

LIJEČENJE PALIJATIVNOM RADIOTERAPIJOM METASTAZA U SREDIŠNJEM ŽIVČANOM SUSTAVU

Komljenović, Ana-Marija

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:490379>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Komljenović Ana-Marija

LIJEČENJE PALIJATIVNOM RADIOTERAPIJOM METASTAZA U SREDIŠNJEM
ŽIVČANOM SUSTAVU

Završni rad

Rijeka, 2020.

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF HEALTH STUDIES

UNDERGRADUATE STUDY OF RADIOLOGICAL TECHNOLOGY

Komljenović Ana-Marija

PALLIATIVE RADIOTHERAPY TREATMENT OF METASTASES IN THE CENTRAL
NERVOUS SYSTEM

Final work

Rijeka, 2020.

Mentor rada: iz.prof.doc.dr.sc. Ingrid Belac Lovasić, dr.med.

Završni rad obranjen je dana _____ u/na _____,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____



Izješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	
Studij	PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ RADIOLošKE TEHNOLOGIJE
Vrsta studentskog rada	PREGLEDNI
Ime i prezime studenta	KOPLJENOVIĆ ANA
JMBAG	0351005352

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	LIJEČENJE PALIJATIVNOM RADIOTERAPIJOM METASTAZA U SREDIŠNJEM ŽIVČANOM SUSTAVU
Ime i prezime mentora	PROF.DR.SC. INGRID BELAC-LOVASIĆ
Datum zadavanja rada	
Datum predaje rada	
Identifikacijski br. podneska	
Datum provjere rada	
Ime datoteke	ZAVRŠNI ANA 2020-original.odt
Veličina datoteke	2.36 M
Broj znakova	37815
Broj riječi	5678
Broj stranica	46

Podudarnost studentskog rada:

PODUDARNOST	
Ukupno	11,00%
Izvori s interneta	2,00%
Publikacije	1,00%
Studentski radovi	1,00%


Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

15.07.2020

Potpis mentora


Ingrid Belac-Lovasić
radiološka tehnologija
013269

Zahvala

Zahvaljujem se od srca svojoj obitelji i bližnjima na podršci i razumijevanju tijekom mog studiranja.

Zahvaljujem se svojoj mentorici iz.prof.doc.dr.sc. Ingrid Belac Lovasić i svim dijelatnicima Klinike za radioterapiju i onkologiju na savjetima i prenesenom stručnom znanju te pomoći koju su mi pružili prilikom izrade ovog završnog rada, ali i tijekom mojeg visokog obrazovanja.

SAŽETAK

Brzim dijeljenjem malignih stanica primarni tumor može metastazirati putem limfe ili krvi u neki od organiskih sustava. Neki tumoru imaju veću mogućnost pojave presadnica u središnjem živčanom sustavu od drugih. Zbog tih spoznaju tijekom vremena razvile su se brojne metode terapije te mogućnosti potencijalne prevencije presadnica u SŽS-u što uzrokuje povećanje stope izlječenja i smanjuje smrtnost. Multidisciplinarni tim pristupa svakom bolesniku individualno ovisno o stadiju, biologiji tumora, dobi bolesnika te općeg stanja bolesnika. Paliјativna radioterapija ima vodeću ulogu liječenja metastaza u SŽS-u.

Ključne riječi: presadnice u središnjem živčanom sustavu, radioterapija, paliјativna radioterapija, nuspojave

SUMMARY

By rapidly dividing malignant cells, the primary tumor can metastasize via lymph or blood to some of the organ systems. Some tumors have a greater chance of developing metastases in the central nervous system than others. Because of these findings over time, the methods of therapy and the possibility of potential prevention of metastases in the CNS have been shown to be distinct, which is necessary to increase cure rates and reduce mortality. Palliative radiotherapy has the leading treatment of CNS metastases.

