi djece iznosi 6 godina ( min 1, max 18), 25 percentila 3 godine, 75 percentila 11 godina.

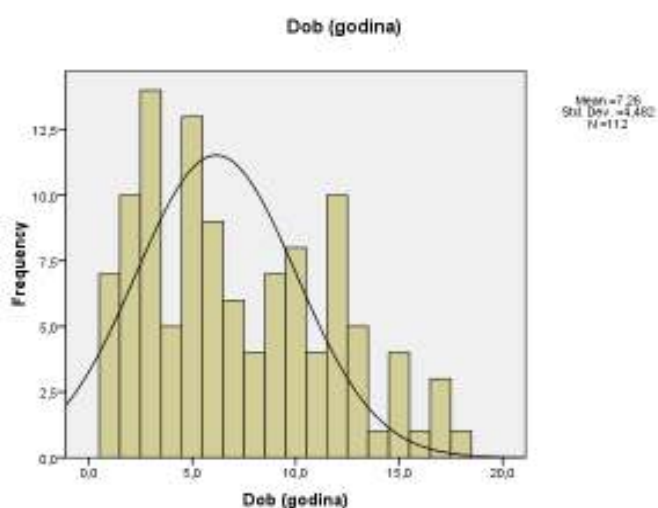


(Slika 5.29) U tablici 5.20. prikazane su patohistološke dijagnoze i broj oboljele djece za svaku godinu posebno.



Slika 5.28. Raspodjela po spolu djece oboljele od tumora SŽS-a

Slika 5.29. Dob djece oboljele od tumora SŽS-a

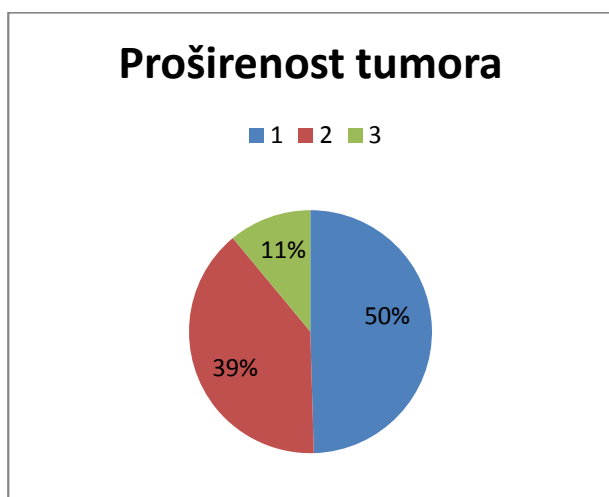


Tablica 5.20. Broj djece oboljele od tumora SŽS-a u razdoblju 1999.-2008.

Tumori SŽS-a	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	ukupno
<b>meduloblastom</b>		5	2	8	4	10	6	4	3	8	<b>50</b>
<b>astrocitom</b>		1	2	3	2	3	6	4	2	1	<b>24</b>
<b>PNET</b>	1	2	1		1		1	2		1	<b>9</b>
<b>ependimom</b>					2	2		4	3		<b>11</b>
<b>glioblastom</b>	1	1		1	1	1		1	3	1	<b>10</b>
<b>retinoblastom</b>			2	1		1	2		1	1	<b>8</b>
<b>ukupno</b>		8	7	13	10	17	15	15	13	12	<b>112</b>

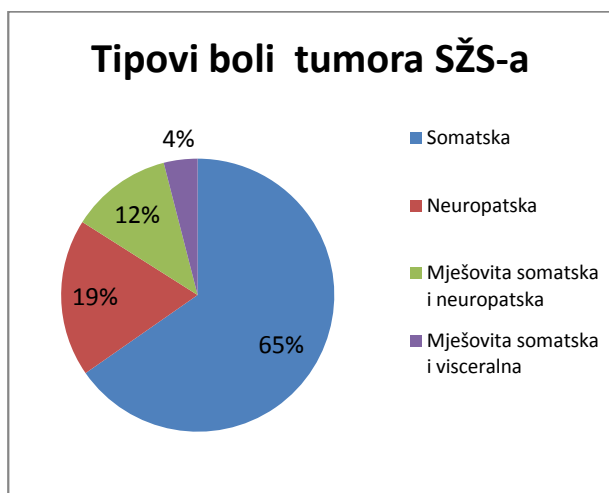
Prema proširenosti tumora u prvom stadiju proširenosti otkriveno je 54 tumora ( 49,5%), u drugom 43 (39,4%) i u trećem stadiju 12 tumora ( 11%). ( Slika 5.30.)

Somatsku bol osjećalo je 49 djece (65,3%), neuropatsku bol 14 djece (18,7%), mješovitu somatsku i neuropatsku 9 djece (12%). (Slika 5.31.)



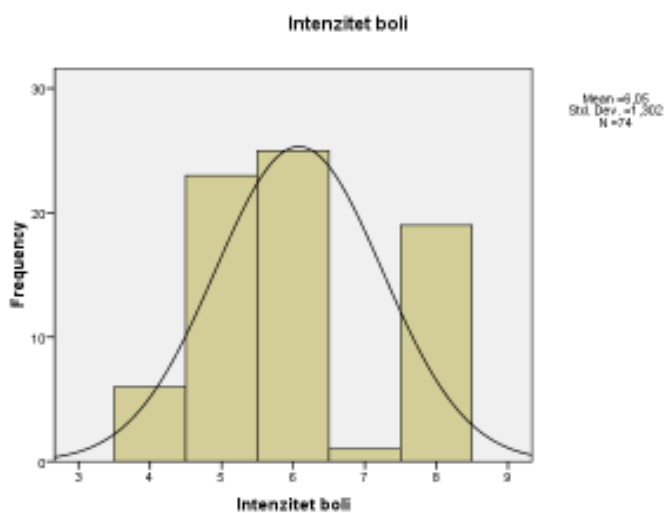
Slika 5.30. Proširenost tumora SŽS-a

Slika 5.31. Tipovi boli u djece s tumorima SŽS-a

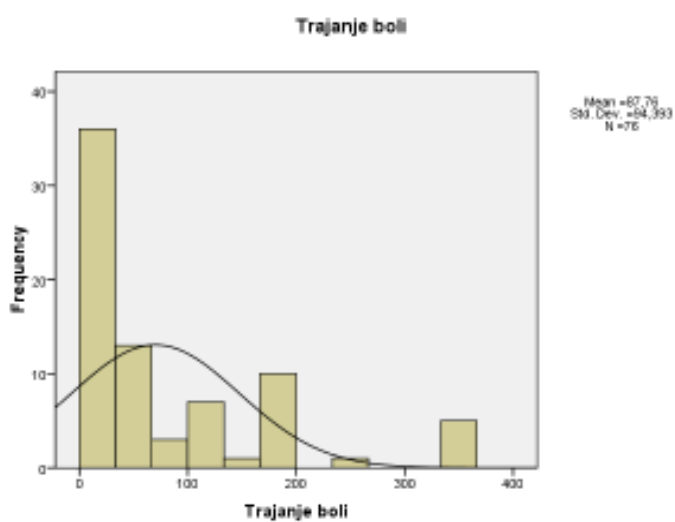


Intenzitet boli u djece oboljele od tumora SŽS-a iznosi medijan 6 ( min 4,max 8), 25 percentila 5 i 75 percentila 8.(Slika 5.32)

Trajanje boli iznosi medijan 42,5 dana (min 7, max 365), 25 percentila 30 dana, 75 percentila 120 dana. (Slika 5.33.)



Slika 5.32. Intenzitet boli djece oboljele od tumora SŽS-a



Slika 5.33. Trajanje boli djece oboljele od tumora SŽS-a

## 5.4. Usporedbe vrste tumora s intenzitetom, trajanjem i tipom boli

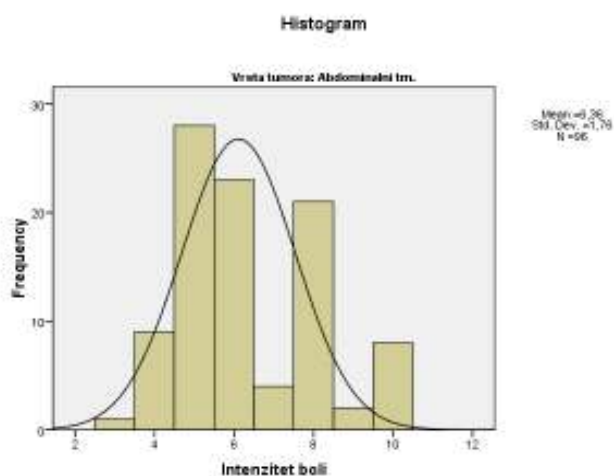
### 5.4.1. Opis intenziteta boli prema vrsti tumora

Intenzitet boli u djece oboljele od abdominalnih tumora pri postavljanju dijagnoze iznosi medijan 6,0 ( min 3, max 10), 25 percentila 5,0 i 75 percentila 8,0. ( Slika 5.34.)

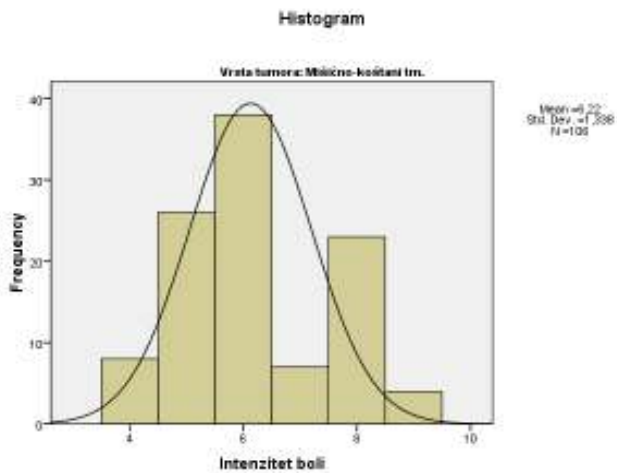
Intenzitet boli djece oboljele od mišićno- koštanih tumora iznosi medijan 6,0 ( min 4,max 9) 25 percentila 5,0 i 75 percentila 8,0. ( Slika 5.35.)

Intenzitet boli djece oboljele od tumora SŽS-a iznosi medijan 6,0 ( min 4, max 8) 25 percentila 5,0 i 75 percentila 8,0. ( Slika 5.36)

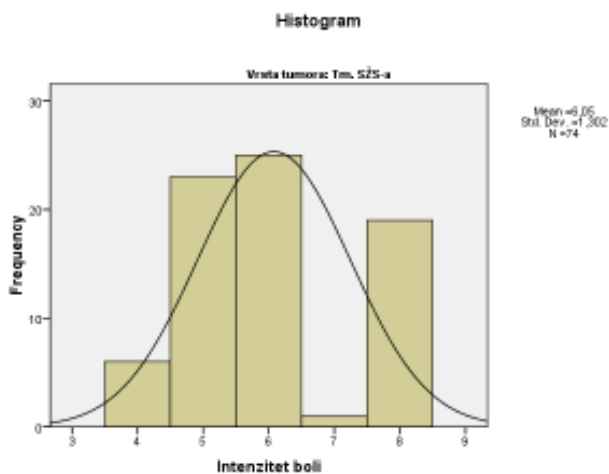
Usporedbom intenziteta boli u sve tri vrste tumora odjednom ( Kruskal-Wallis test ,  $p=0,65$ ) nije utvrđena statistički značajna razlika u intenzitetu boli u djece oboljele od različitih vrsta tumora pri postavljanju dijagnoze maligne bolesti.



Slika 5.34. Intenzitet boli u djece oboljele od abdominalnih tumora



Slika 5.35. Intenzitet boli djece oboljele od mišično-koštanih tumora



Slika 5.36. Intenzitet boli djece oboljele od tumora SŽS-a

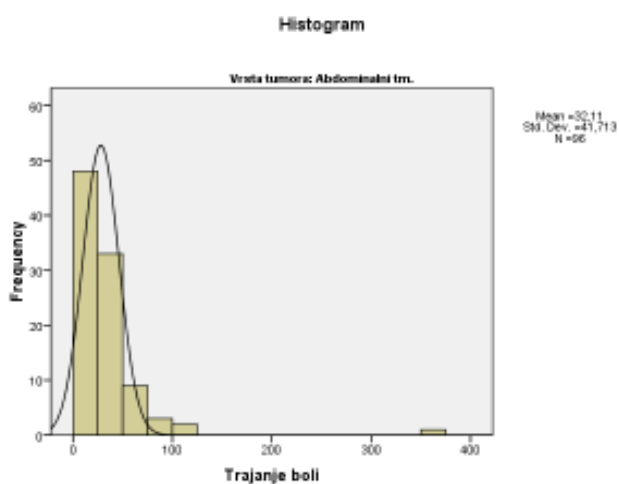
#### 5.4.2. Opis trajanja boli prema vrsti tumora

Trajanje boli u djece s abdominalnim tumorima do postavljanja dijagnoze iznosi prosječno 32,11 dana, medijan 25,5 dana ( min 2, max 365), 25 percentila 14 dana, 75 percentila 30 dana. ( Slika 5.37)

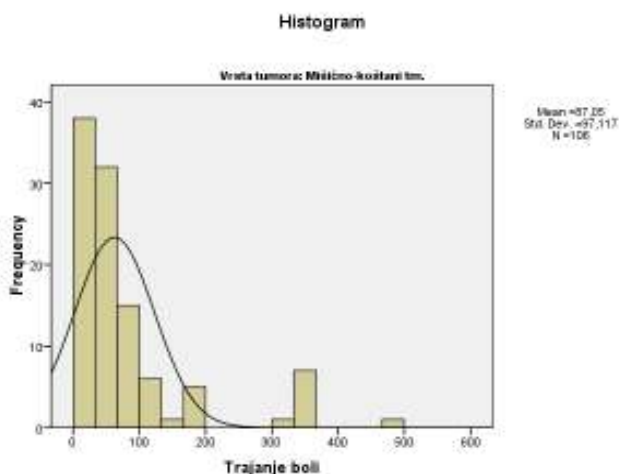
Trajanje boli do postavljanja dijagnoze mišično - koštanih tumora iznosi prosječno 87,05 dana, medijan 60 dana ( min 5 , max 500 ), 25 percentila 30 dana i 75 percentila 90 dana. ( Slika 5.38)

Trajanje boli djece do postavljanja dijagnoze tumora SŽS-a iznosi prosječno 87,76 dana, medijan 42,5 dana ( min 7, max 365), 25 percentila 30 dana, 75 percentila 120 dana. ( Slika 5.39)

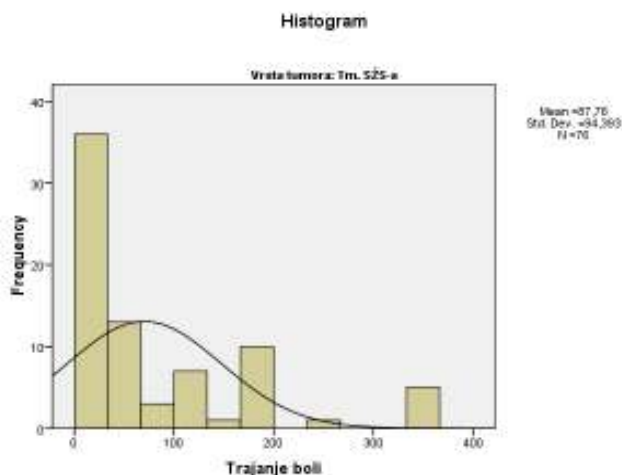
Usporedbom trajanja boli u sve tri vrste tumora utvrđena je statistički značajna razlika u trajanju boli prema vrsti tumora ( Kruskal- Wallis test  $P < 0,001$ ).



Slika 5.37. Trajanje boli u djece s abdominalnim tumorima



Slika 5.38. Trajanje boli djece s mišićno-koštanim tumorima



Slika 5.39. Trajanje boli djece sa tumorima SŽS-a

Usporedbom trajanja boli do postavljanja dijagnoze između skupina abdominalnih i mišićno-koštanih tumora nađeno je da abdominalni tumori imaju statistički značajno kraće trajanje boli od mišićno-koštanih tumora. (Mann Whitney test,  $P < 0,001$ )

Usporedbom trajanja boli između abdominalnih i tumora SŽS-a, abdominalni tumori u djece imaju značajno kraće trajanje boli do postavljanja dijagnoze od tumora SŽS-a. (Mann Whitney test,  $P < 0,001$ )

Usporedbom trajanja boli do postavljanja dijagnoze između skupine mišićno-koštanih tumora i tumora SŽS -a nije utvrđena statistički značajna razlika u trajanju boli između tumora SŽS-a i mišićno-koštanih tumora. (Mann Whitney test,  $P = 0,415$ )

**Zaključak : Abdominalni tumori imaju značajno kraće trajanje boli od mišićno-koštanih tumora i od tumora središnjeg živčanog sustava.**

#### 5.4.3. Opis tipa boli prema vrstama tumora

Od 95 djece sa abdominalnim tumorima somatsku bol je osjećalo 36 djece (37,9%), visceralnu bol 47 djece (49,5%), neuropatsku bol 1 dijete (1,1%), mješovitu somatsku i neuropatsku bol četvero djece ( 4,2%) te somatsku i visceralnu bol 7 djece (7,4%).

Od 106 djece s mišićno-koštanim tumorima somatsku bol je osjećalo 97 djece (91,5%), neuropatsku bol 5 djece (4,7%), te mješovitu somatsku i neuropatsku 4 djece (3,8%). Od 75 djece s tumorima SŽS-a somatsku bol osjećalo je 49 djece (65,3%), neuropatsku bol 14 djece (18,7%), mješovitu somatsku i neuropatsku bol 9 djece (12%) i somatsku i visceralnu bol troje djece (4%).

**Usporedbom tipova boli s vrstama tumora tipovi boli su se značajno razlikovali prema vrstama tumora (Fisher egzaktni test  $P < 0,001$ ).**

Tablica 5.20. Vrste tumora i tipovi boli

Tip tumora	Somatska bol	Visceralna bol	Neuropatska bol	Mješovita somatska i neuropatska	Mješovita somatska i visceralna	Ukupno
Abdominalni n (%)	36 (37,9)	47 (49,5)	1 (1,1)	4 (4,2)	7 (7,4)	<b>95 (100)</b>
Mišićno-koštani tumori n (%)	97 (91,5)	0 (0)	5 (4,7)	4 (3,8)	0 (0)	<b>106 (100)</b>
Tumori SŽS-a n (%)	49 (65,3)	0 (0)	14 (18,7)	9 (12)	3 (4)	<b>75 (100)</b>
Ukupno	<b>182 (65,9)</b>	<b>47 (17)</b>	<b>20 (7,2)</b>	<b>17 (8,2)</b>	<b>10 (3,6)</b>	<b>276 (100)</b>

## 5.5. Usporedba proširenosti tumora s intenzitetom, trajanjem i tipom boli

### 5.5.1. Opis intenziteta boli prema proširenosti tumora

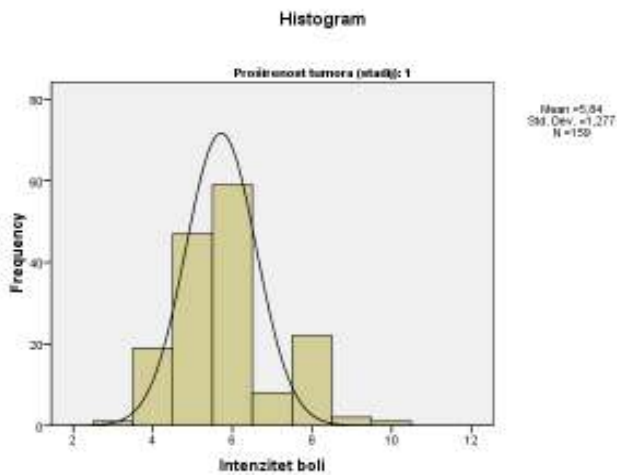
U 159 djece tumor je otkriven u prvom stadiju proširenosti, a intenzitet boli iznosio je prosječno 5,84, medijan 6,0 (min 3, max 10) 25 percentila 5, 75 percentila 6. (Slika 5.40)

U 65 djece tumor je otkriven u drugom stadiju proširenosti, intenzitet boli iznosio je prosječno 6,45, medijan 6,0 (min 4, max 10), 25 percentila 5, 75 percentila 8. (Slika 5.41)

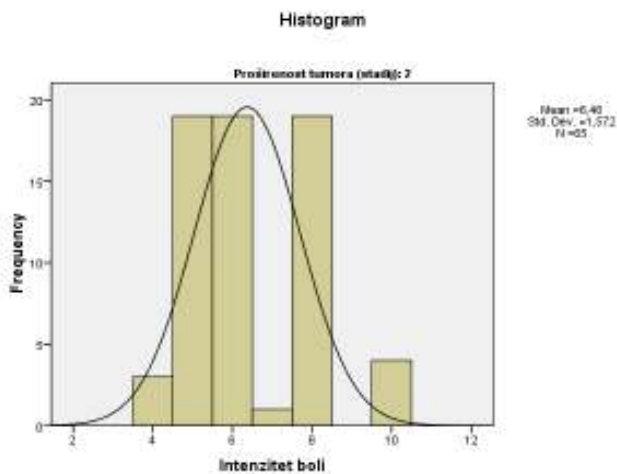


U 50 djece tumor je otkriven u trećem stadiju proširenosti, s intenzitetom boli srednje vrijednosti 7,2, medijan 8 ( min 5, max 10), 25 percentila 6, 75 percentila 8.(Slika 5.42.)

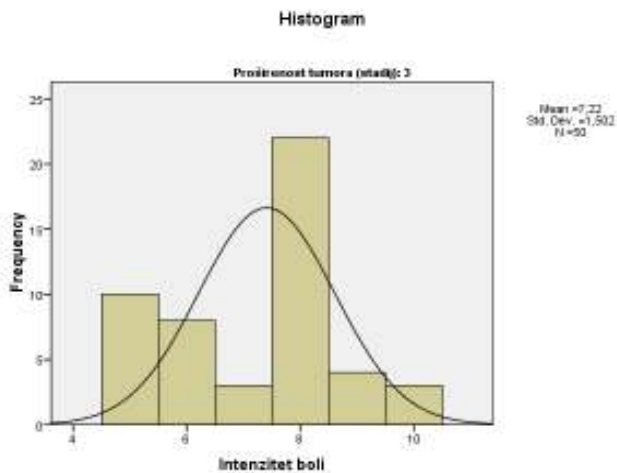
**Usporedbom intenziteta boli u sva tri stadija proširenosti tumora intenzitet boli statistički se značajno razlikuje prema stadiju proširenosti tumora ( Kruskal Wallis test  $P<0,001$ ).**



Slika 5.40. Intenzitet boli u prvom stadiju proširenosti tumora



Slika 5.41. Intenzitet boli u drugom stadiju proširenosti tumora



Slika 5.42. Intenzitet boli u trećem stadiju proširenosti tumora

**Usporedbom intenziteta boli u prvom i drugom stadiju proširenosti tumora** drugi stadij ima statistički značajno viši intenzitet boli od prvog stadija proširenosti tumora (Mann Whitney test,  $P=0,014$ ).

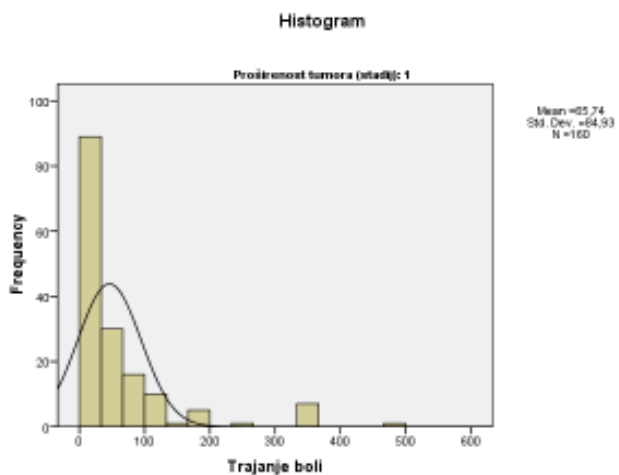
Usporedbom intenziteta boli u prvom i trećem stadiju proširenosti tumora treći stadij ima statistički značajno viši intenzitet boli od prvog stadija proširenosti tumora (Mann Whitney test,  $P<0,001$ ). Usporedbom intenziteta boli između drugog i trećeg stadija proširenosti tumora treći stadij ima statistički značajno viši intenzitet boli od drugog stadija (Mann Whitney test,  $P=0,009$ ).

### 5.5.2. Opis trajanja boli prema proširenosti tumora

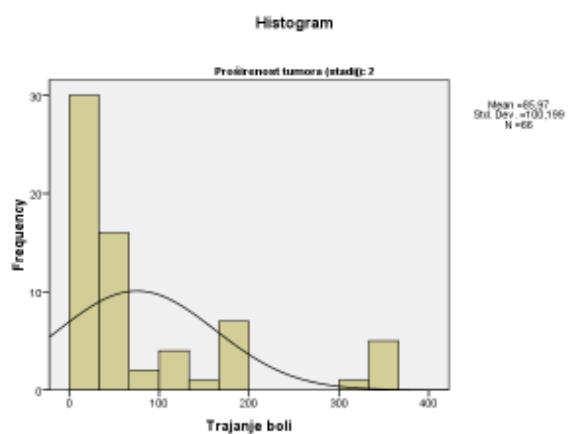
U 160 djece s tumorom u prvom stadiju proširenosti trajanje boli do postavljanja dijagnoze iznosilo je prosječno 65,7 dana, medijan 30 dana (min 2, max 500 dana), 25 percentila 21 dan, 75 percentila 90 dana. (Slika 5.43.)

U 66 djece s tumorom u drugom stadiju proširenosti, trajanje boli iznosilo je prosječno 85,97 dana, medijan 40 dana (min 2, max 365), 25 percentila 27,7 dana, a 75 percentila 120 dana. (Slika 5.44.)

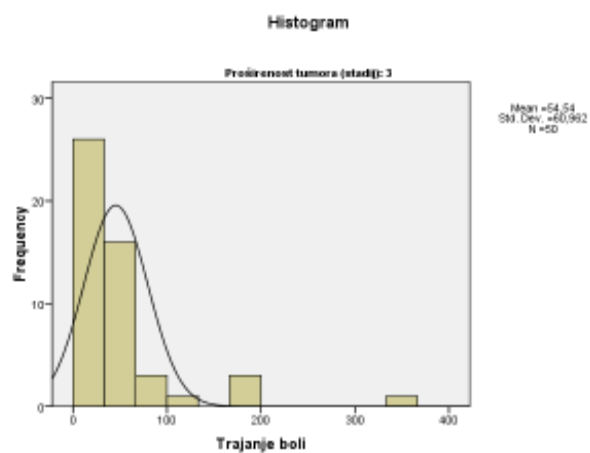
U trećem stadiju proširenosti tumora 50 djece osjećalo je bol prije postavljanja dijagnoze prosječno 54,5 dana, medijan 30 dana (min 5, max 365), 25 percentila 21 dan, 75 percentila 60 dana. (Slika 5.45.)



Slika 5.43. Trajanje boli u prvom stadiju proširenosti tumora



Slika 5.44. Trajanje boli drugom stadiju proširenosti tumora



Slika 5.45. Trajanje boli u trećem stadiju proširenosti tumora

Usporedbom trajanja boli prema sva tri stadija nije pronađena statistički značajna razlika u u trajanju boli prema stupnju proširenosti tumora (Kruskall Walis test,  $P=0,345$ ).

### 5.5.3. Usporedba proširenosti tumora i tipa boli

Tablica 5.21. Proširenost tumora i tipovi boli

Proširenost tumora	Somatska bol	Visceralna bol	Neuropatska bol	Mješovita somatska i neuropatska	Mješovita somatska i visceralna	Ukupno
<b>1 stadij n(%)</b>	117(74,1%)	29(18,4%)	6(3,8%)	2(1,3%)	4(2,5%)	<b>158</b>
<b>2stadij n(%)</b>	35(53%)	8(12,1%)	8(12,1%)	11(16,7%)	4(6,1%)	<b>66</b>
<b>3stadij n(%)</b>	28(56%)	10(20%)	6(12%)	4(8%)	2(4%)	<b>50</b>
Ukupno	<b>180</b>	<b>47</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>274</b>

Tipovi boli statistički se značajno razlikuju prema stupnju proširenosti tumora (Fisher egzaktni test  $P < 0,001$ ).

### 5.6. Razlike po spolu

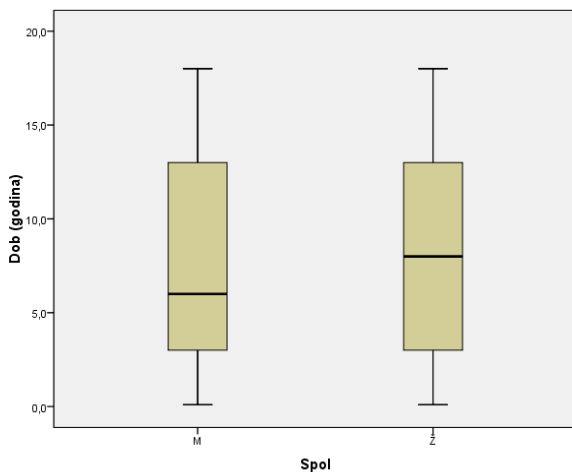
Od 386 djece sa solidnim malignim tumorima dječje dobi liječeno je 230 dječaka i 156 djevojčica. Nije utvrđena statistički značajna razlika u spolu prema razdobljima (1999.-2003. i 2004.-08) ( $\chi^2 = 0,537$ ;  $df=1$ ;  $P=0,464$ ),

Tablica 5.24. Razlike u spolu po razdobljima

SPOL	1999.- 2003.	2004.- 2008.	Ukupno
<b>M</b>	106	124	230
<b>Ž</b>	66	90	156
<b>Ukupno</b>	172	194	386

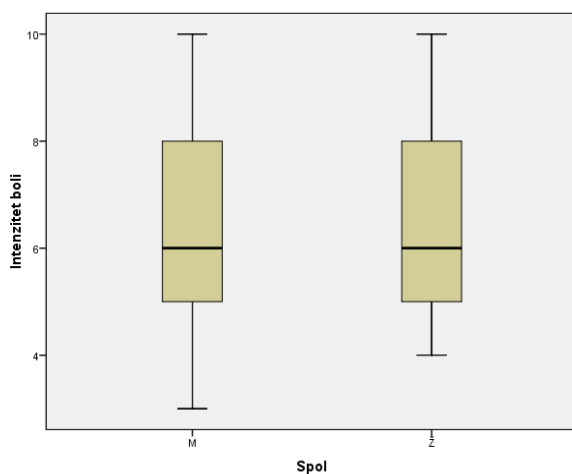
Usporedbom dobi prema spolu : u 230 dječaka medijan dobi je 6 godina ( min 0,1, max 18) te 25 percentila 3 godine, 75 percentila 13 godina. U 156 djevojčica medijan dobi je 8 godina ( min 0,1,max 18) 25 percentila 3 godine, 75 percentila 13 godina.

Utvrđena razlika u dobi prema spolu nije statistički značajna (Mann-Whitney test,  $P=0,155$ ). ( Slika 5.53.)



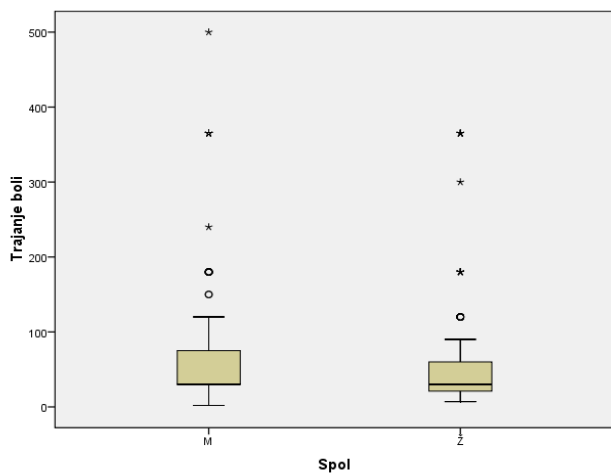
Slika 5.53. Usporedba dobi prema spolu

Razlike u intenzitetu boli prema spolu: u dječaka medijan intenziteta boli iznosi 6 (min 3,max 10), 25 percentila 5, 75 percentila 8. U djevojčica medijan intenziteta boli iznosi 6 ( min 4, max 10), 25 percentila 5, 75 percentila 8. Nije utvrđena statistički značajna razlika intenziteta boli prema spolu ( Mann -Whitney test,  $P=0.198$ ). (Slika 5.54)



Slika 5.54. Usporedba intenziteta boli prema spolu

Usporedbom trajanja boli do postavljanja dijagnoze prema spolu: u muškom spolu medijan trajanja boli iznosi 30 dana (min 2, max 500), 25 percentila 30 dana, 75 percentila 90 dana. U ženskom spolu medijan trajanja boli iznosi 30 dana (min 7, max 365), 25 percentila 21 dan, 75 percentila 60 dana. Nije utvrđena statistički značajna razlika u trajanju boli prema spolu. (Mann-Whitney test,  $P=0,451$ ) ( Slika 5.55.)



Slika 5.55. Trajanje boli prema spolu

Razlike prema spolu i vrstama tumora - nije utvrđena statistički značajna razlika u spolu prema vrstama tumora ( $\chi^2 = 0,383$ ;  $df=2$ ;  $P=0,826$ ) (Tablica 5.25).

Tablica 5.25. Razlike prema spolu i vrstama tumora

Spol	Abdominalni tumori	Mišićno-koštani tumori	Tumori SŽS-a	ukupno
M	85 (37%)	76 (33%)	69 (30%)	230
Ž	62 (39,7%)	51 (32,7%9	43(27,6%)	156
<b>Ukupno</b>	147	127	112	386

Razlike prema spolu i proširenosti tumora - nije utvrđena statistički značajna razlika u spolu prema proširenosti tumora ( $\chi^2 = 4,628$ ;  $df=2$ ;  $P=0,099$ ).(Tablica 5.26.)

Tablica 5.26. Razlike u proširenosti tumora prema spolu

Spol	I.stadij	II. stadij	III.stadij	ukupno
<b>M</b>	131 ( 57,2%)	61 (26,6%)	37 (16,2%)	229
<b>Ž</b>	103 (67.8%)	28 (18,4%)	21(13,8%)	152
<b>Ukupno</b>	234	89	58	

Razlike prema spolu i tipovima boli - nije nađena statistički značajna razlika u tipovima boli prema spolu ( $\chi^2 = 6,498$ ;  $df= 4$ ;  $P=0,165$ ). (Tablica 5.27).

Tablica 5.27. Razlike u tipovima boli prema spolu

Spol	Somatska bol	Visceralna bol	Neuropatska bol	Somatska i neuropatska	Somatska i visceralna	Ukupno
<b>M</b>	110 (66,7%)	23 (13,9%)	16 (9,7%)	9 (5,5%)	7 (4,2%)	165
<b>Ž</b>	72 (64,9%)	24 (21,6%)	4 (3,6%)	8 (7,2%)	3 (2,7%)	111
<b>Ukupno</b>	182	47	20	17	10	

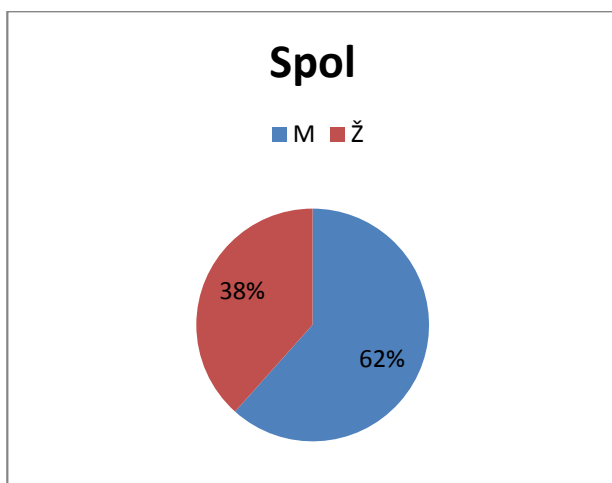
Zaključak : nije nađena statistički značajna razlika prema spolu u dobi djece, vrstama i proširenosti tumora, te tipu, intenzitetu i trajanju boli.

## 5.7. USPOREDBA DVA RAZDOBLJA po spolu i dobi djece, vrstama i proširenosti tumora, trajanju, intenzitetu i tipu boli

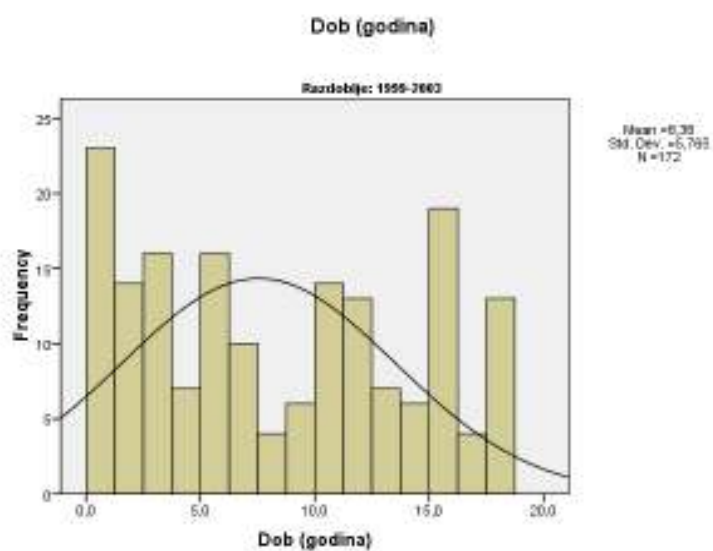
### 5.7.1. Prvo razdoblje 1999-2003. god

U prvom razdoblju liječeno je 172 djece, 106 dječaka (61,6%) i 66 djevojčica (38,4%). (Slika 5.56). Dob bolesnika iznosi medijan 7,5 godina (min 0,1, max 18), 25 percentila 3 godine, 75 percentila 13 godina. (Slika 5.57)

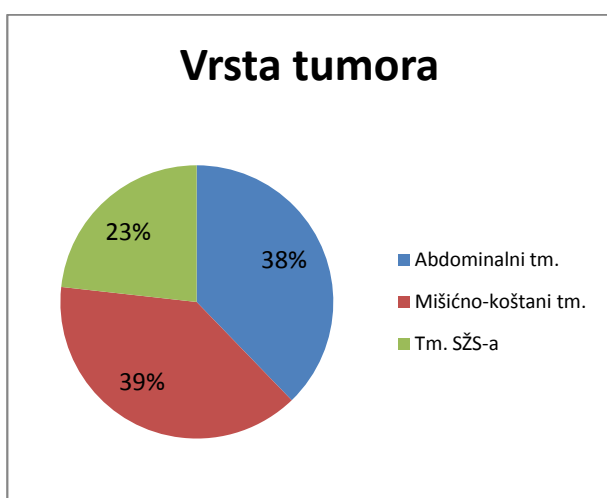
Prema vrstama tumora u prvom razdoblju liječeno je 65 djece s tumorima abdomena (37,8%), 67 s mišićno-koštanim tumorima (39%) te 40 djece s tumorima SŽS-a (23,3%).( Slika 5.58) Prema proširenosti tumora u prvom stadiju otkriveno je 89 tumora ( 52,7%), u drugom stadiju 43 tumora ( 25,4%) i u trećem stadiju 37 ( 21,9%).( Slika 5.59)



Slika 5.56. Razlike po spolu, 1. razdoblje

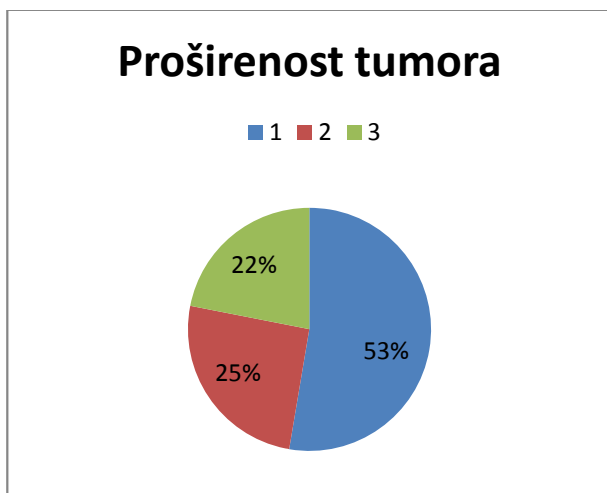


Slika 5.57. Dob djece u 1. razdoblju



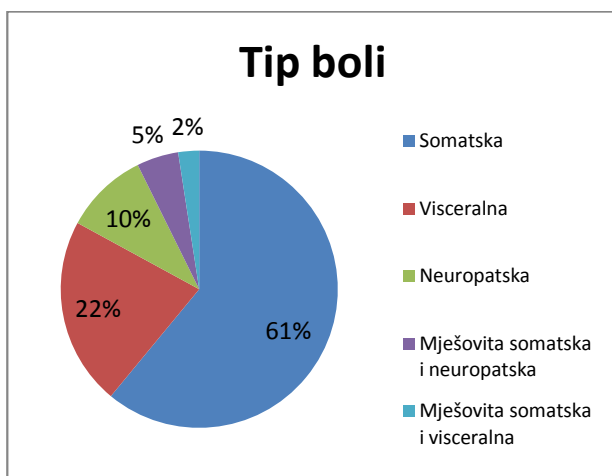
Slika 5.58. Vrste tumora u 1. razdoblju





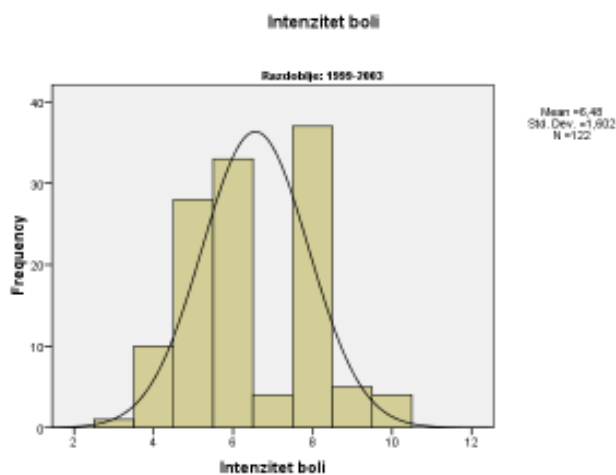
Slika 5.59. Proširenost tumora u 1. razdoblju