Key words: metastases in the CNS, radiotherapy, palliative radiotherapy, side effects

SADRŽAJ

1.	UVOD	9
2.	SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV	10
2.1.	<i>Anatomska struktura živčanog sustava</i>	10
2.1.1.	<i>Struktura središnjeg živčanog sustava</i>	11
2.2.	<i>Bolesti središnjeg živčanog sustava</i>	13
3.	METASTAZE	14
3.1.	<i>Etiologija</i>	15
3.1.1.	<i>Čimbenici rizika</i>	15
3.2.	<i>Epidemiologija</i>	16
3.2.1.	<i>Incidencija</i>	16
3.3.	<i>Klinička manifestacija</i>	17
3.4.	<i>Dijagnoza</i>	18
3.5.	<i>Prognoza</i>	21
3.6.	<i>Pristup bolesniku s presadnicama u mozgu</i>	21
4.	TERAPIJSKI POSTUPCI.....	22
4.1.	<i>Simptomi</i>	22
4.2.	<i>Liječenje</i>	22
5.	KIRURŠKO LIJEČENJE.....	24
6.	RADIOTERAPIJA.....	25
6.1.	<i>Planiranje radioterapije</i>	25
6.2.	<i>WBRT – whole-brain radiotherapy</i>	26
6.3.	<i>Profilaktička kranijalna iradijacija</i>	26
7.	PALIJATIVNA RADIOTERAPIJA	28
8.	KEMOTERAPIJA.....	30

9.	OSTALI OBLICI TERAPIJE (LIJEČENJA)	31
9.1.	<i>Stereotaksijska radiokirurgija i stereotaksijska radioterapija</i>	31
9.2.	<i>Laserska intersticijska termalna terapija (LITT)</i>	33
9.3.	<i>Sistemska terapija u HER2 pozitivnih moždanih metastaza</i>	33
9.4.	<i>Potporna njega u moždanim metastazama</i>	35
10.	NUSPOJAVE RADIOTERAPIJE	36
10.1.	<i>Kožne reakcije</i>	36
10.2.	<i>Nuspojave u središnjem živčanom sustavu</i>	37
11.	ZAKLJUČAK	39
12.	LITERTURA	40
13.	PRILOZI	43
14.	KRATICE	44

1. UVOD

Mnogi maligni tumori mogu metastazirati u središnji živčani sustav kao posljedica nepravovremenog otkrivanja ili kasnog liječenja primarnoga karcinoma. Presadnice u središnjem živčanom sustavu mogu biti multiple ili solitarne. Tumori pluća, dojke i maligni melanomi često daju presadnice u SŽS. Presadnice su udaljene stanice tumora koju su se proširile putem krvi ili limfe do nekog organa u tijelu. One su znak proširenosti maligne bolesti. Bolesnici s tumorom SCLC-a spadaju u visoko rizične te se kod njih može liječiti profilaktičnom radioterapijom CNS-a. Većina metastaza u SŽS-u nije osjetljiva na kemoterapiju, ali postoje iznimke kao što SCLC i rak dojke HER-2 pozitivan.

2. SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV

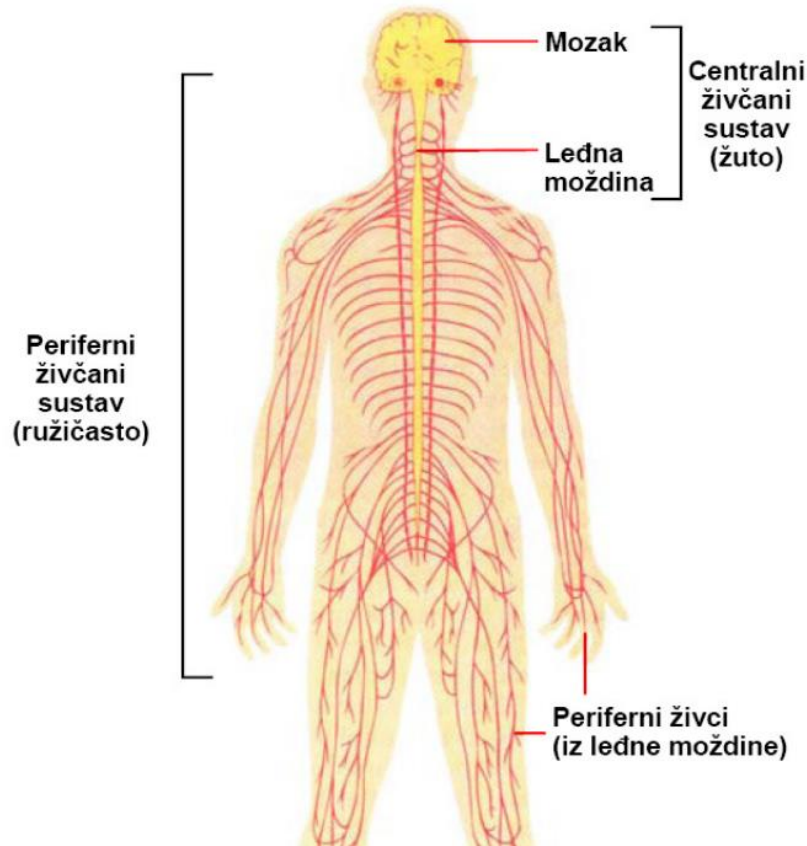
2.1. *Anatomska struktura živčanog sustava*