Po tipovima boli u prvom razdoblju 75 (61%) djece osjećalo je somatsku bol, 27 (22%) visceralnu bol, 12 (9,8%) neuropatsku bol, somatsko-neuropatsku bol 6 (4,9%) i somatsko-visceralnu bol troje djece ( 2,4%). (Slika 5.60)

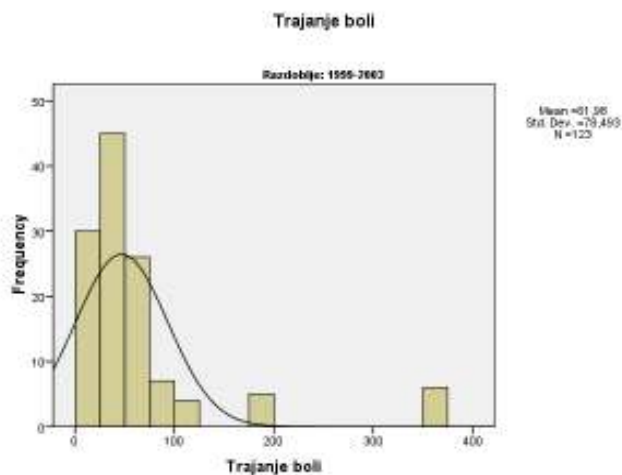


Slika 5.60. Tipovi boli u 1. razdoblju

Intenzitet boli u prvom razdoblju iznosi medijan 6 (min 3, max 10), 25 percentila 5, 75 percentila 8. (Slika 5.61). Trajanje boli iznosi medijan 30 dana (min 2, max 365), 25 percentila 30 i 75 percentila 60 dana. (Slika 5.62)



Slika 5.61. Intenzitet boli u 1. razdoblju



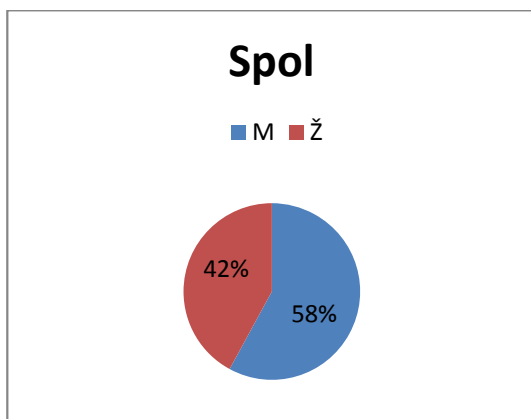
Slika 5.62. Trajanje boli u 1. razdoblju

### 5.7.2. Drugo razdoblje 2004-08.godine

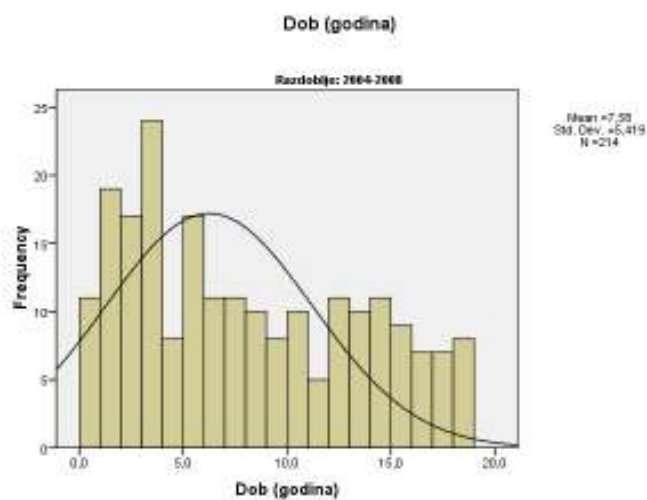
U drugom razdoblju liječeno je 214 djece, 124 dječaka (57,9%), 90 djevojčica (42,1%). (Slika 5.63). Dob bolesnika iznosila je medijan 6,5 godina (min 0,1, max 18), 25 percentila 3 godine, 75 percentila 12 godina. (Slika 5.64)

Prema vrstama tumora u drugom razdoblju je liječeno 82 djece s abdominalnim tumorima (38,3%), 60 djece s mišićno-koštanim tumorima (28%), te 72 djece s tumorima SŽS-a (33,6%). (Slika 5.65.)

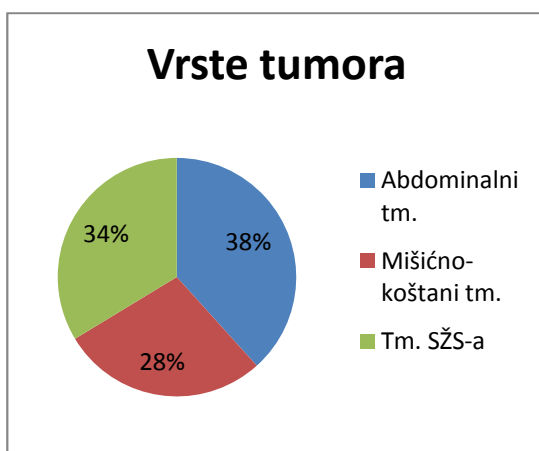
Prema proširenosti tumora u prvom stadiju bolesti liječeno je 145 djece (68,4%), u drugom stadiju 46 djece (21,7%), u trećem stadiju 21 dijete (9,9%).( Slika 5.66)



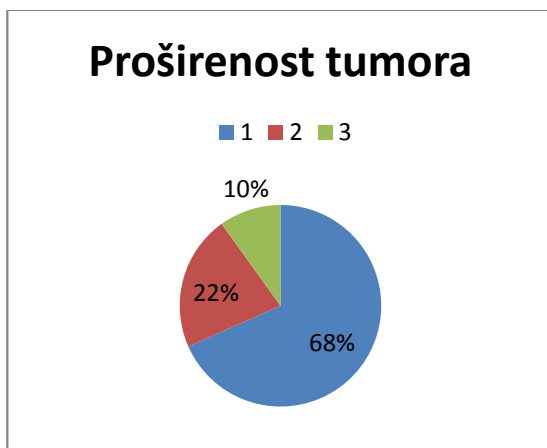
Slika 5.63. Razlike po spolu u 2.razdoblju



Slika 5.64. Dob djece u 2.razdoblju



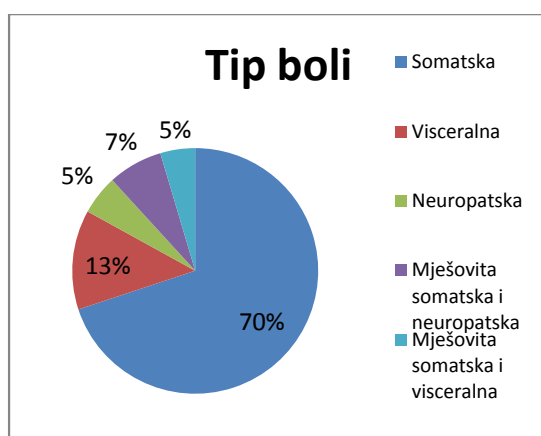
Slika 5.65. Vrste tumora u 2.razdoblju



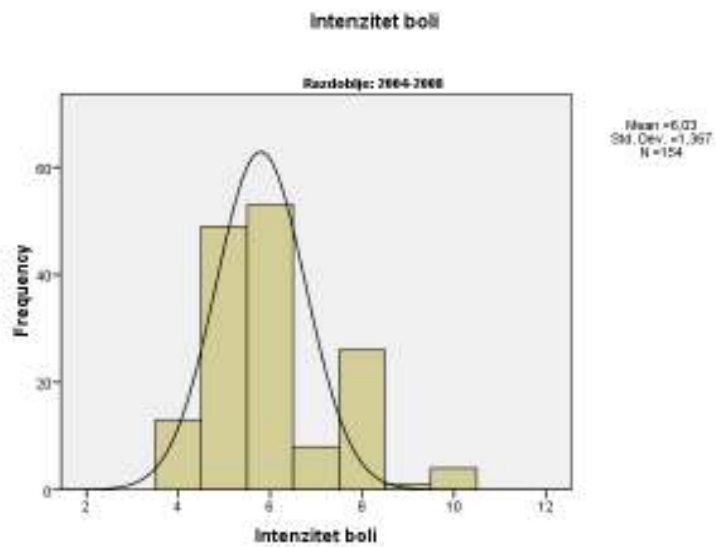
Slika 5.66. Proširenost tumora u 2. razdoblju

Prema tipu boli u drugom razdoblju somatsku bol je osjećalo 107 djece (69,9%), visceralnu 20 djece (13,1%), neuropatsku bol 8 djece (5,2%), mješovitu somatsko-neuropatsku bol 11 djece (7,2%) i somatsko-visceralnu bol 7 djece (4,6%). (Slika 5.67)

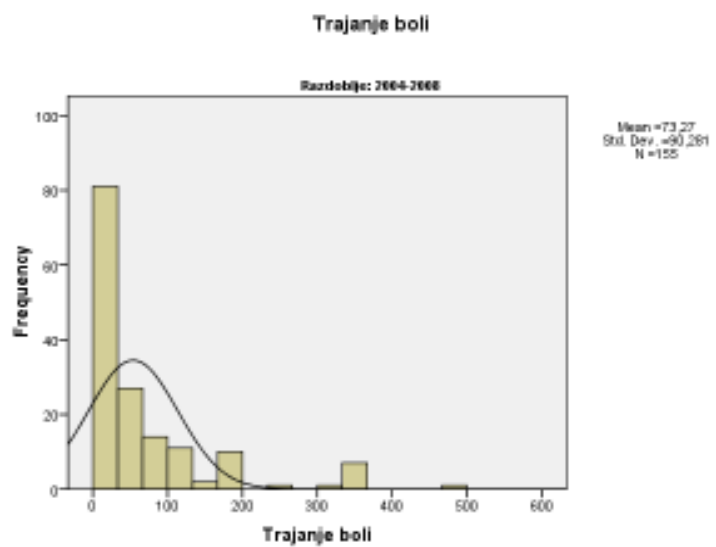
Intenzitet boli iznosi u drugom razdoblju medijan 6 (min 4 max 10), 25 percentila 5, 75 percentila 7. (Slika 5.68). Trajanje boli iznosi medijan 30 dana (min 2, max 500), 25 percentila 21 dan, 75 percentila 90 dana. (Slika 5.69)



Slika 5.67. Tip boli u 2. razdoblju



Slika 5.68. Intenzitet boli u 2.razdoblju



Slika 5.69. Trajanje boli u 2.razdoblju

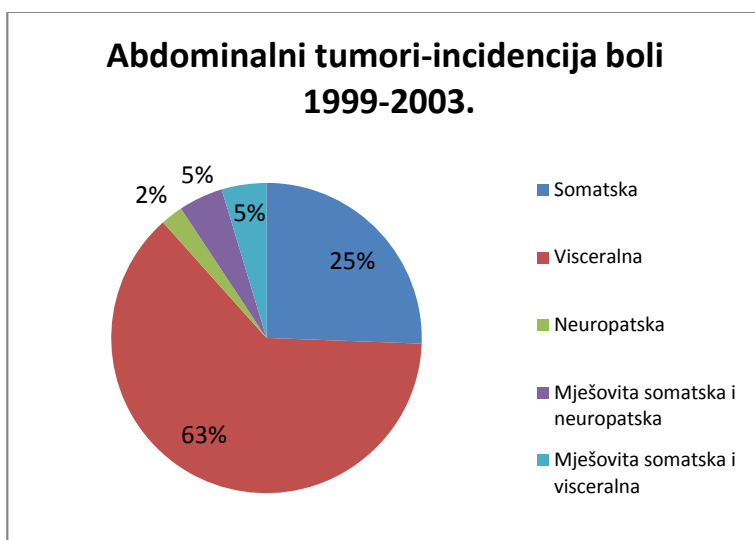
### 5.7.3. Incidencija boli po razdobljima i po vrstama tumora

#### 5.7.3.1. Prvo razdoblje od 1999.-2003. godine

U prvom razdoblju 43 djece bolovalo je od tumora abdomena, 59 djece od mišićno-koštanih tumora te 21 dijete od tumora središnjeg živčanog sustava.

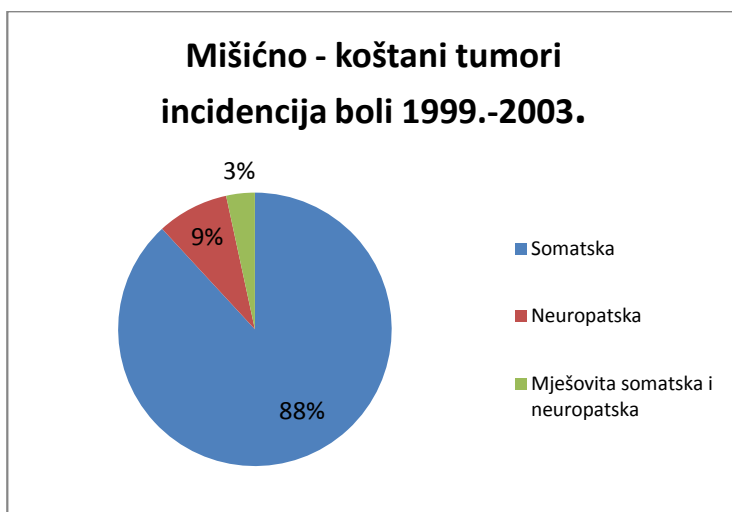
Incidencija boli prema vrstama tumora:

Od djece s **abdominalnim** tumorima somatsku bol osjećalo je 11 djece (25,6%), visceralnu 27 djece (62,8%), neuropatsku bol 1 dijete (2,3%), mješovitu somatsku i visceralnu 2 bolesnika (4,7%) kao i mješovitu somatsku i neuropatsku bol 2 bolesnika (4,7%). (Slika 5.70).



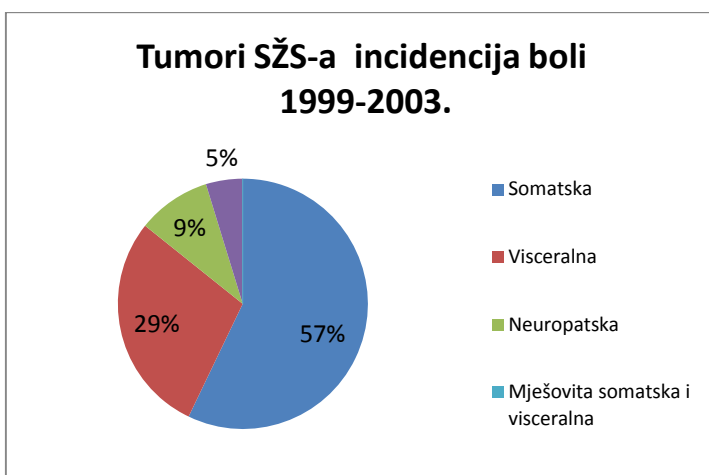
Slika 5.70. Incidencija boli u djece s abdominalnim tumorima u prvom razdoblju ( 1999.-2003.)

Od **mišićno-koštanih** tumora u prvom razdoblju je bolovalo 59 djece. Somatsku bol osjećalo je 52 djece (88,1%), neuropatsku bol petoro ( 8,5%) i mješovitu somatsko-neuropatsku bol dvoje djece (3,4%). (Slika 5.71.)



Slika 5.71. Incidencija boli djece s mišićno-koštanim tumorima u prvom razdoblju ( 1999.-2003.)

Od tumora SŽS-a u prvom razdoblju liječeno je 21 dijete, somatsku bol osjećalo je 12 djece (57,1%), neuropatsku bol 6 djece (28,6%), mješovitu somatsku i neuropatsku dvoje djece (9,5%) te mješovitu somatsko- visceralnu bol jedno dijete (4,8%). (Slika 5.72.)

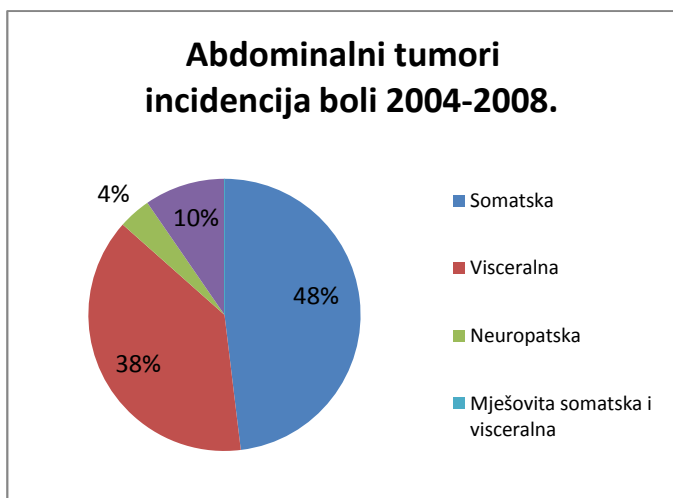


Slika 5.72. Incidencija boli djece s tumorima SŽS-a u prvom razdoblju ( 1999.-2003.)

### 5.7.3.2. Drugo razdoblje 2004.-2008. godina

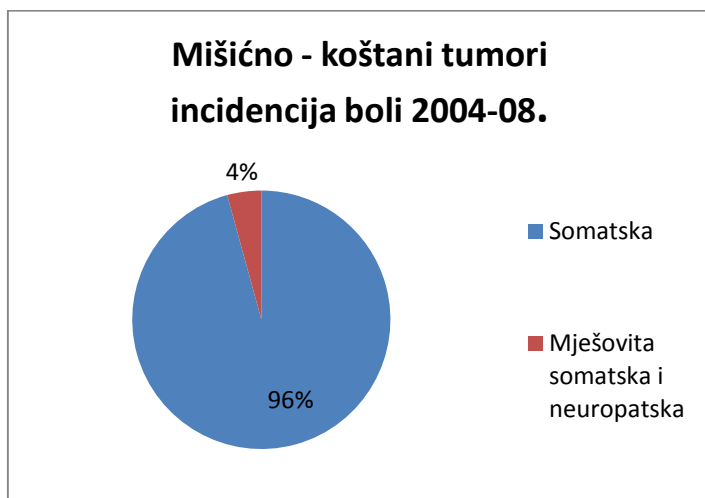
U drugom razdoblju 52 djece bolovalo je od abdominalnih tumora, 47 djece od tumora mišićno-koštanog sustava, te 54 djece od tumora SŽS-a.

Od djece oboljele od abdominalnih tumora somatsku bol je osjećalo 25 bolesnika (48,1%), visceralnu 20 bolesnika (38,5%), mješovitu somatsku i neuropatsku 2 bolesnika (3,8%) i mješovitu somatsku i visceralnu bol 5 bolesnika (9,6%).(Slika 5.73)



Slika 5.73. Incidencija boli djece s abdominalnim tumorima u drugom razdoblju

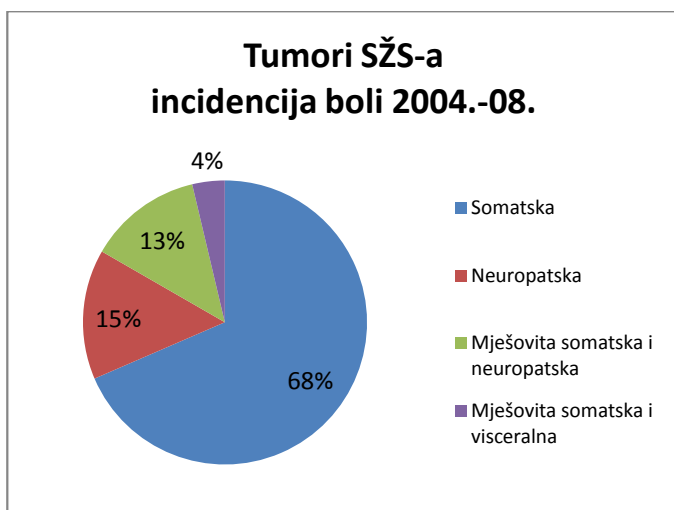
Od mišićno-koštanih tumora u drugom razdoblju bolovalo je 47 djece, somatsku bol osjećalo je 45 djece (95,7%), a mješovitu somatsko-neuropatsku dvoje djece (4,3%).(Slika 5.74.)



Slika 5.74. Incidencija boli djece s mišićno-koštanim tumorima u drugom razdoblju

Tumore SŽS-a imalo je 54 djece, somatsku bol je osjećalo 37 djece (68,5%), neuropatsku 8 (14,8%), mješovitu somatsku i neuropatsku bol 7 djece (13,0%) i mješovitu somatsku i visceralnu bol dvoje djece (3,7%). (Slika 5.75.)





Slika 5.75. Incidencija boli djece s tumorima SŽS-a u drugom razdoblju

#### 5.7.4. Usporedba incidencije boli s pripadajućim intervalima pouzdanosti u dva razdoblja

5.7.4.1. U prvom razdoblju 1999.-2003. ukupna incidencija boli za sve tumore iznosi 71,5% (95%-tni CI: 64,1-78,1).

Po tipovima boli incidencija somatske boli iznosi 43,6 % (95%-tni CI: 36,7-51,4), incidencija visceralne boli 15,7% (95%-tni CI: 10,6-22), incidencija neuropatske boli 7% (95%-tni CI: 3,7-11,9), incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 3,5% (95%-tni CI: 1,3-7,4) i mješovite somatske i visceralne boli 1,7% (95%-tni CI: 0,4-5). (Tablica 5.28.)

Tablica 5.28. Incidencija boli svih tumora u prvom razdoblju 1999.-2003. (95% -tni interval pouzdanosti)

Svi tumori	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	75/172 (43,6)	36,7-51,4
Visceralna bol	27/172 (15,7)	10,6-22
Neuropatska bol	12/172 (7)	3,7-11,9
Mješovita somatska i neuropatska bol	6/172 (3,5)	1,3-7,4
Mješovita somatska i visceralna bol	3/172 (1,7)	0,4-5
<b>Ukupno</b>	<b>123/172 (71,5)</b>	<b>64,1-78,1</b>

Incidencija boli po vrstama tumora u prvom razdoblju iznosi za abdominalne tumore **66,2%**, za mišićno-koštane **88,1%** i za tumore SŽS-a **52,5%** ( 95% -tni interval poздanosti).

U skupini abdominalnih tumora ukupna incidencija boli iznosi 66,2% ( 95%-tni CI: 53,4-77,4), incidencija somatske boli iznosi 16,9% (95%-tni CI: 8,8-28,3), incidencija visceralne boli 41,5 (95%-tni CI: 29,4-54,4), incidencija neuropatske boli 1,5% ( 95%-tni CI: 0,1-8,3), incidencija mješovite somatsko-neuropatske boli 3,1% ( 95%-tni CI: 0,1-10,7) isto kao i mješovite somatsko -visceralne boli 3,1% ( 95%-tni CI: 0,1-10,7).( Tablica 5.29.)

Tablica 5.29. Incidencija boli djece oboljele od abdominalnih tumora u 1. razdoblju

<b>Abdominalni tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	11/65 (16,9)	8,8-28,3
Visceralna bol	27/65 (41,5)	29,4-54,4
Neuropatska bol	1/65 (1,5)	0,1-8,3
Mješovita somatska i neuropatska bol	2/65 (3,1)	0,1-10,7
Mješovita somatska i visceralna bol	2/65 (3,1)	0,1-10,7
<b>Ukupno</b>	<b>43/65 (66,2)</b>	<b>53,4-77,4</b>

Incidencija boli u djece oboljele od mišićno-koštanih tumora u prvom razdoblju iznosi 88,1% ( 95%-tni CI: 56,9-77,4), od toga incidencija somatske boli 77,6% ( 95%-tni CI: 48,7-70,1), incidencija neuropatske boli 7,5% ( 95%-tni CI: 1,9-12,9), incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 3% ( 95%-tni CI: 0,3-8,1). (Tablica 5.30.)

Tablica 5.30. Incidencija boli djece oboljele od mišićno-koštanih tumora u 1.razdoblju

<b>Mišićno-koštani tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	52/67 (77,6)	48,7-70,1
Visceralna bol	0	/
Neuropatska bol	5/67 (7,5)	1,9-12,9
Mješovita somatska i neuropatska	2/67 (3)	0,3-8,1
Mješovita somatska i visceralna bol	0	/
<b>Ukupno</b>	<b>59/67 (88,1)</b>	<b>56,9-77,4</b>

Incidencija boli u djece oboljele od tumora SŽS-a u prvom razdoblju iznosi **52,5%** ( 95%-tni CI:36,1-68,5), incidencija somatske boli iznosi 30% (95%-tni CI: 16,6-46,5), incidencija neuropatske boli 15% ( 95%-tni CI: 5,7-29,8), incidencija mješovite somatske i neuropatske 5% (95%-tni CI: 0,6-16,9), te incidencija somatsko-visceralne boli 2,5% (95%-tni CI 0,1-13,2). ( Tablica 5.31.)

Tablica 5.31. Incidencija boli djece oboljele od tumora SŽS-a u 1.razdoblju

<b>Tumori SŽS-a</b>	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	12/40 (30)	16,6-46,5
Visceralna bol	0	/
Neuropatska bol	6/40 (15)	5,7-29,8
Mješovita somatska i neuropatska	2/40 (5)	0.6-16.9
Mješovita somatska i visceralna bol	1/40 (2.5)	0.1-13.2
<b>Ukupno</b>	<b>21/40 (52.5)</b>	<b>36.1-68.5</b>

5.7.4.2. Incidencija boli u drugom razdoblju od 2004.-08. godine za sve vrste tumora iznosi **71,5%** (95%-tni CI: 64,9-77,4), od toga incidencija somatske boli iznosi 50% (95%-tni CI: 43,1-56,9), incidencija visceralne boli 9,3% (95%-tni CI: 5,8-14,1), incidencija neuropatske boli 3,7% (95%-tni CI: 1,6-7,2), incidencija mješovite somatske i neuropatske 5,1% (95%-tni CI 2,6-9), te incidencija mješovite somatsko-visceralne boli 3,3% (95%-tni CI: 1,3-6,6).(Tablica 5.32.)

Tablica 5.32. Incidencija boli za sve tumore u razdoblju 2004.-2008.( 95%-tni interval pouzdanosti)

<b>Svi tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	107/214 ( <b>50</b> )	43,1-56,9
Visceralna bol	20/214 ( <b>9,3</b> )	5,8-14,1
Neuropatska bol	8/214 ( <b>3,7</b> )	1,6-7,2
Mješovita somatska i neuropatska	11/214 ( <b>5,1</b> )	2,6-9
Mješovita somatska i visceralna bol	7/214 ( <b>3,3</b> )	1,3-6,6
<b>Ukupno</b>	<b>153/214 (71,5)</b>	<b>64,9-77,4</b>

Incidencija boli po vrstama tumora u drugom razdoblju iznosila je za abdominalne tumore **63,4%**, za mišićno-koštane tumore **78,3%** i tumore **SŽS-a 75%**.(95%-tni interval pouzdanosti )

Incidencija boli u djece oboljele od abdominalnih tumora u drugom razdoblju iznosi 63,4% (95%-tni CI: 52-73,8), od toga incidencija somatske boli iznosi 30,5% (95%-tni CI: 20,8-41,6), incidencija visceralne boli 24,4% (95%-tni CI: 15,6-35,1), incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 2,4% (95%-tni CI: 0,3-8,5), te mješovite somatske i visceralne boli 6,1% (95%-tni CI: 2-13,7). (Tablica 5.33.)

Tablica 5.33. Incidencija boli djece oboljele od abdominalnih tumora u drugom razdoblju

<b>Abdominalni tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95%CI
Somatska bol	25/82 (30,5)	20,8-41,6
Visceralna bol	20/82 (24,4)	15,6-35,1
Neuropatska bol	0	/
Mješovita somatska i neuropatska	2/82 (2,4)	0,3-8,5
Mješovita somatska i visceralna bol	5/82 (6,1)	2-13,7
<b>Ukupno</b>	<b>52/82 (63,4)</b>	<b>52-73,8</b>

Incidencija boli u djece oboljele od mišićno-koštanih tumora iznosi u drugom razdoblju 78,3% (95%-tni CI: 65,8-87,9), od toga incidencija somatske boli 75% (95%-tni CI: 62,1-85,3), a incidencija somatske i neuropatske boli 3,3% (95%-tni CI: 0,4-11,5). (Tablica 5.34.)

Tablica 5.34. Incidencija boli djece oboljele od mišićno-koštanih tumora u drugom razdoblju

<b>Mišićno-koštani tumori</b>	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	45/60 (75)	62,1-85,3
Visceralna bol	0	/
Neuropatska bol	0	/
Mješovita somatska i neuropatska	2/60 (3,3)	0,4-11,5
Mješovita somatska i visceralna bol	0	/
<b>Ukupno</b>	<b>47/60 (78,3)</b>	<b>65,8-87,9</b>

Incidencija boli u djece oboljele od tumora SŽS-a u drugom razdoblju iznosila je 75% ( 95%-tni CI: 63,4-84,5), incidencija somatske boli iznosi 51,4% (95%-tni CI: 39,3-63,3), incidencija neuropatske boli 11,1% ( 95%-tni CI: 4,9-20,7), incidencija mješovite somatske i neuropatske 9,7% ( 95%-tni CI: 4-19), te incidencija mješovite somatske i visceralne boli 2,8% ( 95%-tni CI: 0,3-9,7). (Tablica 5.35.)

Tablica 5.35. Incidencija boli djece oboljele od tumora SŽS-a u drugom razdoblju

<b>Tumori SŽS-a</b>	Incidencija n/N (%)	95% CI
Somatska bol	37/72 (51,4)	39,3-63,3
Visceralna bol	0	/
Neuropatska bol	8/72 (11,1)	4,9-20,7
Mješovita somatska i neuropatska	7/72 (9,7)	4-19
Mješovita somatska i visceralna bol	2/72 (2,8)	0,3-9,7
<b>Ukupno</b>	<b>54/72 (75)</b>	<b>63,4-84,5</b>

### Usporedba dva razdoblja

U prvom razdoblju incidencija boli iznosila je 71,5%, po tipovima boli incidencija somatske boli iznosi 43,6 %, visceralne boli 15,7%, neuropatske 7%, incidencija mješovite somatske i neuropatske 3,5% i mješovite somatske i visceralne boli 1,7%. U drugom razdoblju ukupna incidencija boli iznosi 71,5% , od toga incidencija somatske boli iznosi 50%, visceralne 9,3%, neuropatske 3,7%, mješovite somatske i neuropatske 5,1%, te mješovite somatsko-visceralne boli 3,3%.

Incidencija boli u prvom razdoblju inosila je po vrstama tumora za abdominalne tumore 66,2%, za mišićno-koštane 88,1%, te za tumore SŽS-a 52,5%. U drugom razdoblju incidencija boli po vrstama tumora iznosila je za abdominalna tumore 63,4%, za mišićno -koštane tumore 78,3% i za tumore SŽS-a 75%.

Utvrđene razlike u incidencijama boli u dva razdoblja nisu bile statistički značajne (  $\chi^2 = 7,36$ ;  $df = 4$ ;  $P = 0,118$  )

#### 5.7.4. Rezultati usporedbe dva razdoblja

Usporedbom djece prema spolu u dva razdoblja nije nađena statistički značajna razlika ( $\chi^2 = 0,537$ ;  $df = 1$ ;  $P = 0,464$ ). (Tablica 5.36.)

Razdoblje	M (n,%)		Ž (n,%)	
1999.-2003.	106	61,6%	66	38,4%
2004.-2008.	124	57,9%	90	42,1%
ukupno	230		156	

Usporedbom dobi djece u dva razdoblja nije nađena statistički značajna razlika (Mann Whitney test,  $P = 0,206$ )

Usporedbom vrsta tumora u dva razdoblja nađeno je da u drugom razdoblju ima statistički značajno manje mišićno-koštanih tumora, a više abdominalnih tumora i tumora SŽS-a

( $\chi^2 = 7,008$ ;  $df = 2$ ;  $P = 0,03$ ). (Tablica 5.37.)

Tablica 5.37. Usporedba vrsta tumora u dva razdoblja

Razdoblje	Abdominalni tumori		Mišićno-koštani tumori		Tumori SŽS-a		Ukupno
1999.-2003.	65	37,8%	67	39%	40	23,3%	172
2004.-2008.	82	38,3%	60	28%	72	33,6%	214
ukupno	147		127		112		386

Usporedba prema proširenosti tumora u dva razdoblja pokazuje da su u drugom razdoblju tumori manje prošireni, odnosno značajno više tumora je u prvom stadiju proširenosti, manje u drugom stadiju i najmanje u trećem stadiju proširenosti ( $\chi^2 = 13,232$ ;  $df = 2$ ;  $P = 0,001$ ). (Tablica 5.38)

Tablica 5.38. Usporedba proširenosti tumora u dva razdoblja

Razdoblje	1.stupanj		2.stupanj		3.stupanj	
	proširenosti		proširenosti		proširenosti	
1999.-2003.	89	52,7%	43	25,4%	37	21,4%
2004.-2008.	145	68,4%	46	21,7%	21	9,9%
ukupno	234		89		58	

Usporedbom tipova boli u dva razdoblja nije utvrđena statistički značajna razlika u tipovima boli ( $\chi^2 = 7,366$ ;  $df=4$ ;  $P= 0,118$ ). (Tablica 5.39.)

Tablica 5.39 Usporedba tipova boli u dva razdoblja

Razdoblja	Somatska bol		Visceralna bol		Neuropatska bol		Somatsko-neuropatska		Somatsko visceralna	
	1999.-2003.	75	61%	27	22%	12	9,8%	6	4,9%	3
2004.-2008.	107	69,9%	20	13,1%	8	5,2%	11	7,2%	7	4,6%
ukupno	182	65,9%	47	17%	20	7,2%	17	6,2%	10	3,6%

Usporedbom trajanja boli u dva razdoblja nije utvrđena statistički značajna razlika (Mann Whitney,  $P= 0,688$ ).

Prema intenzitetu boli utvrđena je statistički značajna razlika, značajno je niži intenzitet boli u drugom razdoblju (Mann Whitney,  $P=0,018$ ).

**Zaključno, u drugom razdoblju utvrđena je statistički značajna razlika u intenzitetu boli i proširenosti tumora u usporedbi s prvim razdobljem.**

## 6.RASPRAVA

Malo je rezultata istraživanja incidencije i osobitosti boli oboljelih od malignih bolesti u odrasloj populaciji, a istraživanja incidencije i osobitosti boli u djece sa solidnim malignim tumorima još su oskudnija. (65-83)

Problemi istraživanja boli u dječjoj populaciji povezani su sa širokim rasponom dobi djece koja obuhvaća period od novorođenčeta do adolescenta, s različitim stupnjevima kognitivnog razvoja koji čine teškoće pri određivanju kvalitativnih i kvantitativnih osobitosti boli. Posebno su kompleksna istraživanja maligne boli zbog velikog broja patohistoloških dijagnoza malignih tumora djece, različitog stupnjevanja proširenosti tumora, te različitih patofizioloških mehanizama nastanka boli vezanih uz pojedine vrste tumora. (84,85)

U ovom retrospektivnom istraživanju analizirani su podaci o djeci liječenoj od solidnih malignih tumora tijekom deset godina ( 1999.-2008.) na uzorku od 386 djece. Istraženi su podaci o intenzitetu boli pri otkrivanju maligne bolesti, o osobitostima i tipovima boli te o trajanju simptoma boli do postavljanja dijagnoze. Određena je incidencija boli prema tipovima boli i prema vrstama tumora.

Uspoređene su kvalitativne i kvantitativne osobitosti boli s vrstama i proširenošću tumora, a zatim su dobiveni rezultati uspoređeni u dva razdoblja kao pokazatelj promjena u kvaliteti zdravstvene zaštite djece oboljele od solidnih malignih tumora.

Istražene su razlike u incidenciji boli, intenzitetu i trajanju boli prema vrstama i proširenosti solidnih malignih tumora u dječjoj dobi.

Incidencija malignih bolesti u djece iznosi 15 na 100 000 djece, dakle maligne bolesti u djece su rijetke i mnogi se liječnici tijekom svog rada neće susresti s potrebom postavljanja dijagnoze maligne bolesti u djeteta. Stoga su od važnosti postupnici (algoritmi) prepoznavanja maligne bolesti, u kojima bi svakako trebalo odrediti mjesto simptomu boli, posebice tipu, intenzitetu i trajanju boli povezanim uz pojedine vrste tumora.



Rana dijagnoza maligne bolesti temeljni je onkološki cilj jer omogućuje liječenje u ranijem stadiju bolesti, kad je prognoza povoljnija, odnosno moguća je terapija s manje nuspojava i kasnih posljedica.

Kako je za uspješnost liječenja i preživljenje bitna rana dijagnoza, dok tumor nije u uznapredovalom stadiju istražili smo osobitosti boli kao mogućeg ranog pokazatelj maligne bolesti. (86)

### **6.1. Incidencija boli**

U desetogodišnjem razdoblju od 1999. do 2008.godine u Klinici za dječje bolesti Zagreb liječeno je 386 djece sa solidnim malignim tumorima dječje dobi, 230 dječaka ( 59,6%) i 156 djevojčica ( 40,4%). Dob bolesnika iznosila je medijan 7 godina, raspon od 1 mjeseca starosti do 18 godina.

Prema vrstama tumora podijeljenim prema lokalizaciji u tri grupe - u tumore abdomena, tumore SŽS-a i mišićno- koštane tumore, liječeno je 147 djece ( 38,1%) s abdominalnim tumorima, 127 djece ( 32,9%) s mišićno-koštanim tumorima, te djece s tumorima središnjeg živčanog sustava 112 ( 29%).

U našem uzorku 234 bolesnika ( 60,6%) imalo je tumor otkriven u stadiju lokaliziranog, operabilnog tumora ( 1. stadij ), 89 bolesnika ( 23,4%) u stadiju infiltrirajućeg, inoperabilnog tumora ( 2. stadij ), a 58 bolesnika ( 15,2%) u stadiju tumora s diseminacijom (3. stadij). Naši rezultati pokazuju da je najviše tumora otkriveno u prvom, operabilnom stadiju (60,6%). Prema vrstama tumora u prvom stadiju otkriveno je 64,4% abdominalnih tumora, 68,3% mišićno -koštanih tumora, te 49,5 % tumora središnjeg živčanog sustava.

Intenzitet boli pri postavljanju dijagnoze maligne bolesti prema VAS i FLACC skalama s rasponom intenziteta od 0 do 10, iznosio je medijan 6 ( min 3, max 10), podjednako za sve tri skupine tumora.

Prema rezultatima ovog istraživanja trajanje boli do postavljanja dijagnoze iznosilo je medijan 30 dana, sa širokim rasponom od minimalno dva dana do 500 dana. Trajanje boli djece oboljele od abdominalnih tumora iznosi medijan 25,5 dana, od mišićno -koštanih tumora 60 dana, te od tumora SŽS-a 42,5 dana. Nađeno je najkraće trajanje simptoma boli do postavljanja dijagnoze za abdominalne tumore, a najduže za mišićno-koštane tumore.

Najviše je djece osjećalo somatsku bol - 182 djece ( 65,9%), zatim visceralnu bol 47 ( 17%), neuropatsku 20 ( 7,2%), mješovitu somatsku i neuropatsku bol 17 djece ( 6,2%) i mješovitu somatsku i visceralnu bol 10 djece (3,6%).

Slični su rezultati Niscola i suradnika u istraživanju tipova boli u 469 bolesnika s hematološkim malignim bolestima gdje je incidencija duboke somatske boli iznosila 56%, površinske somatske 15%, ukupna incidencija somatske boli 71%, incidencija visceralne boli 14%, te mješovite 8% i neuropatske boli 7%. (65)

Incidencija boli pri postavljanju dijagnoze iznosila je ukupno u djece oboljele od svih vrsta tumora 71,5%. Prema tipovima boli incidencija somatske boli iznosila je 47,2% , incidencija visceralne boli 12,2 % , incidencija neuropatske boli 5,2%, incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 4,4 % , te incidencija mješovite somatsko- visceralne boli 2,6 %.

O incidenciji maligne boli u odraslih u literaturi postoji malo podataka, a još manje o incidenciji boli u malignim bolestima djece. Vidljivo je da nedostaju podaci o incidenciji tipova boli, posebno povezanih uz različite skupine tumora.

Najnovija istraživanja Mc Guire i suradnika iz 2010. godine o incidenciji maligne boli odraslih pokazala su da multipla dimenzija maligne boli nije dovoljno naglašena, jer maligna bol može biti uzrokovana direktnim rastom tumora, dijagnostičko-terapijskim postupcima, nuspojavama terapije, te pojedinci mogu simultano imati više uzroka boli. Incidencija maligne boli nalazi se u širokom rasponu od 14% do 100%. Uspoređivanje rezultata je teško zbog velikih razlika u metodologiji istraživanja, u klasifikaciji boli, patofiziološkim mehanizmima nastanka, u bolnim sindromima, te promjenama u trajanju i intenzitetu boli. Mc Guire i suradnici smatraju da osim intenziteta boli treba pratiti i promjenu karakteristika boli u odnosu s proširenošću tumora, te zaključuju da su neophodna daljnja prospektivna i longitudinalna istraživanja incidencije boli posebice vulnerabilnih grupa, u koje spadaju djeca.(66)

Goudas i suradnici usporedili su 28 epidemioloških studija iz SAD-a i Europe u kojima je obuhvaćeno ukupno 62 365 odraslih ispitanika. Studije su različite po metodologiji, uspoređivane su grupe bolesnika s različitim tumorima i mehanizmima boli, tako su dobiveni rezultati incidencije i prevalencije boli u širokim rasponima, ali ne manje od 14%.