Živčani sustav (*lat. Systema nervosum*) upravlja i regulira mišićnim kontrakcijama koje su posljedica reakcije na podražaje osjetila. Osim toga upravlja izlučivanjem endokrinih i egzokrinih žljezda. Živčani sustav prima s periferije podražaje, obrađuje ih, objedinjuje i šalje impulse natrag na periferiju kao odgovor na taj podražaj. Time se osigurava fiziološka cjelovitost organizma i povezuje ga s vanjskim svijetom.

Živčani sustav možemo podijeliti prema morfologiji i prema njegovoj funkciji.

Morfološki ga prema smještaju i osobitosti dijelimo na (Slika 1.):

1. Središnji živčani sustav (*systema nervosum centrale*) – tvore ga mozak (*encephalon*) i kralježnična moždina (*medulla spinalis*)
2. Periferni živčani sustav (*systema nervosum periphericum*) – sačinjavaju ga živci i gangliji
(2)



Slika 1. Prikaz središnjeg i perifernog živčanog sustava (26)

Funkcionalna podjela:

- 1 Cerebrospinalni ili somatski živčani sustav koji je pod utjecajem naše volje
2. Autonomni ili vegetativni živčani sustav koji nije pod utjecajem naše volje, a odgovoran je za održavanje života. (1)

2.1.1. Struktura središnjeg živčanog sustava

Središnji živčani sustav tvore mozak i kralježnična moždina. Morfološki ga dijelimo na veliki mozak (*cerebrum*), mali mozak (*cerebellum*) i na moždano deblo (*truncus cerebri*). Mozak još dijelimo na krajnji mozak (*telencephalon*) i međumozak (*diencephalon*). Telencefaloni izgrađuju dvije moždane polutke i središnji neparni dio. Središnji neparni dio je izgrađen od vlakna koji povezuje te dvije polutke. Moždano deblo čine produljena moždina (*medulla*

oblongata), most (*pons*) i srednji mozak (*mesencephalon*). Mozak je smješten u lubanjskoj šupljini koja je obavijena i zaštićena koštanom strukturom, a kralježnična moždina ispunjava kralježnični kanal. (1)

2.1.1.1. Kralježnična moždina

Kralježnična moždina je smještena u kralježničnom kanalu, a proteže se od velikog otvora (*foramen magnum*), odnosno prvog vratnog do drugog lumbalnog kralješka te time ima duljinu od približno 40 do 45 centimetara. Ima oblik štapa koji svojim oblikom odgovara kralježnici. U svom središtu je šupljina koja se zove središnji kanal, a oko nje su raspoređena siva tvar koja je karakteristična oblika i bijela tvar. Iz kralježnične moždine obostrano izlaze živci. Ima 31 par moždinskih živaca (*nervi spinales*), a imenovani su prema segmentima kralježnične moždine iz kojih izlaze. Moždinski živci izlaze pomoću dva korijena. Prednji korijen izgrađuje eferentna vlakna, a stražnji aferentna. Kralježnična moždina je zadebljana na dva mjesta. To su mjesta gdje izlaze moždinski živci za inervaciju ruku i nogu. (1)

2.1.1.2. Mozak

Morfološka podijela mozga je na veliki mozak, mali mozak i moždano deblo. Moždano deblo se nastavlja na kralježničnu moždinu. (1)

2.2. *Bolesti središnjeg živčanog sustava*

One obuhvaćaju bolesti mozga, živaca, mišića i kralješnične moždine te se mogu podijeliti na tumorske i netumorske. (4)

U skupinu netumorskih bolesti mozga se ubrajaju upalne bolesti, infekcije, neurodegenrativne, autoimune i genetske bolesti te trauma. (5)