(67) Istraživanje Vuorinena i suradnika o boli kao ranom pokazatelju maligne bolesti obuhvatilo je 378 bolesnika kojima je dijagnosticiran tumor unazad 6 mjeseci, na upitnik je odgovorilo 240 bolesnika od kojih je 28% osjećalo bolove, 30 bolesnika od rasta tumora, 44 od terapije, a 12 nevezano za tumorsku bolest .(68)

### **Istraživanja incidencije maligne boli u djece**

Elliot i suradnici proveli su istraživanje u Mayo klinici i osam suradnih ustanova o prevalenciju boli u 160 djece u dobi od jedne do 19 godina, od kojih je 82,5% djece bilo ambulantno liječeno, a 17,5% hospitalizirano. Praćeni su dob i spol djece, vrsta tumora, terapija, prisustvo boli, te etiologija, intenzitet i liječenje boli. Intenzitet boli je određen verbalno opisnim kategoričkim skalama- bez boli, slaba bol, srednja, jaka, jako jaka bol, te FACES skalom i VAS-termometrom boli. Od 160 djece svega 28 imalo je bolove, od toga 21,1% povezano s tumorom, a 57,8% bolova od terapije. Autori smatraju da je niska prevalencija boli od 17,5% povezana s hospitalizacijom svega 28 bolesnika, jer je 39,3% hospitaliziranih i 12,9% nehospitaliziranih osjećalo bolove. Autori navode da je više boli povezano s agresivnom terapijom nego sa samim tumorom.(69)

Ljungman i suradnici su u deskriptivnoj studiji boli u djece tijekom liječenja maligne bolesti, zaključili da je od 66 ispitivane djece 49% osjećalo bolove u vrijeme postavljanja dijagnoze i to od tumorskog procesa, a kasnije proceduralnu bol i bol od terapije.(70) Zatim su Ljungman i suradnici u drugom istraživanju ispitali 55 djece mjesec dana poslije postavljanja dijagnoze te našli da je prije terapije 60% djece je osjećalo bol.(71)

Miser i suradnici istraživali su prevalenciju boli u djece oboljele od malignih bolesti. Ispitano je 139 bolesnika, 60 hospitaliziranih i 70 ambulantno liječenih u dobi od 0-25 god. U 356 posjeta prikupljani su podaci o vrsti tumora, statusu tumora, remisiji ili relapsu, te o etiologiji i intenzitetu boli. Intenzitet je određivan pomoću termometra boli s rasponom 0-100, a kod manje djece koja ne razumiju princip vizualno-analogne skale intenzitet boli bio je procijenjen prema ponašanju djeteta. Bol je procijenjena kao blaga (1-35 ), umjerena ( 36-50), srednje jaka bol (51 -75) i jaka bol (76-100). Bol je bila prisutna u 54% hospitaliziranih bolesnika, te u 26% ambulantnih.

Etiologija boli od tumora nađena je u 34,5% hospitalizirane, te u 18% ambulantno liječene djece. Bol od tumora nastala je zbog invazije kosti u 68% slučajeva, širenja u meka tkiva u 16%, te zbog kompresije kralježnične moždine u 5%. (72)

Miser i suradnici zatim su istraživali važnost boli kao prvog simptoma maligne bolesti. U pedijatrijskom ogranku NCI ( National Cancer Institute) istražili su incidenciju i prirodu boli 92 bolesnika tijekom 26 mjeseci. Podaci koji su prikupljeni bili su vrsta tumora, lokalizacija, trajanje, etiologija i lokalizacija boli. Intenzitet boli je određivan pomoću VAS od 100 mm. Srednja dob bolesnika iznosila je 16 god (od 6 mjeseci do 24 god), analizom vrsta tumora liječeno je 10 djece s NHL, 23 s ALL, 14 s osteosarkomom, 21 sa Ewing sarkomom, jedno s neuroblastomom, te 23 djece s rabdomiosarkomom. U 43 djece bolest je bila bez metastaza i u 26 s metastazama. Rezultati su pokazali da je 72 bolesnika od 92 (80%) osjećalo bol prisutnu medijan 74 dana ( raspon od 3-821 dan), u 31 bolesnika bol je bila prvi i jedini simptom, 26 je osjećalo još neke simptome, dakle nađeno je ukupno 57 djece s bolovima kao prvim simptomom ( 62%). Zanimljivo je da bolesnici s metastatskom bolesti nisu osjećali bol duže nego oni bez diseminacije bolesti, što govori za razlike u biološkim osobinama i invazivnosti tumora, koji su važni u razvoju bolesti i trajanju simptoma. Intenzitet boli određen VAS skalom bio je 26,4 u djece s ALL, 34 u djece sa Ewing sarkomom, 51,8 u djece s osteosarkomom, te 36,3 za djecu s rabdomiosarkomom. Trajanje boli nakon početka liječenja je 10 dana. Miser i suradnici zaključuju da trajna bol u djece može biti važan pokazatelj ozbiljne bolesti i zahtijeva pažljivu procjenu. (73)

Naši rezultati incidencije boli unekoliko se razlikuju od navedenih istraživanja. Incidencija boli pri postavljanju dijagnoze u djece oboljele od svih vrsta tumora iznosila je 71,5%. Istražili smo incidenciju prema tipovima boli : incidencija somatske boli iznosila je 47,2% , incidencija visceralne boli 12,2 % , incidencija neuropatske boli 5,2% , incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 4,4 % , te incidencija mješovite somatske i visceralne boli 2,6 %.

Zatim smo odredili incidenciju boli prema vrstama tumora te našli da incidencija boli djece oboljele od abdominalnih tumora iznosi 64,6%, od mišićno-koštanih tumora 83,5%, te od tumora SŽS-a 67%. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je najviša incidencija boli nađena u djece oboljele od mišićno-koštanih tumora.

U našem uzorku djece oboljele od **abdominalnih** tumora utvrđena je incidencija boli od 64,6%. Određivanjem incidencije prema tipovima boli nađena incidencija somatske boli od 24,5% , incidencija visceralne boli 32% , incidencija neuropatske boli 0,7%, incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 2,7% te incidencija mješovite somatske i visceralne boli 4,8%. U djece s abdominalnim tumorima najviša je incidencija visceralne boli.

Incidencija boli u skupini djece s **mišićno-koštanim** tumorima iznosi 83,5%. Incidencija prema tipovima boli iznosila je za somatsku bol 76,4% , incidencija neuropatske boli bila je 3,9%, te incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 3,1%. U djece s mišićno-koštanim tumorima najviša je incidencija somatske boli.

Naši rezultati istraživanja incidencije boli u djece s tumorima **SŽS-a** pokazali su da incidencija boli iznosi 67%. Prema tipovima boli incidencija somatske boli iznosi 43,8%, incidencija neuropatske boli 12,5%, incidencija somatsko-neuropatske boli 8%, te incidencija somatsko-visceralne boli 2,7%.

Uspoređujući naše rezultate s istraživanjima drugih autora nalazimo velike razlike u incidencijama maligne boli djece, tako Elliott navodi incidenciju boli od tumora od 21,1%, Ljungman u jednom istraživanju navodi incidenciju boli od 49%, u drugom od 60%, te kod Miser i suradnika u jednom istraživanju incidencija boli kod postavljanja dijagnoze iznosi 80%, a u drugom istraživanju 54% u hospitalizirane djece, a 26% u ambulantno liječene.

U našem istraživanju postoje podaci za incidenciju boli i prema tipovima boli i prema vrstama tumora. Prema incidencijama boli značajno se razlikuju sve tri grupe tumora. Incidencija boli u djece s abdominalnim tumorima značajno je niža od incidencije boli djece s mišićno-koštanim tumorima. Djeca s tumorima SŽS-a imaju značajno nižu incidenciju boli od djece s mišićno-koštanim tumorima, dok razlika između incidencije boli djece s abdominalnim tumorima i tumorima SŽS-a nije statistički značajna.

Naši rezultati pokazuju najvišu incidenciju boli djece s mišićno-koštanim tumorima ( 83,5%), najviše po tipu boli somatske boli (76,4%), a podjednake incidencije boli bile su u djece oboljele od abdominalnih ( 64,6%) i od tumora SŽS-a (67%). Djeca s abdominalnim tumorima osjećala su najviše visceralne boli (32%) te mješovitu somatsku i visceralnu bol ( 4,8%).

Djeca s tumorima SŽS-a imala su najvišu incidenciju somatske boli, u koju se ubrajaju glavobolje (43,8%). Neuropatsku bol osjećalo je najmanje djece s abdominalnim tumorima (0,7%), s mišićno-koštanim tumorima 3,9% te najviše s tumorima SŽS-a i to 12,5%, uz somatsko –neuropatsku bol koju je osjećalo još 8% djece. Obzirom na mehanizam nastanka neuropatske boli, infiltraciju i kompresiju perifernih živaca, pleksusa i kralješnične moždine i mehanizme nastanka i širenja tumorskih procesa u središnjem živčanom sustavu, metastaziranjem duž kralješnične moždine i zahvaćanjem korijenova živaca, taj rezultat više incidencije neuropatske boli nije neočekivan.

## **6.2.Osobitosti boli djece oboljele od abdominalnih, mišićno-koštanih tumora i tumora SŽS-a**

U našem uzorku od 386 djece oboljele od solidnih malignih tumora usporedili smo osobitosti tri skupine djece s malignim tumorima koji su bili podijeljeni prema lokalizaciji u abdominalne tumore, mišićno-koštane tumore i tumore SŽS-a. Usporedili smo dob i spol djece, vrstu i proširenost tumora, te odredili tip, trajanje i intenzitet boli u vrijeme postavljanja dijagnoze.

Analizirali smo skupinu **abdominalnih** tumora prema spolu i dobi djece, proširenosti tumora, te tipu, trajanju i intenzitetu boli.

U razdoblju od 1999. do 2008. godine liječeno je 147 djece s abdominalnim tumorima, 85 dječaka (57,8%) i 62 djevojčice (42,2%). Medijan dobi djece iznosi 3 godine. Istražili smo stadije proširenosti abdominalnih tumora pri postavljanju dijagnoze : u prvom stadiju otkriveno je 94 (64,4%) tumora, u drugom stadiju 27 ( 18,5%), u trećem 25 tumora (17,1%). Najviše abdominalnih tumora otkriveno je u prvom stadiju proširenosti, a zatim podjednako u drugom i trećem.

Tipovi boli povezani s abdominalnim tumorima dječje dobi su somatska bol, koju je osjećalo 36 djece (37,9%), visceralna bol u 47 djece (49,5%), simptome neuropatske boli imalo je jedno dijete, mješovite somatske i neuropatske četvero djece i mješovite somatske i visceralne sedmero djece.

Najviše djece je osjećalo visceralnu bol, što se može povezati s patofiziologijom nastanka i širenja abdominalnih tumora, rastom, infiltracijom, rastezanjem kapsule solidnih organa i pritiskom na šuplje organe.

Intenzitet boli u vrijeme postavljanja dijagnoze u djece s abdominalnim tumorima iznosio je medijan 6, a trajanje boli do otkrića tumora iznosi medijan 25,5 dana ( najmanje 2 dana, najviše 365 dana).

U našem uzorku od abdominalnih tumora najviše boluju mala djeca, medijan dobi djece iznosi 3 godine. Abdominalni tumori većinom su otkriveni u prvom stadiju, u 64,4% slučajeva. Trajanje boli u djece s abdominalnim tumorima je kratko, medijan 25,5 dana, a medijan intenziteta boli je 6. Procjena boli djece u toj dobi se temelji na promjenama u ponašanju djeteta, jer djeca te dobi zbog stupnja kognitivnog razvoja ne mogu koristiti skale za samoprocjenu boli. Promjene ponašanja djeteta poput ustrajnog plača, neutješljivosti, odbijanja hrane i nespavanja alarmantni su za roditelje. Razlozi ranog otkrivanja abdominalnih tumora mogu biti i aktivno sudjelovanje roditelja u njezi djeteta te dobi, zatim češći posjeti liječniku, rutinski zbog praćenja somatskog i psihomotornog razvoja, te cijepljenja, ali i zbog čestih infekcija. Abdominalni tumori su u našem istraživanju u 47,1% slučajeva bili bezbolni, roditelji ili liječnici su napipali abdominalne mase. Naše istraživanje pokazuje da se abdominalni tumori dječje dobi rano otkrivaju, većinom u prvom stadiju proširenosti, da je trajanje boli kratko, a dob djeteta je niska.

Istraživanja drugih autora dala su slične rezultate. Tako Saha sa suradnicima navodi trajanje simptoma u djece oboljele od nefroblastoma 2,8 tjedana, od neuroblastoma 5,4 tjedana. (87) Pollock u svom istraživanju navodi za neuroblastom trajanje simptoma 21 dan. (88) Dang-Tan sa suradnicima nalazi da je trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze bubrežnih tumora 14 dana, a tumora jetre 16 dana. Uglavnom se navode vrste tumora karakteristične za dob male djece koji se otkrivaju ranije od tumora starije djece i adolescenata.(89,90)

Zatim smo analizirali skupinu **mišićno-koštanih tumora** prema spolu i dobi djece, proširenosti tumora, tipu, trajanju i intenzitetu boli.

Tijekom deset godina ( 1999-2008.) u Klinici za dječje bolesti od mišićno- koštanih tumora liječeno je 127 djece, 76 dječaka ( 59,8%) i 51 djevojčica (40,2%). Medijan dobi iznosi 13 godina. Od mišićno-koštanih tumora većinom obolijevaju djeca u pubertetu i adolescenciji.

Prema proširenosti tumora u prvom stadiju otkriveno je 86 tumora (68,3%), u drugom stadiju 19 ( 15,1%) i u trećem stadiju 21 tumor (16,7%). Najviše tumora otkriveno je u prvom, operabilnom stadiju bolesti, zatim podjednako u drugom i trećem stadiju. Medijan intenziteta boli iznosio je 6 ( min 4,max 9), a medijan trajanja boli bio je 60 dana, u rasponu od 5 do 500 dana, što je značajno duže od trajanja boli djece s abdominalnim tumorima.

Istraživanja drugih autora pokazala su slične rezultate. U istraživanju Saha i suradnici navode da trajanje simptoma za koštane tumore iznosi 8,6 tjedana, za tumore mekih česti 6,7 tjedana.(87) Pollock i suradnici nalaze trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze za osteosarkom 56 dana, a za Ewingov sarkom 72 dana. (88) Dang-Tan pak navodi otkrivanje tumora kosti medijan 66 dana nakon prvih simptoma. (89) Svi autori navode pozitivnu povezanost vrste tumora i dobi djece s otkrivanjem tumora, odnosno što su veća djeca kasnije je otkrivanje tumora.

Obzirom da veća djeca lako određuju intenzitet boli uporabom skala za samoprocjenu boli te verbalno opisuju osobitosti boli kao kvalitetu, karakter i trajanje, očekivano je kraće trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze maligne bolesti. Međutim, trajanje simptoma, uključujući bol, značajno je duže od primjerice trajanja simptoma u djece oboljele od abdominalnih tumora. Pretpostavlja se da za to postoji nekoliko razloga: u doba puberteta i adolescencije roditelji više ne sudjeluju aktivno i svakodnevno u njezi djeteta, a posjete liječniku su puno rjeđe. Bol se pripisuje tzv. „ bolovima rasta“ ili povredama, posebno ako je bol intermitentnog karaktera, jer su u toj dobi djeca najčešće sportski aktivna. Zbog želje da se ne razlikuju od vršnjaka, djeca u toj dobi često prikrivaju i zanemaruju simptom boli. Tek kad se pojave vidljivi znakovi bolesti, oteklina ili gubitak funkcije, požale se roditeljima, a zatim traje liječničko kašnjenje ( „ lag –time „ „delay“ ) do postavljanja dijagnoze maligne bolesti – pregledi liječnika primarne zdravstvene zaštite, kirurga, ortopeda, reumatologa, fizijatra i provođenja fizikalne terapije zbog sumnje na bolove rasta ili sportske povrede.



U našem istraživanju tipova boli povezanih s mišićno-koštanim tumorima somatsku bol je osjećalo 97 djece (91,5%), neuropatsku bol 5 djece (4,7%), te mješovitu somatsku i neuropatsku bol 4 djece (3,8%). Zbog patofiziologije nastanka boli u mišićima, kostima, zglobovima i vezivu, očekivano je najviše somatske boli, a kad su infiltracijom tumora zahvaćeni živci javlja se neuropatska i somatsko-neuropatska bol.

U usporedbi s našim rezultatima intenziteta boli djece s mišićno-koštanim tumorima koji iznosi medijan 6, na skali od 0 do 10, Miser sa suradnicima navodi intenzitet od 34 za Ewingov sarkom, 51,8 za osteosarkom, a 36,3 za rabdomiosarkom određen VAS skalom raspona 0-100. (71)

Bol u kostima istraživali su Weber i suradnici u istraživanju malignih koštanih tumora djece i zapazili da je bol primarni simptom bolesnika sa osteosarkomom ili Ewing sarkomom. Pošto su ti tumori rijetki, autori naglašavaju da liječnici opće prakse i ortopedi trebaju posvetiti veliku pažnju prepoznavanju simptoma, primarno boli koja se javlja u mirovanju ili po noći da bi se spriječilo zakašnjelo liječenje. (28)

Bezer i suradnici su u istraživanju boli u lumbalnom dijelu kralježnice djece i adolescenata ustanovili da je od 29 djece s bolovima u 5 otkrivena maligna bolest (17%). Srednja dob djece iznosila je 12 god. Zaključak autora je da treba ozbiljnu pažnju posvetiti dugotrajnoj boli u kralježnici djece. (74)

Widhe i suradnici su istražili početne simptome osteosarkoma i Ewing sarkoma te našli dugačak period između pojave prvih simptoma i točne dijagnoze i terapije. Rana dijagnoza koštanih tumora je važna jer je prognoza poboljšana novim protokolima kemoterapije i poštenim operacijama bez amputacija. U studiji je obuhvaćeno 102 pacijenta sa osteosarkomom i 47 bolesnika s Ewing sarkomom. Bol u naporu bila je prisutna kod 85% bolesnika s osteosarkomom i 64% sa Ewing sarkomom. Noćne bolove imalo je 21% bolesnika sa osteosarkomom i 19% sa Ewing sarkomom. Sumnja na tumorsku bolest postavljena je tek kad se pojavila oteklina i smanjena funkcija. Prvo su postavljane različite dijagnoze vanzglobnog reumatizma, najčešće tendinitisa.

Liječničko kašnjenje (od prve posjete liječniku do dijagnoze) iznosi 19 tjedana za Ewing sarkom i 9 tjedana za osteosarkom. Prvi simptom za oba tumora bila je bol, intermitentna i u naporu, rjeđa po noći. Bol je često je povezivana s traumom, no klinički tijek nije odgovarao traumi. (75)

Rezultati našeg istraživanja govore u prilog ranijem otkrivanju mišićno-koštanih tumora, jer je 68,3% otkriveno u prvom operabilnom stadiju, a medijan trajanja simptoma boli iznosio je 60 dana, značajno kraće od rezultata Widheea i suradnika. Medijan intenziteta boli u našem istraživanju iznosio je 6 (raspon od 0 do 10), po tipovima boli somatsku bol je osjećalo 95% djece, ostatak neuropatsku i mješovitu somatsko -neuropatsku bol.

Analizirali smo skupinu tumora SŽS-a prema spolu i dobi djece, proširenosti tumora, tipu, trajanju i intenzitetu boli.

U razdoblju od 1999.-2008. liječeno je 112 djece oboljele od tumora središnjeg živčanog sustava, 43 djevojčice (38,4%) i 69 dječaka (61,6%). Medijan dobi djece iznosio je 6 godina. Prema proširenosti tumora u prvom stadiju otkriveno je 54 tumora (49,5%), u drugom 43 (39,4%) i u trećem 12 tumora (11%), u prvom i drugom stadiju skoro podjednako.

Somatsku bol osjećalo je 49 djece (65,3%), neuropatsku 14 djece (18,7%), a mješovitu somatsku i neuropatsku 9 djece (12%). Medijan intenziteta boli iznosio je 6 na skali raspona 0 do 10. Trajanje boli iznosilo je medijan 42,5 dana, raspon od 7 do 365 dana.

Trajanje simptoma u djece s tumorima SŽS-a obrađivalo je više autora. Dug period trajanja simptoma do postavljanja dijagnoze zamijetili su Saha i suradnici u čijem istraživanju iznosi 13,3 tjedana, Pollock i suradnici nalaze 9,4 tjedana, a Dang-Tan i suradnici čak 29,3 tjedana. S obzirom da je lubanja anatomski čvrsto ograničena struktura nakon zatvaranja fontanela, očekuje se da rast tumora brzo izazove simptome povišenja intrakranijalnog tlaka, te ostale neurološke simptome ovisno o lokalizaciji tumora. Rezultati navedenih istraživanja to opovrgavaju. (85-88) Glavobolje povezane s tumorima SŽS-a su intermitentne, najjače ujutro, a smiruju se tijekom dana. Obrade uzroka glavobolja dugo traju, uključeno je nekoliko specijalista, oftalmolog, specijalist ORL, neuropedijatar, zatim diferentna obrada uključuje EEG, TCCD, CT i MR mozga. Ozbiljnost glavobolje kao simptoma mogućeg intrakranijalnog procesa shvati se tek kad se pojave drugi neurološki simptomi.

Ovisno o lokalizaciji tumora infratentorijalno ili supratentorijalno različiti su simptomi. Kod manje invazivnih tumora, kad je rast tumora polagan, dugo je trajanje boli i ostalih simptoma do postavljanja dijagnoze.

Glavobolje kao pokazatelje tumorskog procesa obradili su Medine i suradnici te zaključili da u svega 4% djece s glavoboljama postoji vjerojatnost tumora mozga, i to kod trajanja glavobolja kraćeg od 6 mjeseci, uz prisutne neurološke promjene. (77) Važnost praćenja glavobolja kao mogućeg pokazatelja tumora SŽS-a obradila je grupa autora koristeći podatke iz Childhood Brain Tumor Consortium Database: 62% djece od 3291 oboljelih imalo je kronične učestale glavobolje prije postavljanja dijagnoze. Djeca s glavoboljama imala su i ostale simptome poput mučnine, povraćanja, razdražljivosti, slabosti ekstremiteta, diplopije. (80)

Dorner i suradnici analizirali su retrospektivno 50 djece, u dobi od 6 mjeseci do 16 godina, s dijagnozama astrocitoma, meduloblastoma, ependimoma i ostalih tumora SŽS-a. Srednje vrijeme intervala između pojave simptoma i potvrde dijagnoze radiografski bilo je 142 dana (raspon 5-535 dana), medijan 59 dana. Za tumore I i II stupnja invazivnosti srednje vrijeme je iznosilo 238 dana, a za tumore III i IV stupnja 117 dana. Trajanje perioda do postavljanja dijagnoze kraće je u višim stadijima tumora SŽS-a, kad su izraženiji simptomi. Simptomi su bili glavobolja, mučnina, povraćanje, nestabilnost u hodu, dvoslike, odnosno ispadi funkcije kranijalnih živaca. 50% bolesnika prvo je bilo liječeno pod drugim dijagnozama, jer razni specijalisti su liječili svoje usko područje - gastroenterolozi simptome mučnine i povraćanja, ili otežanog gutanja, oftalmolozi dvoslike i strabizam, ortopedi šepanje, nestabilnost u hodu, psiholozi poremećaje ponašanja. Autori navode da je ključna suradnja s roditeljima, jer roditelji najbolje poznaju svoje dijete i uočavaju promjene, te imaju značajnu ulogu u postavljanju dijagnoze. (80)

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da medijan trajanja boli u djece oboljele od tumora SŽS-a iznosi 42,5 dana, raspon od 7 do 365 dana, što je kraće od rezultata drugih autora. Više od 49,5% tumora središnjeg živčanog sustava otkriveno je u prvom stadiju proširenosti, a u drugom stadiju 39,4%. Medijan dobi djece iznosio je 6 godina.

Medijan intenziteta boli u djece s tumorima SŽS-a iznosio je 6 u rasponu od 0 do 10, te je po tipovima boli najviše djece osjećalo somatsku bol, u koju se ubrajaju glavobolje (65,3%), zatim neuropatsku (18,7%) i mješovitu somatsku i neuropatsku bol 12% djece.

### **6.3. Povezanost intenziteta, trajanja i tipa boli s vrstom tumora**

U našem istraživanju intenzitet boli u djece s abdominalnim, mišićno-koštanim i tumorima SŽS-a bio je jednak, iznosio je medijan 6 (za abdominalne min 3, max 10, 25 percentila 5, 75 percentila 8, za mišićno-koštane tumore min 4, max 9, 25 percentila 5 i 75 percentila 8, a za tumore SŽS-a min 4, max 8, 25 percentila 5 i 75 percentila 8). Usporedbom intenziteta boli u sve tri vrste tumora odjednom nije utvrđena statistički značajna razlika u intenzitetu boli različitih vrsta tumora pri postavljanju dijagnoze maligne bolesti.

Usporedbom trajanja boli do postavljanja dijagnoze prema vrstama tumora dobiveni rezultati iznose za abdominalne tumore medijan 25,5 dana (min 2, max 365), medijan trajanja boli do postavljanja dijagnoze mišićno-koštanih tumora iznosi 60 dana (min 5, max 500), a medijan trajanja boli djece do postavljanja dijagnoze tumora SŽS-a bio je 42,5 dana (min 7, max 365). Usporedbom trajanja boli u sve tri vrste tumora utvrđena je statistički značajna razlika u trajanju boli prema vrstama tumora.

Najkraće trajanje boli do postavljanja dijagnoze bilo je u djece s abdominalnim tumorima, najduže u djece s mišićno-koštanim tumorima. Usporedbom trajanja boli između skupine abdominalnih i mišićno-koštanih tumora zaključujemo da abdominalni tumori imaju statistički značajno kraće trajanje boli od mišićno-koštanih tumora.

Razvoj abdominalnih tumora vezan je za dojenačku dob i rano djetinjstvo (u našem istraživanju medijan dobi iznosi 3 godine). Mala djeca iskazuju bol neutješnim plačem, promjenama ponašanja kao što je odbijanje hrane i nespavanje, što je alarmantno za roditelje. Mala djeca su pod redovitim liječničkim nadzorom somatskog rasta i psihomotornog razvoja, te cijepjenja, te se čestim pregledima uoče i bezbolni abdominalni tumori. Djeca s mišićno-koštanim tumorima su starija, u našem istraživanju medijan dobi iznosi 13 godina, roditelji nisu više fizički uključeni u njegu veće djece, posjeti liječniku su rjeđi.

Djeca u pubertetu i adolescenciji često umanjuju svoje simptome, posebice ako su intermitentni, ne želeći se razlikovati od vršnjaka, a bolove u mišićno-koštanom sustavu povezuju sa sportskim ozljedama.

Usporedbom trajanja boli između abdominalnih i tumora SŽS-a zaključili smo da abdominalni tumori imaju statistički značajno kraće trajanje boli do postavljanja dijagnoze od tumora SŽS-a. Medijan dobi djece sa tumorima SŽS u našem istraživanju iznosi 6 godina, trajanje glavobolja je duže od trajanja abdominalnih bolova, a kraće od mišićno-koštanih. Glavobolje su jače ujutro, smiruju se preko dana, intermitentne su i dug je period dok se shvati ozbiljnost glavobolja, najčešće kad se pojave još neki neurološki simptomi ( dvoslike, ataksija, tremor, konvulzije). Dijagnostika uzroka glavobolja je opsežna, uključuje više specijalista, a prema istraživanju Medine i suradnika svega 4% svih glavobolja je uzrokovano tumorom.

Usporedbom trajanja boli do postavljanja dijagnoze između mišićno-koštanih tumora i tumora SŽS nije utvrđena statistički značajna razlika u trajanju boli.

Zaključak našeg istraživanja je da abdominalni tumori pokazuju statistički značajno kraće trajanje boli do postavljanja dijagnoze maligne bolesti i od mišićno-koštanih tumora i od tumora SŽS-a.

Mnogi autori su istraživali trajanje vremena od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze, smatrajući da će rano otkrivanje tumora doprinijeti većoj uspješnosti liječenja. Međutim, značajan je faktor biologije tumora i njegove invazivnosti koja može dovesti do stanja značajne proširenosti tumorskog procesa u kratkom vremenskom razdoblju, što su pokazali Halperin i suradnici uspoređujući trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze meduloblastoma višeg stupnja malignosti (7,2 tjedana ) prema meduloblastomima nižeg stupnja malignosti gdje je trajanje simptoma iznosilo 17,5 tjedana.

Usporedbom s našim rezultatima medijan trajanja boli do postavljanja dijagnoze za abdominalne tumore iznosio je 25,5 dana, medijan trajanja boli za mišićno - koštane tumore bio je 60 dana, a medijan trajanja boli do postavljanja dijagnoze tumora SŽS-a iznosi 42,5 dana. Naši rezultati govore u prilog ranijeg otkrivanja solidnih malignih tumora dječje dobi. Usporedili smo rezultate dobivene u dva razdoblja kao procjenu promjena u kvaliteti zdravstvene zaštite djece.

Usporedbom vrsta tumora i tipova boli 95 djece sa abdominalnim tumorima somatsku bol osjećalo je 36 djece (37,9%), visceralnu bol 47 djece (49,5%), neuropatsku bol jedno dijete (1,1%), mješovitu somatsku i neuropatsku bol 4 djece (4,2%) te somatsku i visceralnu bol 7 djece (7,4%). U abdominalnih tumora prevladava visceralna bol. Visceralnu bol u 49,5% slučajeva djece s abdominalnim tumorima može se povezati s mehanizmom nastanka, rastezanjem kapsule solidnih organa ili bolovima tipa kolika pri kompresiji ili infiltraciji šupljih organa. Djeca se često žale na vegetativne simptome, mučninu, povraćanje, budu blijeda, oznojena, javlja se i prenešena bol.

Od 106 djece s mišićno-koštanim tumorima somatsku bol osjećalo je 97 djece (91,5%), neuropatsku bol 5 djece (4,7%), te mješovitu somatsku i neuropatsku 4 djece (3,8%). Somatska bol prevladava u 91,5% djece. Mišićno koštani tumori imaju najvišu incidenciju somatske boli jer prema mehanizmu razvoja tumora u kostima, zglobovima, mišićima i vezivu i nastanku boli, tip boli je somatski. Kad tumor zahvati živce, infiltracijom ili kompresijom, nastaju simptomi neuropatske ili mješovite somatsko-neuropatske boli (dizestezije, hiperalgezija, alodinija).

Od 75 djece s tumorima SŽS-a somatsku bol osjećalo je 49 djece (65,3%), neuropatsku bol 14 djece (18,7%), mješovitu somatsku i neuropatsku bol 9 djece (12%) i somatsku i visceralnu bol troje djece (4%). Glavobolje se ubrajaju u somatsku bol, a kad su praćene promijenjenim osjetom (disezestijama poput trnaca, mravinjanja, pečenja, osjeta poput struje) govorimo o neuropatskoj ili mješovitoj somatskoj i neuropatskoj boli. Glavobolje su često praćene mučninom i povraćanjem, javljaju se bolovi u trbuhu, te je troje djece imalo simptome somatske i visceralne boli.

U našim rezultatima usporedbom tipova boli s vrstama tumora, tipovi boli značajno su se razlikovali prema vrstama tumora zbog različitih mehanizama nastanka boli u abdominalnih, mišićno-koštanih i tumora SŽS-a. U abdominalnih tumora rastom tumora dolazi do rastezanja kapsule solidnih organa, ili kompresije i opstrukcije šupljih, s posljedičnom ishemijom i nekrozom i pratećim autonomnim simptomima. U mišićno-koštanih tumora bol nastaje tumorskom infiltracijom periosta, ili ispunjavanjem koštane srži tumorskim procesom ili osteoklastičnim procesima razgradnje strukture kosti praćene mikrofrakturama.

Rast tumora može dovesti do progresije u meke česti, infiltracije perifernih živaca, živčanih pleksusa ili kralježnične moždine s posljedičnom neuropatskom boli. U tumorima SŽS-a glavobolja, praćena i ostalim simptomima, mučninom, povraćanjem i neurološkim simptomima, najčešće je posljedica porasta intrakranijalnog tlaka, bilo zbog opstrukcije toka likvora, intracerebralnog širenja tumora ili leptomeningealnog širenja. Neuropatska bol može nastati zahvaćanjem kranijalnih živaca tumorskim procesom.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da postoji povezanost između trajanja boli i tipova boli s pojedinim vrstama tumora.

#### **6.4. Povezanost intenziteta, trajanja i tipa boli sa stadijem proširenosti tumora**

U našem istraživanju rezultati usporedbe intenziteta boli i proširenosti tumora pokazuju da je u 159 djece tumor otkriven u prvom stadiju proširenosti, a intenzitet boli iznosio je prosječno 5,84, medijan 6,0 na VAS skali raspona 0-10. U 65 djece tumor je otkriven u drugom stadiju proširenosti, kad je intenzitet boli iznosio prosječno 6,45, a medijan 6,0. U 50 djece tumor je otkriven u trećem stadiju proširenosti, s prosječnim intenzitetom boli 7,2, medijan 8. Usporedbom intenziteta boli u sva tri stadija proširenosti tumora, zaključujemo da se intenzitet boli značajno razlikuje prema stadiju proširenosti tumora. Usporedbom intenziteta boli u prvom i drugom stadiju proširenosti tumora zaključak je da drugi stadij ima značajno viši intenzitet boli od prvog stadija proširenosti tumora, zatim uspoređujući intenzitet boli u prvom i trećem stadiju proširenosti zaključak je da treći stadij ima statistički značajno viši intenzitet boli od prvog stadija proširenosti tumora, te usporedbom intenziteta boli između drugog i trećeg stadija proširenosti tumora zaključujemo da treći stadij ima statistički značajno viši intenzitet boli od drugog stadija.

Intenzitet boli raste s proširenošću tumora što ovisi o invazivnosti tumora, o biologiji samog tumora, jer progresijom tumora zahvaćeno je sve više struktura, bol postaje intenzivnija i mijenja svoje karakteristike. Intenzitet boli raste kako je veća proširenost tumorskog procesa, postoji pozitivna povezanost proširenosti tumora i intenziteta boli, te možemo zaključiti da intenzitet boli ima prediktivnu vrijednost za stadij proširenosti tumora.

Usporedbom intenziteta boli u tri vrste tumora nije nađena statistički značajna razlika intenziteta boli prema vrstama tumora.

Usporedbom trajanja boli prema proširenosti tumora nađeno je da je u 160 djece s tumorom u prvom stadiju proširenosti trajanje boli do postavljanja dijagnoze iznosilo prosječno 65,7dana, medijan 30 dana. U 66 djece s tumorom u drugom stadiju proširenosti, trajanje boli prosječno je iznosilo 85,97 dana, medijan 40 dana, a u trećem stadiju proširenosti tumora 50 djece osjećalo je bol prije postavljanja dijagnoze prosječno 54,54 dana, medijan 30 dana.

Usporedbom trajanja boli prema sva tri stupnja proširenosti tumora nije pronađena statistički značajna razlika u trajanju boli prema stupnju proširenosti tumora.

Moguć razlog ovih rezultata je što je trajanje boli nepouzdana varijabla koja ovisi o sjećanju roditelja i /ili djeteta i ne mjeri se egzaktno poput intenziteta boli. Drugi razlog je što trajanje simptoma boli ovisi o biologiji samog tumora, njegovoj agresivnosti i nezrelosti, tako da invazivniji i nezreliji tumor može u kraćem periodu dovesti do veće proširenosti bolesti. Bol može kratko trajati, a tumor već biti u trećem stadiju proširenosti.

Dang-Tan i suradnici istraživali su razmak između pojave simptoma i dijagnoze maligne bolesti u djece i uzroke kašnjenja podijelili u tri grupe – od strane roditelja/djeteta, od strane bolesti i od strane zdravstvenog sustava. Definirali su kašnjenje pacijenta kao vrijeme od pojave prvog simptoma do obraćanja liječniku, a liječničko kašnjenje kao period od prvog posjeta do postavljanja dijagnoze. Uspoređivanjem rezultata 23 studije autori su našli najkraće kašnjenje od 2,5 tjedna u nefroblastoma, najduže 29,3 tjedna za tumore SŽS-a.

Uzevši u obzir faktor djeteta i roditelja, autori navode da je najvažnija dob djeteta, odnosno što su starija djeca, to je veće kašnjenje do postavljanja dijagnoze. Najkraći period je za djecu od 0-2 god starosti. Prema vrstama tumora autori zapažaju da je anatomske mjesto razvoja tumora važno za rano otkrivanje, tipična je razlika u koštanih tumorima, gdje se prije otkriva osteosarkom dugih kostiju nego Ewing sarkom smješten u zdjelici. Ovisno o biologiji tumora, agresivni, brzo rastući tumori imaju kraće vrijeme do prepoznavanja, no to često ne znači da imaju bolju prognozu. Sporo rastući tumor koji ima dulji period do postavljanja dijagnoze, može imati bolje preživljenje unatoč dugom vremenu trajanja simptoma.



Dang-Tan i suradnici zaključuju da su ovi podaci potrebni za razvoj zdravstvene skrbi koja će osigurati liječenje na vrijeme djeteta oboljelog od maligne bolesti. Rana dijagnoza maligne bolesti je temeljni cilj onkologije jer omogućuje liječenje u ranijem stadiju bolesti, kad je prognoza povoljnija, a terapija s manje nuspojava i kasnih posljedica.(87)

Pollock i suradnici zaključuju da treba istražiti odnos između trajanja simptoma i proširenosti tumora, te utjecaj trajanja simptoma na prognozu. Odnos trajanja simptoma do postavljanja dijagnoze i prognoze je kompleksan, jer obuhvaća i faktore organizacije zdravstvenog sustava, kašnjenja od strane samog pacijenta ili roditelja, od strane liječnika, te biologije tumora jer agresivniji tumor može imati kraće kašnjenje što je sve važno za preživljenje. Autor zaključuje da su vrsta tumora i dob djece značajno povezani s intervalom do otkrivanja maligne bolesti. Cilj je utvrditi odnos trajanja simptoma i stupnja bolesti kod postavljanja dijagnoze prije dizajniranja postupnika za rano otkrivanje malignih bolesti djece.(88)

Naše istraživanje trajanja simptoma boli prema vrstama tumora pokazalo je da je najkraći period trajanja simptoma za abdominalne tumore gdje medijan iznosi 25,5 dana, za mišićno-koštane tumore medijan je 60 dana, te za tumore SŽS-a medijan iznosi 42,5 dana. Usporedbom trajanja boli prema stadijima proširenosti tumora, trajanje boli u prvom stadiju proširenosti iznosilo je medijan 30 dana, u drugom stadiju proširenosti medijan 40 dana, u trećem stadiju proširenosti tumora medijan 30 dana.

Naši rezultati pokazali su povezanost intenziteta boli i tipa boli s proširenošću tumora, dok nije nađena povezanost između trajanja boli i proširenosti tumora. Osim varijabilnosti sjećanja roditelja i djece i nemogućnosti egzaktnog mjerenja trajanja simptoma, razlozi mogu biti i u biologiji samih tumora, gdje će invazivniji tumori imati kraće trajanje simptoma u uznapređovalom stadiju proširenosti.

Usporedbom proširenosti tumora i tipova boli u našem istraživanju u prvom stadiju proširenosti tumora najviše je bila prisutna somatska bol ( 74%), koja se smanjuje s napredovanjem bolesti, na 53% i 56% u drugom i trećem stadiju proširenosti. Pritom raste postotak neuropatske boli, s 3,8% u prvom stadiju do 12% u drugom i trećem stadiju proširenosti.

Napredovanjem tumora, infiltracijom i kompresijom živčanih struktura raste incidencija neuropatske boli, a simptomi mješovite somatsko-neuropatske boli najviše su izraženi u drugom stadiju proširenosti ( 16,7%). Visceralna bol je najizraženija u prvom stadiju proširenosti (18,4%), kad su prisutni patofiziološki mehanizmi rasta tumora i rastezanja kapsule solidnih organa, smanjuje se u drugom stadiju ( 12%), zatim opet raste u trećem stadiju na 20%. Moguć razlog je opstrukcija i kompresija šupljih visceralnih organa, praćena jakom boli i podražajem autonomnog sustava. Mješovita somatska i visceralna bol isto je najizraženija u drugom stadiju proširenosti tumora (porast sa 2,5% na 6,1%). Zaključak našeg istraživanja je da se tipovi boli statistički značajno razlikuju prema stupnju proširenosti tumora. Moguće objašnjenje su patofiziološki mehanizmi nastanka boli koji se razlikuju za pojedine tipove boli i vrste tumora, a mijenjaju se s napredovanjem i proširenošću tumora.

U našim rezultatima tipovi boli se statistički značajno razlikuju u odnosu prema vrstama tumora i prema proširenosti tumora, te možemo zaključiti da tip boli ima prediktivnu vrijednost za vrstu i proširenost tumora. Tako, na primjer, somatska bol se javlja u 91,5% mišićno-koštanih tumora, i to 74% u prvom stadiju proširenosti. U tumorima SŽS-a somatska bol se javlja u 65,3% tumora, 54% u drugom i trećem stadiju proširenosti. Visceralna bol se javlja u 49,5% abdominalnih tumora, 18,4% u prvom stadiju proširenosti. Mješovita somatska i visceralna bol pojavljuje se u 7,4% abdominalnih tumora, najviše u drugom stadiju proširenosti (6,1%). Neuropatska bol najviše se povezuje s tumorima SŽS-a gdje incidencija neuropatske boli iznosi 18,7%, najviše u drugom i trećem stadiju proširenosti ( 12%).

Metodama logističke regresije istražili smo prediktore pojedinih vrsta tumora te našli da za abdominalne tumore drugi stupanj proširenosti znatno smanjuje šansu da se radi o abdominalnom tumoru, isto kao i duže trajanje boli. Abdominalni tumori se otkrivaju rano i većinom u prvom stadiju proširenosti. Rezultati logističke regresije za prediktore mišićno-koštanih tumora pokazuju da drugi stupanj proširenosti značajno smanjuje šansu da se radi o mišićno-koštanom tumoru, isto kao tipovi boli neuropatska i mješovita somatska i neuropatska.

Mišićno-koštani tumori većinom su otkriveni u prvom stadiju proširenosti uz najveću incidenciju somatske boli. Rezultati logističke regresije za prediktore tumora središnjeg živčanog sustava kazuju da drugi stupanj proširenosti i duže trajanje boli povećavaju šansu da se radi o tumoru SŽS-a. Tipovi boli neuropatska i mješovita i neuropatska povećavaju šansu da se radi o tumoru SŽS-a.

**6.5. Usporedbom dva razdoblja** ( 1999.-2003. i 2004.-08.) pokazali smo razlike u trajanju, intenzitetu i tipu boli povezane s vrstom i proširenošću tumora kao pokazatelj razlika u kvaliteti zdravstvene zaštite djece.

I. razdoblje 1999-2003. god

U retrospektivnoj analizi podataka istražili smo broj djece liječene od solidnih malignih tumora u periodu od 1999.-2003. godine, ustanovili razlike u spolu, dobi, vrsti i proširenosti tumora, te incidenciji, tipu, intenzitetu i trajanju boli.

U prvom razdoblju liječeno je 172 djece sa solidnim malignim tumorima, 106 dječaka (61,6%) i 66 djevojčica (38,4%). Medijan dobi djece iznosio je 7,5 godina. Prema vrstama tumora u prvom razdoblju liječeno je 65 djece s tumorima abdomena (37,8%), 67 s mišićno-koštanim tumorima (39%) te 40 djece s tumorima SŽS-a (23,3%). U vrijeme postavljanja dijagnoze u prvom stadiju proširenosti bilo je otkriveno 89 tumora ( 52,7%), u drugom stadiju 43 tumora ( 25,4%) i u trećem stadiju 37 ( 21,9%). Po tipovima boli u prvom razdoblju 75 djece osjećalo je somatsku bol( 61%), visceralnu bol 27 djece (22%), neuropatsku bol 12 djece (9,8%), mješovitu somatsko-neuropatsku bol šestoro djece (4,9%) i somatsko-visceralnu bol troje djece ( 2,4%). Medijan intenziteta boli u prvom razdoblju iznosio je 6 ( min 3, max 10). Medijan trajanja boli do postavljanja dijagnoze iznosio bio je 30 dana ( min 2, max 365) .

II. razdoblje 2004-08.godine

U retrospektivnoj analizi podataka za period od 2004.do 2008.godine istražili smo broj djece liječene od solidnih malignih tumora, ustanovili razlike u spolu, dobi, vrsti i proširenosti tumora, te incidenciji, tipu, intenzitetu i trajanju boli.

U drugom razdoblju liječeno je 214 djece sa solidnim malignim tumorima, 124 dječaka (57,9%) i 90 djevojčica (42,1%). Medijan dobi bolesnika iznosio je 6,5 godina. Prema vrstama tumora liječeno je 82 djece s abdominalnim tumorima (38,3%), 60 djece s mišićno-koštanim tumorima (28%), te 72 djece s tumorima SŽS-a (33,6%). Prema proširenosti tumora u vrijeme postavljanja dijagnoze u prvom stadiju bolesti liječeno je 145 djece (68,4%), u drugom stadiju proširenosti 46 djece (21,7%), u trećem stadiju 21 dijete (9,9%). Uspoređujući tipove boli somatsku bol je osjećalo 107 djece (69,9%), visceralnu 20 djece (13,1%), neuropatsku bol 8 djece (5,2%), mješovitu somatsko -neuropatsku bol 11 djece (7,2%) i somatsko -visceralnu 7 djece (4,6%). Medijan intenziteta boli u drugom razdoblju iznosio je 6 (min 4 max 10), a medijan trajanja boli 30 dana (min 2, max 500).

Usporedbom dva razdoblja nije nađena statistički značajna razlika u dobi i spolu djece. Usporedbom dvaju razdoblja prema vrsti tumora nađeno je u drugom razdoblju statistički značajno manje djece oboljele od mišićno-koštanih tumora, a više djece s abdominalnim tumorima i tumorima SŽS-a.

Usporedbom prema proširenosti tumora u drugom razdoblju su tumori bili manje prošireni, značajno više tumora bilo je otkriveno u prvom stadiju, manje u drugom stadiju i najmanje u trećem stadiju proširenosti.

Usporedbom tipova boli u dva razdoblja nije utvrđena statistički značajna razlika u tipovima boli, te usporedbom trajanja boli u dva razdoblja nije utvrđena statistički značajna razlika.

Prema intenzitetu boli utvrđena je statistički značajna razlika, značajno niži intenzitet boli bio je u drugom razdoblju.

**Usporedbom rezultata dva razdoblja u drugom je razdoblju nađena statistički značajna razlika u intenzitetu boli i proširenosti tumora prema prvom razdoblju.**

Prema rezultatima možemo zaključiti da je u drugom periodu bila kvalitetnija zdravstvene zaštite djece oboljele od solidnih malignih tumora, jer je dijagnoza tumorske bolesti postavljena dok je intenzitet boli bio niži i dok je bolest bila manje proširena.

Mogući razlozi koji su doveli do tih razlika u dva petogodišnja razdoblja mogu biti primarno socioekonomski razlozi. Prvo razdoblje obuhvaća period neposredno poslije domovinskog rata, kad su se dešavale značajne migracije stanovništva, te rješavana egzistencijalna i socio-ekonomska pitanja.

Drugi razlog može biti bolja edukacija liječnika, njihova senzibilizacija na važnost simptoma boli u dječjoj dobi. Provođi se dugogodišnje edukacija liječnika koji rade s djecom, liječnika opće i obiteljske medicine kao i pedijataru, o važnosti prepoznavanja i liječenja boli djece, te je taj simptom maligne bolesti ozbiljnije shvaćen i prepoznat.

Slijedeći razlog može biti bolja dostupnost dijagnostičkih uređaja izvan velikih centara ( CT, MR) u drugom razdoblju. Dijagnostički uređaji se ne nalaze samo u velikim regionalnim centrima, već su dostupniji i u malim sredinama, te je moguća brža dijagnostika i otkrivanje malignih bolesti u ranijem stadiju.

**Usporedba incidencije boli u dva razdoblja** po vrstama tumora i tipovima boli :

U našim rezultatima incidencija boli u prvom razdoblju od 1999-2003. godine iznosila je za sve tumore 71,5% . Prema vrstama tumora incidencija boli za abdominalne tumore iznosila je 66,2% , za mišićno -koštane tumore 88,1% i za tumore SŽS-a 52,5% .

Prema tipovima boli incidencija somatske boli u prvom razdoblju iznosila je 43,6%, incidencija visceralne boli 15,7%, incidencija neuropatske boli 7%, incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 3,5% te mješovite somatske i visceralne boli 1,7% .

Kad smo usporedili rezultate incidencije boli u razdoblju od 2004-08. godine našli smo da je incidencija boli za sve vrste tumora iznosila 71,5% . Prema vrstama tumora incidencija boli za abdominalne tumore iznosila je 63,4%, za mišićno- koštane tumore 78,3% i za tumore SŽS-a 75% .

Prema tipovima boli incidencija somatske boli u drugom razdoblju iznosila je 50%, incidencija visceralne boli 9,3% , incidencija neuropatske boli 3,7%, incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 5,1% te mješovite somatske i visceralne boli 3,3%.

Usporedbom incidencije boli po vrstama tumora i po tipovima boli u dva razdoblja nije nađena statistički značajna razlika.

## 7. Odgovor na hipotezu i ciljeve istraživanja

Naši rezultati istraživanja povezanosti između intenziteta, trajanja boli i tipa boli i vrste solidnog malignog tumora dječje dobi pokazali su da postoji povezanost između trajanja i tipa boli i vrste tumora. Istraživanjem povezanosti intenziteta, trajanja i tipa boli s proširenošću tumora nađena je povezanost između intenziteta i tipa boli i proširenosti tumora. Tipovi boli, odnosno osobitosti boli koje nastaju zbog patofizioloških mehanizama nastanka povezani su s vrstom i proširenošću tumora. Dakle, ako govorimo o prediktivnoj vrijednosti simptoma boli, tada trajanje boli i tip boli imaju prediktivnu vrijednost za vrstu tumora, a intenzitet i tip boli za proširenost tumora.

Hipoteza **korelacija tipa, intenziteta i trajanja boli s vrstom tumora je pozitivna te ima prediktivnu vrijednost u ranom dijagnosticiranju solidnih malignih tumora dječje dobi** potvrđena je u dijelu povezanosti tipa i trajanja boli s vrstom tumora, te intenziteta boli i proširenosti tumora.

Postignuti su ciljevi istraživanja : utvrđena je incidencija boli prema vrstama tumora i prema tipovima boli, istražen je intenzitet boli u trenutku otkrivanja bolesti i trajanje simptoma boli prije postavljanja dijagnoze, te ustanovljena povezanost intenziteta i trajanja boli s vrstom i proširenošću solidnog malignog tumora.

Određeni su tipovi boli uz pojedine vrste i proširenosti tumora, te nađena povezanost i prediktivna vrijednost tipova boli za vrstu i proširenost solidnih malignih tumora dječje dobi.

Uspoređeni su dobiveni rezultati u dva petogodišnja razdoblja ( 1999.-2004. i 2004.- 08) kao mogući pokazatelj razlika u kvaliteti zdravstvene zaštite djece oboljele od solidnih malignih tumora dječje dobi, te nađene razlike u intenzitetu boli i proširenosti tumora u dva razdoblja.

## 8. Zaključci

1. Incidencija boli u djece sa solidnim malignim tumorima pri postavljanju dijagnoze iznosi 71,5%. Prema vrstama tumora incidencija boli djece oboljele od abdominalnih tumora iznosi 64,6%, od mišićno-koštanih tumora 83,5% te od tumora SŽS-a 67%. Najviša incidencija boli je u djece oboljele od mišićno-koštanih tumora.

Incidencija boli prema tipovima boli pokazala je da incidencija somatske boli iznosi 47,2% , incidencija visceralne boli 12,2 % , incidencija neuropatske boli 5,2% , incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 4,4 % te incidencija mješovite somatske i visceralne boli 2,6 % . Nađena je najviša incidencija somatske boli.

### 2. Povezanost intenziteta, trajanja i tipa boli s vrstom tumora

Intenzitet boli u djece s abdominalnim, mišićno-koštanim i tumorima SŽS-a iznosi medijan 6. Usporedbom intenziteta boli u sve tri vrste tumora odjednom nije utvrđena statistički značajna razlika u intenzitetu boli različitih vrsta tumora pri postavljanju dijagnoze maligne bolesti.

Trajanje boli prema vrstama tumora je različito, za abdominalne tumore medijan trajanja boli do postavljanja dijagnoze iznosi 25,5 dana, za mišićno- koštane tumore iznosi 60 dana, a medijan trajanja boli djece do postavljanja dijagnoze tumora SŽS-a iznosi 42,5 dana. Najkraće trajanje simptoma boli je za abdominalne tumore, najduže za mišićno-koštane tumore. Usporedbom trajanja boli u sve tri vrste tumora utvrđena je statistički značajna razlika u trajanju boli prema vrsti tumora.

Usporedbom tipova boli s vrstama tumora, tipovi boli značajno su se razlikovali prema vrstama tumora zbog različitih patofizioloških mehanizama nastanka boli.

**Utvrđena je povezanost između trajanja i tipa boli i vrste tumora.**

### 3. Povezanost intenziteta, trajanja i tipa boli s proširenošću tumora

Usporedbom intenziteta boli u sva tri stadija proširenosti tumora, zaključujemo da se intenzitet boli značajno razlikuje prema stadiju proširenosti tumora. Usporedbom intenziteta boli u prvom i drugom stadiju proširenosti tumora zaključak je da drugi stadij ima značajno viši intenzitet boli od prvog stadija proširenosti tumora, treći stadij ima statistički značajno viši intenzitet boli od prvog stadija proširenosti tumora, te usporedbom intenziteta boli između drugog i trećeg stadija zaključujemo da treći stadij ima statistički značajno viši intenzitet boli od drugog stadija. Intenzitet boli raste sa stadijem proširenosti tumora.

Usporedbom trajanja boli prema sva tri stadija nije pronađena statistički značajna razlika u trajanju boli prema stupnju proširenosti tumora.

Tipovi boli se statistički značajno razlikuju prema stupnju proširenosti tumora.

#### **Utvrđena je povezanost između intenziteta i tipa boli i proširenosti tumora.**

4. Usporedbom dva razdoblja nije nađena statistički značajna razlika prema spolu i dobi djece, te prema tipu i trajanju boli. Usporedbom dva razdoblja prema proširenosti tumora rezultati pokazuju da su u drugom razdoblju solidni maligni tumori dječje dobi manje prošireni, značajno više tumora bilo je otkriveno u prvom stadiju proširenosti.

Usporedbom dva razdoblja prema intenzitetu boli utvrđena je statistički značajna razlika, značajno je niži intenzitet boli pri postavljanju dijagnoze u drugom razdoblju.

Usporedbom dva razdoblja nađena je statistički značajna razlika u intenzitetu boli i proširenosti tumora. Prema rezultatima može se zaključiti da je u drugom periodu bila bolja kvaliteta zdravstvene zaštite djece oboljele od solidnih malignih tumora, jer je dijagnoza tumorske bolesti postavljena dok je intenzitet boli bio niži i dok su tumori bili u nižem stadiju proširenosti.

Ovo istraživanje daje polazne podatke za daljnja istraživanja incidencije i prevalencije boli djece sa solidnim malignim tumorima, temelj za izradu postupnika prepoznavanja malignih bolesti djece u kojima osobitosti boli, tip, trajanje i intenzitet boli trebaju zauzeti odgovarajuće mjesto, te za edukaciju zdravstvenih radnika o važnosti prepoznavanja boli djece kao mogućeg pokazatelja nastanka maligne bolesti.



## 9. Sažetak

U ovom retrospektivnom istraživanju analizirani su podaci 386 djece liječene od solidnih malignih tumora tijekom deset godina ( 1999.-2008) u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Istraženi su podaci o dobi i spolu djece, o vrsti i proširenosti tumora u vrijeme otkrivanja bolesti, o intenzitetu , tipu i trajanju boli do postavljanja dijagnoze. Tumori su bili podijeljeni prema lokalizaciji u tri grupe : abdominalni, mišićno-koštani i tumori središnjeg živčanog sustava. Proširenost tumora u vrijeme postavljanja dijagnoze analizirana je u tri stadija proširenosti - lokalizirani, operabilni tumori, infiltrirajući, inoperabilni i diseminirani tumori. Određena je incidencija boli prema vrstama tumora i tipovima boli. Uspoređeni su podaci o tipovima boli (somatska, visceralna, neuropatska, mješovita somatska i neuropatska, mješovita somatska i visceralna ), intenzitetu boli mjerenim VAS i FLACC skalom i trajanju simptoma boli u danima do postavljanja dijagnoze s vrstom i proširenošću tumora.

Dobiveni rezultati u dva razdoblja ( 1999.-2003. i 2004.-08.) uspoređeni su kao pokazatelj promjena u kvaliteti zdravstvene zaštite djece oboljele od solidnih malignih tumora.

Incidencija boli u djece sa solidnim malignim tumorima pri postavljanju dijagnoze iznosi 71,5%. Prema vrstama tumora incidencija boli djece oboljele od abdominalnih tumora iznosi 64,6%, od mišićno-koštanih tumora 83,5%, te od tumora SŽS-a 67%.

Rezultati incidencija boli prema tipovima boli pokazali su da incidencija somatske boli iznosi 47,2% , incidencija visceralne boli 12,2 %, incidencija neuropatske boli 5,2%, incidencija mješovite somatske i neuropatske boli 4,4 % te incidencija mješovite somatske i visceralne boli 2,6 %.

Rezultati istraživanja povezanosti između intenziteta, trajanja boli i tipa boli i vrste solidnog malignog tumora dječje dobi pokazali su da postoji povezanost između trajanja i tipa boli s vrstom tumora. Istraživanjem povezanosti intenziteta, trajanja i tipa boli s proširenošću tumora nađena je povezanost između intenziteta i tipa boli i proširenosti tumora.

Hipoteza korelacija tipa, intenziteta i trajanja boli s vrstom tumora je pozitivna te ima prediktivnu vrijednost u ranom dijagnosticiranju solidnih malignih tumora dječje dobi potvrđena je u dijelu povezanosti tipa i trajanja boli s vrstom tumora, te intenziteta boli i proširenošću tumora.

Usporedbom dva razdoblja nađena je statistički značajna razlika u intenzitetu boli i proširenosti tumora. Prema rezultatima možemo zaključiti da je u drugom periodu bila bolja kvaliteta zdravstvene zaštite djece oboljele od solidnih malignih tumora jer je dijagnoza postavljena dok je intenzitet boli bio niži i dok su tumori bili u nižem stadiju proširenosti.

Ovo istraživanje daje polazne podatke za daljnja istraživanja incidencije i prevalencije boli djece sa solidnim malignim tumorima i temelj za izradu postupnika ranog prepoznavanja malignih bolesti djece u koje treba uključiti intenzitet, trajanje i tipove boli .

## **10. Summary**

### INCIDENCE AND CHARACTERISTICS OF PAIN IN CHILDREN WITH SOLID MALIGNANT TUMORS

In this retrospective study data of 386 children with solid malignant tumors treated in Children's Hospital Zagreb during ten years period ( 1999.-2008) were collected. Data of age and gender of children, tumor type and stage at time of diagnosis, and pain characteristics as intensity, type and duration were analysed. Tumors were divided by their localisation to abdominal, musculo-skeletal and tumors of central nervous system. Tumor stages were localised, operable tumor, infiltrating, inoperable and disseminated tumor. Incidence of pain, pain characteristics ( somatic, visceral, neuropathic, mixed somatic and neuropathic and mixed somatic and visceral pain ), pain intensity and duration were compared with types and stages of solid malignant tumors.

Results from two five years intervals were compared ( 1999.-2003. and 2004.-08) as possible indicator of improvement in the quality of pediatric health care.

Incidence of pain in children with solid malignant tumors was 71,5%. Incidence of pain in abdominal tumors was 64,6%, in musculo-skeletal 83,5% and in central nervous system tumors 67%. Incidence of somatic pain was 47,2% , of visceral pain 12,2 % , of neuropathic pain 5,2% , mixed somatic-neuropathic pain 4,4% and incidence of mixed somatic-visceral pain was 2,6 %.

Comparison of pain intensity, duration and pain type and type of solid malignant tumor showed positive correlation between duration of pain, pain type and type of tumor. Comparison of pain intensity, duration and pain type and tumor stage positive correlation was found between intensity and pain type and stage of tumor.

Comparing two five years periods statistically significant difference was found in pain intensity and extensity of tumors. Conclusion is that in the second period the quality of health care of children with SMT was better because diagnosis has been made when intensity of pain was lower and tumors in less extensive stage.

This study is the beginning of further studies of incidence and prevalence of pain in children with solid malignant tumors and foundation of guidelines for early recognition of SMT with emphasis on intensity, duration and characteristics of pain.

## 10. Literatura

1. Pizzo PA, Poplack DG (ur). Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5. izd. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005.
2. Ries LAG, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (ur). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, Bethesda, MD, NIH Pub. No. 99-4649, 1999.
3. Scheurer ME, Bondy MI, Gurney JG. Epidemiology of childhood cancer. U: Pizzo PA, Poplack DG (ur). Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5. izd. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005; 3-19.
4. Kramarova E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. Int J Cancer 1996;68:759-65.
5. Stiller CA. The epidemiology of childhood cancer. Oncogen 2004;23:6429-44.
6. World Health Organization. Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children, Geneva, WHO, 1998.
7. Blaney SM, Kun LE, Hunter J. et al. Tumors of the central nervous system u Pizzo PA, Poplacks DG (ur) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5. izd. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005; 718-771.
8. Paker RJ, Rorke -Adams L, Lan CC et al. Embryonal tumors of CNS. U: Pizzo PA, Poplacks DG (ur) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5. izd. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005; 772-85.
9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler O. et al. WHO Classification of Tumours of the Nervous system. IARC Press, Lyon 2007.
10. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Burger PC et al. The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children : an update of the Pediatric Oncology Group experience. Neuro-Oncology,1999;4:152-61.
11. Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J et al. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. Cancer 2001;92:3155.

12. Lohmann D. Retinoblastoma. *Adv Exp Med Biol* 2010;685:220-7.
13. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management - changes in enucleation, intravenous chemoreduction and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;21:203-12.
14. Chintagumpala M, Chevez- Barrios B, Paysse ED. et al. Retinoblastoma : review of current management. *Oncologist* 2007;12:1237-46.
15. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. U: Pizzo PA, Poplack DG, (ur) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5. izd. Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins Company, 2005; 887-923.
16. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA et al. Sympathetic nervous system tumours. U: *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents : United States SEER program, 1975-95*. National Cancer Institute, Bethesda, 1999;35.
17. Dubois SG, London WB, Zhang Y, et al. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:589–592.
18. Brodeur GM. Clinical and biological aspects of neuroblastoma. U: Vogelstein B, Kinzler KW.(ur) *The genetic basis of human cancer*. 2.izd. New York: McGraw-Hill, Inc., 2002:751–772.
19. Fernandez C, Geller JI, Ehrlich PF et al. Renal tumors U: Pizzo PA, Poplack DG .*Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5. izd. Philadelphia Lippincott Williams &Wilkins, 2005; 861-885.
20. Martinez CH, Dave S, Izawa J. Wilm's tumor. *Adv Exp Med Biol* 2010;685:196-209.
21. Castellino SM, McLean TW. Pediatric genitourinary tumors. *Curr Opin Oncol* 2007;19:248-53.
22. Stinger MD. Liver tumors. *Sem Ped Surg* 2000;9:196-208.
23. Meyers RL, Aronson DC, Von Schweinitz D. et al. Pediatric liver tumors. U: Pizzo PA, Poplack DG (ur) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5. izd. Philadelphia Lippincott Williams &Wilkins, 2005; 838 -860.

24. Meyers RL. Malignant liver tumors in children. *Pediatr Health* 2008;2:617–629.
25. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 2007;42:1797–1803.
26. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol* 2007;16:195–203.
27. Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. U: *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents : United States SEER program 1975-95*. National Cancer Institute, Bethesda 1999.
28. Weber K, Damron TA, Frassica FJ, Sim FH. Malignant bone tumors. *Instr Course Lect* 2008;57:673-88.
29. Heare T, Hensley MA, Dell'Orfano S. Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Curr Opin Pediatr* 2009 ;21:365-72.
30. Gorlick R, Bielack S, Teot L. et al. Osteosarcoma. U: Pizzo PA, Poplack DG ( ur ). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5. izd. Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 1016-44.
31. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115:1531–43.
32. Hawkins DS, Bölling T, Dubois S et al. Ewing Sarcoma. U: Pizzo PA, Poplack DG( ur). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5. izd. Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins, 2005. str 988-1014.
33. Wexler LH, MeyerLee WH, Helman J. Rhabdomyosarcoma. U: Pizzo PA, Poplack DG ( ur). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5. izd. Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins, 2005.
34. Ruymann FB, Grovas AC. Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcomas. *Cancer Invest* 2000;18:223-41.

35. Hayes–Jordan A, Andrassy R. Rhabdomyosarcoma in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:373-8.
36. Huh WW, Skapek SX. Childhood rhabdomyosarcoma: a new insight on biology and treatment. *Curr Oncol Rep* 2010;12:402.-10.
37. Schechter N, Berde C, Yaster M (ur). *Pain in Infants, Children and Adolescents*, 2. izd, Philadelphia Lippincott, Williams and Wilkins, 2003.
38. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR et al. (ur). *Bonica's Management of Pain*, 4. izd, Philadelphia Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
39. Bruera ED, Portenoy RK (ur). *Cancer pain: Assessment and Management*. 2. izd. Cambridge University Press, 2009.
40. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. U: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR et al. (ur). *Bonica's Management of Pain*. 3. izd. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2001;17-25.
41. Loizzo A, Loizzo S, Capasso A. Neurobiology of pain in children; an overview. *Open Biochem J* 2009;2418-25.
42. Casillas J, Zeltzer LK. Cancer pain in children. U: *Bonica's Management of pain*, 4. izd. Philadelphia Lippincott, Williams & Wilkins, 2001; 669-85.
43. Collins JJ, Berde CB. Cancer pain in children. U: Bruera ED, Portenoy RK (ur). *Cancer pain: Assessment and Management*. 2. izd. Cambridge University Press, 2009; 343-63.
44. Collins JJ, Weisman SJ. Management of Pain in Childhood Cancer. U: Schechter N, Berde C, Yaster M (ur). *Pain in Infants, Children and Adolescents*, 2. izd, Philadelphia Lippincott, Williams and Wilkins, 2003; 517-20.
45. Hearn J, Higginson IJ. Cancer pain epidemiology - a systematic review. U: Bruera ED, Portenoy RK (ur) *Cancer Pain Assessment and Management*, Cambridge University Press 2003; 19-36.

46. Krane EJ, Cassillas J, Seltzer LK. Pain and Symptom Management . U: Pizzo PA,Poplack DG (ur) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5.izd. Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 1256-88.
47. Charlton JE ed. Core Curriculum for professional education in pain. IASP Press Seattle 2005.
48. Cancer Pain in Children-global year against pain 2008.-09. IASP University Press
49. Goldschneider KR, Mancuso TJ, Berde CB. Pain and its management in children. U: Bonica's Management of Pain 3. izd. Philadelphia Lippincott Williams &Wilkins 2001.
50. Cervero F, Laird JMA . Visceral pain. The Lancet 1999;353:2145-8.
51. Gonzales GR, Tuttle SI, Thaler HT, Manfredi M. Central pain in cancer patients. J of Pain 2003;4:351-4.
52. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S et al. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Semin Oncol 2006;33:15-49.
53. Ingelmo PM, Fumagalli R. Neuropathic pain in children. Minerva Anesthesiol. 2004;70:393-8.
54. Lema MJ,Foley KM,Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. The Oncologist 2010;15:3-8.
55. Jacob E. Neuropathic pain in children with cancer. J Pediatr Oncol Nurs 2004;21:350-7.
56. Manfredi PL, Gourdez GR, Sady R. Neuropathic pain in patients with cancer. J Palliat Care 2003; 19: 115-8.
57. Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assesment in infants and children. Ped Clin North Am 2000;47:487-512.
58. American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, American Pain Society, Task Force on Pain in Infants, Children and



Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2001;108:793-97.

59. Blount RC, Loiselle LA. Behavioural assesment of paediatric pain. *Pain* 2009;14:47-52.

60. von Baeyer CL, Spagrud LJ. Systematic review of observational ( behavioural ) measures of pain for children and adolescents aged 3-18years. *Pain* 2007;127:140-50.

61. Merkel SI, Voepel -Lewis T, Shayevitz JR et al. The FLACC. A behavioural scale for scoring pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997;23:293-7.

62. Bijur PE, Silver W, Gallagher Ej. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med* 2001;8:1153-7.

63. Johansson M ,Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care* 2009;14:122-30.

64. Tomlinson D, von Baeyer CC, Stinson JN, Sung L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics* 2010;126:1168-98.

65. Niscola P, Cartoni I, Romani C et al. Epidemiology, features and outcome of pain in patients with advanced hematological malignancies followed in home care program : an Italian survey. *Annals of Hematology* 2007; 86:671.-6.

66. Mc Guire DB. Occurence of cancer pain. *The Oncologist*, 2010; 15:3-8.

67. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M. et al. The epidemiology of cancer pain. *Canc Invest* 2005;23:182-90.

68. Vuorinen E. Pain as an early symptom in cancer. *Clin J Pain* 1993;9:272-8.

69. Elliot SC, Miser AW, Dose AM et al. Epidemiologic features of pain in pediatric cancer patients : a co-operative community- based study. *Clin J Pain* 1991;7:263-8.

70. Ljungman G, Gordth T, Sorensen S, Krenger A. Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey. *Ped Hemat Oncol* 2000;17:211-21.
71. Ljungman G, Gordth T, Sorensen S, Krenger A. Pain in pediatric oncology : interview with children, adolescents and parents. *Acta Paediatrica* 1999;88: 623-30.
72. Miser AW, Mc Calla J, Dothage JA et al. Pain as a presenting symptom in children and young adults with newly diagnosed malignancy. *Pain* 1987;29:85-90.
73. Miser AW, Dothage JA, Wesley RA. The prevalence of pain in pediatric and young adults cancer patients. *Pain* 1987;29:73-85.
74. Bezer M, Erol B, Kocaoglu B et al. Low back pain among children and adolescents. *Acta Orthop Traum Turc* 2004;38:138-44.
75. Antunes NL. Back and neck pain in children with cancer. *Pediat Neurology* 2002;27:46-8.
76. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:1107-8.
77. Medine LS, Kuntz KM, Pomeroy S. Children with headache suspected of having a brain tumor: a cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. *Pediatrics* 2001;108:255-63.
78. Pfund Z, Szapary L, Jaszberenyi O, Nagy F, Czopf J. Headache in intracranial tumor. *Cephalalgia* 1999;19:787-90.
79. The Childhood Brain Tumor Consortium. The epidemiology of headache among children with brain tumors. *Journal of Neuro-oncology* 1991;10:31-46.
80. Dorner L, Fritsch Mj, Stark AM et al. Posterior fossa tumors in children : how long does it take to establish the diagnosis ? *Child Nerv Syst* 2007;23:887-890.
81. Halperin EC, Friedman HS. Is there a correlation between duration of presenting symptoms and stage of medulloblastoma at the time of diagnosis? *Cancer* 1996;15:874.
82. Jacob E, Hesselgrave J, Sambuco G, Hockenberry M. Variations in pain, sleep and activity during hospitalization in children with cancer. *J Ped Oncol Nurs* 2007;24:208-19.

83. Zernikow B, Meyerhoff U, Michel E, Wiesel T et al. Pain in pediatric oncology - children's and parents perspective. *Europ Journal of Pain* 2005;9:395-406.
84. Max M, Portenoy R, Laska E (ur) *Advances in Pain Research and Therapy*, Raven Press, New York 1991.
85. Kilburn LB, Malogolowkin MH, Quinn JJ et al. Clinical Assesment and Differential Diagnosis of the Child with Suspected Cancer. U: Pizzo PA, Poplack DG (ur). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5. izd. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005;123-135.
86. Saha V, Love S, Eden T. et al. Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 1993;68:771-4.
87. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis od pediatric solid tumors. *J Pediatr* 1991; 119:725-3.
88. Dang-Tan T, Franco EI. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 2007;110:703-13.
89. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:468-74.
90. Haimi M, Peretz Wahim M et al. Delay in diagnosis of children with cancer - a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21 :37-48.

## ŽIVOTOPIS

Diana Butković rođena je u Zagrebu 2. kolovoza 1958. godine.

1977. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, te diplomira 28. lipnja 1982. godine.

U DZ Trnje obavlja pripravnički staž i obavezni rad u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

1987. god započinje specijalizaciju iz anesteziologije i reanimatologije u Klinici za dječje bolesti Zagreb

4. veljače 1993. polaže specijalistički ispit

Tijekom specijalizacije pohađa poslijediplomski studij „Perinatologija i neonatologija“ i

9. siječnja 1998. magistrira obranom magistarskog rada «Klinička procjena intenziteta boli u primjeni poslijeoperacijske analgezije u novorođenčadi»

13. ožujka 2007. stiče naslov primarijus

10. svibnja 2007. postaje uži specijalist iz intenzivne medicine

Član je stručne grupe Ministarstva zdravstva i Hrvatskog liječničkog zbora za izradu prijedloga kliničke smjernice « Kontrola boli»

Suradnik je Referentnog centra za solidne maligne tumore dječje dobi Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Voditelj je Tima za liječenje boli i osnivač Ambulante za liječenje boli Klinike za dječje bolesti Zagreb od 2002. godine.

Prepoznala je problem liječenja akutne i kronične boli djece te održala mnogobrojna predavanja kojima je educirala liječnike i ostale zdravstvene radnike o potrebi prepoznavanja i sprječavanja akutne i kronične boli djece.

2007.-2009. godine suradnik je na TEMPUS projektu Europske Unije „ Pain and palliative medicine project“ kao organizator i predavač

2009. osnivač je i voditelj Tima i Povjerenstva za palijativnu skrb djece Klinike za dječje bolesti Zagreb

Organizator i voditelj Poslijediplomskog tečaja I. kategorije trajne izobrazbe liječnika

„ Liječenje boli u djece“ kontinuirano od 2005. godine

Autor je poglavlja u sveučilišnim udžbenicima :

1. J. Hančević i suradnici «ABC kirurške svakodnevnice“, Medicinska naklada Zagreb, 2006.
2. M. Jukić, V. Majerić Kogler, M. Fingler „Bol-uzroci i liječenje „ Medicinska naklada Zagreb, 2010.
3. J. Meštrović i suradnici „Hitna stanja u pedijatriji “ Medicinska naklada Zagreb, 2011.
4. M. Jukić, I. Huseđinović, V. Majerić Kogler, J. Žunić „ Klinička anesteziologija „ drugo izdanje

Autor više od 20 znanstvenih i stručnih radova u indeksiranim časopisima poput British Journal of Anesthesia, Pediatric Anaesthesia, European Journal of Anesthesia, Pediatrics Croatica, Liječnički vjesnik , Collegium Anthropologicum, Prenatal and Neonatal Medicine.

Aktivno sudjeluje na više od 50 hrvatskih, europskih i svjetskih kongresa iz područja dječje anesteziologije, intenzivne medicine, liječenja boli, palijativne skrbi.

Član je IASP - International Association for the Study of Pain

ESA - European Society of Anesthesiologists

ESPA - European Society of Pediatric Anaesthesia

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje

Hrvatsko društvo intenzivne medicine

Hrvatsko društvo za liječenje boli

Hrvatsko društvo za palijativnu medicinu

Hrvatsko društvo za akupunkturu

**Popis kratica:**

AF	alkalna fosfataza
AFP	alfa feto protein
ALL	akutna limfatička leukemija
AMPA	alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propion
ANOVA	analysis of variance
B-HCG	beta humani horiogonadotropin
CEA	karcinoembrionski antigen
CT	kompjuterizirana tomografija
CHEOPS	Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale
EEG	elektroencefalografija
FLACC	Face,Legs,Activity,Cry ,Consolability
GABA	gama -amino maslačna kiselina
HCC	hepatocelularni karcinom
IASP	International Association for the Study of Pain
IKT	intrakranijalni tlak
MIBG	metil -iod –benzyl- guanidine
MR	magnetska rezonancija
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin limfom
NMDA	N –metil-d-aspartat
NIPS	Neonatal and Infants Pain Scale
OPS	Objective Pain Scale
PET	pozitron emisijska tomografija
PNET	primitivni neuroektodermalni tumor
RIPS	Riley Infant Pain scale
RTG	roentgen
RMS	rabdomiosarkom
SEER	Surveillance,Epidemiology,End Results
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
SŽS	središnji živčani sustav

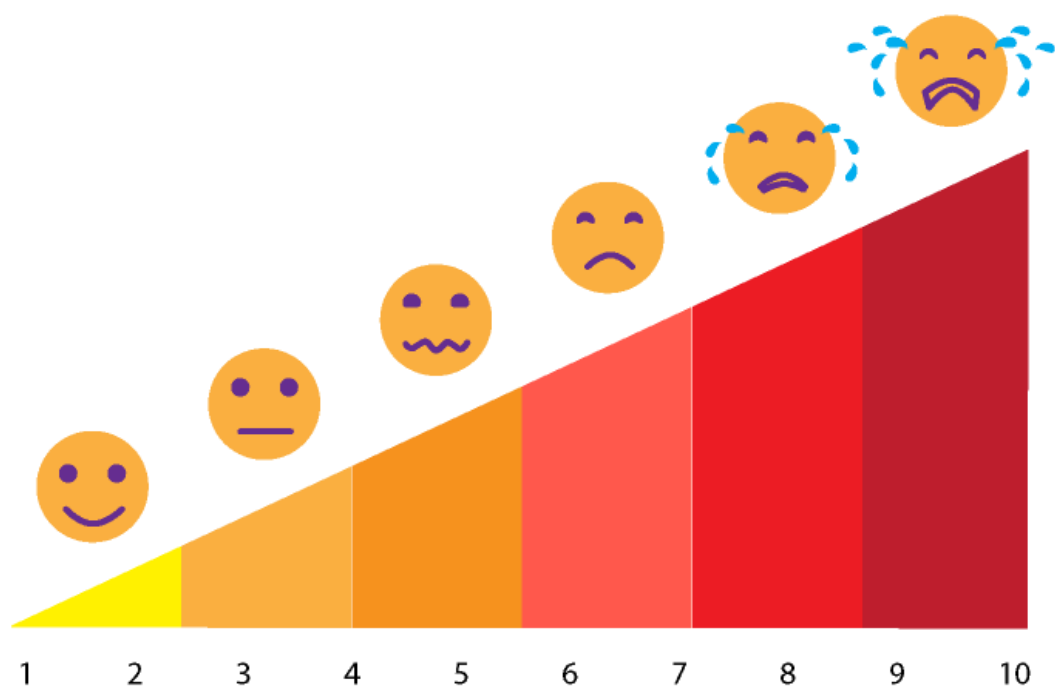
TCCD transkranijalni kolor Doppler

UZ ultrazvuk

VAS vizualno -analogna skala

WDR wide dynamic range

**Prilog 1. Vizualno-analoga skala procjene boli (Klinika za dječje bolesti Zagreb)**





Prilog 2. Skala ponašanja modificirana prema FLACCu (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability*)

	0	1	2
<b>IZRAZ LICA</b>	nema posebnog izražaja, neutralno ili smiješak	grimase	drhti bradica, stisnuta usta
<b>POLOŽAJ NOGU</b>	normalan položaj, opuštene	nemirne, napete	privučene trbuhu ili udaranje
<b>AKTIVNOST</b>	mirno leži, lako se pokreće	napet, nemiran	zgrčen, tijelo u luku
<b>PLAČ</b>	ne plače, spava ili budan	plače, stenje, povremeno se žali na bol	stalno plače, vrišti, učestalo se žali na bol
<b>UTJEŠLJIVOST</b>	opušten, zadovoljan	može se utješiti dodirom, zagrljajem	neutješan

Merkel SI, Voepel Lewis T, Shayewitz JR. et al. The FLACC. A behavioural scale for scoring pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997;23:293-7.

## Dodatak 3. Povijest bolesti Ambulante za liječenje boli Klinike za dječje bolesti Zagreb

Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Klaićeva 16, Zagreb

Ambulanta za liječenje boli djece  
tel. 01/ 46 00 176

### POVIJEST BOLESTI

br. kartona \_\_\_\_\_ datum: \_\_\_\_\_

IME I PREZIME: \_\_\_\_\_

DATUM ROĐENJA: \_\_\_\_\_

ADRESA: \_\_\_\_\_

#### ANAMNESIS VITAE

-Trudnoća i porod: \_\_\_\_\_

-dosadašnje bolesti: \_\_\_\_\_

-sadašnja bolest: \_\_\_\_\_

-lijekovi: \_\_\_\_\_

-alergije: \_\_\_\_\_

#### ANAMNEZA BOLI

-početak: \_\_\_\_\_

-kvaliteta: \_\_\_\_\_ (pečenje, oštra mukla, tupa bol...)

-karakter: \_\_\_\_\_

-Širenje: \_\_\_\_\_

-Intenzitet

FLACC: \_\_\_\_\_ VAS: \_\_\_\_\_

-faktori koji pojačavaju bol: \_\_\_\_\_

-faktori koji ublažavaju bol: \_\_\_\_\_

-trajanje: \_\_\_\_\_

#### KONZILIJARNI PREGLEDI

-Neurolog: \_\_\_\_\_

-Fizijatar: \_\_\_\_\_

-Pedijatar: \_\_\_\_\_

-Ortoped: \_\_\_\_\_

-Kirurg: \_\_\_\_\_

#### NALAZI

-RTG: \_\_\_\_\_

-Ultrazvuk: \_\_\_\_\_

-TCCD: \_\_\_\_\_

-EEG: \_\_\_\_\_

-CT: \_\_\_\_\_

-MRI: \_\_\_\_\_

#### FIZIKALNI PREGLED

-Neurološki: \_\_\_\_\_

-Muskulo-skeletni:

\_Regija boli: \_\_\_\_\_

\_Štednja pokreta (funkc. procjena): \_\_\_\_\_

\_RR: \_\_\_\_\_

\_Puls: \_\_\_\_\_

\_Disanje: \_\_\_\_\_

#### RADNA HIPOTEZA

##### -TERAPIJA

-Medikalmentozna (titracija doze): \_\_\_\_\_

-TENS: \_\_\_\_\_

-Laser: \_\_\_\_\_

-Laser akupunktura: \_\_\_\_\_

-infiltracija trigger točaka: \_\_\_\_\_

-Regijonalna analgezija: \_\_\_\_\_

#### NAPOMENE:

\_\_\_\_\_