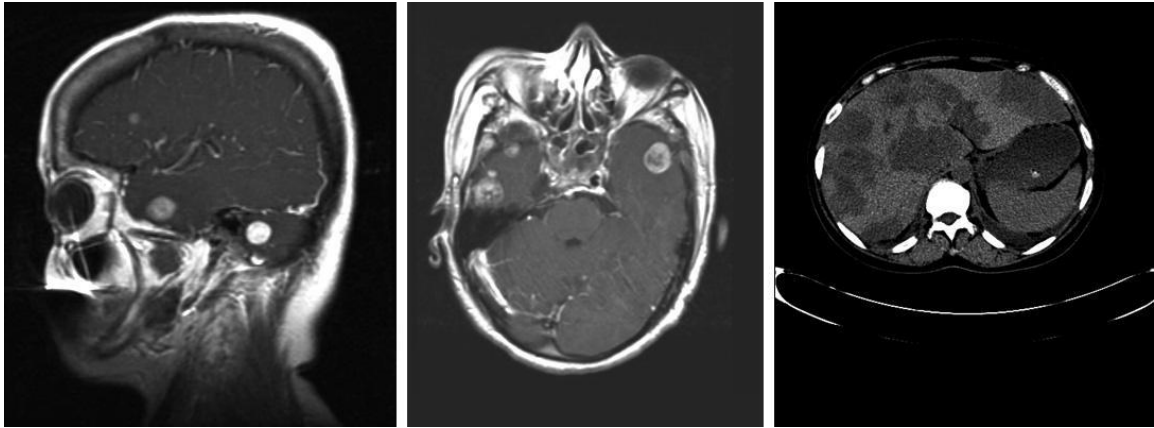
Tumore SŽS-a dijelimo na benigne i maligne, ali su prema lokalizaciji svi tumori zloćudni zato što bilo kakav ekspanzivni proces unutar koštanog oklopa u kojem se nalazi SŽS ima sposobnost da uzrokuje neurološke ispade, poremećaje svijesti ili smrt. Najčešći tumori mozga su upravo presadnice iz drugih primarnih žarišta te je njihova učestalost veća za 10 puta od primarnih tumora tog područja. Metastaze u SŽS-u su prilikom obdukcije prisutne u 20 - 40 % bolesnika koji umiru od raka. (2)

3. METASTAZE

Metastaze u SŽS-u su solidne mase koje potiskuju okolno zdravo tkivo. To su presadnice iz drugih primarnih žarišta, a incidencija javljanja im je veća nego javljanje primarnih tumora SŽS-a. Mogu biti solitarne ili multiple lezije (Slika 2. i 3.). U više od 50% bolesnika koji imaju metastaze one su multiple. Širenje metastaza odvija se pretežno arterijskom cirkulacijom. Može se i odvijati Batsonovim venskim pleksusom kod oboljelih s gastrointestinalnim tumorima što je rijetko. Metastaze su ovalne, dobro ograničene lezije na granici sive i bijele tvari, okružene edemom koja je posljedica narušavanja krvno-moždane barijere. Najčešće su to presadnice raka pluća, raka dojke i malignog melanoma u CNS-u. Mikrocelularni tumor pluća najčešće daje presadnice, te više od polovice bolesnika s tim karcinomom može dobiti presadnice. Osim toga veliku učestalost za diseminaciju pokazuju melanomi. (12) Zbog napretka onkološkog liječenja bolesnici s metastazama značajno duže žive. Zbog neprohodnosti krvno-moždane barijere za većinu citostatika, mozak često može postati mjesto nekontrolirane metastatske bolesti. (2)



Slika 2. Solitarna presadnica (8)



Slika 3. Multiple presadnice (14)

3.1. Etiologija

Moždane su metastaze, prema obdukcijским nalazima, prisutne u približno 25% bolesnika koji umiru od karcinoma, a simptomi su izraženi kod samo dvije trećine ili tri četvrtine takvih bolesnika. Većinom se moždane metastaze susreću tek u bolesnika s izrazito raširenom bolešću, a u manjeg broja bolesnika mogu biti prvi znak bolesti. Učestalost pojave metastaza prema sijelima primarnih tumora sljedeće su: rak pluća 26,3%, rak dojke 15,8%, kolorektalni karcinom 4,5%, urogenitalni tumori 12,8%, melanom 37%, rak prostate 5,3%, karcinom gušterače 4%, leukoze 4%, malignomi ženskog reproduktivnog sustava 1,5%. Navedeni podaci temelje se na osnovu kliničkih ispitivanja, dok podaci rađeni na temelju autopsija daju još veće postotke, npr. za rak pluća 48%, za rak dojke 20 %. (6)

3.1.1. Čimbenici rizika

Teško je strogo definirati čimbenike rizika za nastanak tumora središnjeg živčanog sustava. Kao mogući rizični ili etiološki faktori navode se genski čimbenici koji su već godinama na prvom mjestu, zatim kemijski agensi, virusi i trauma. Poznati su slučajevi nastanka zloćudnog tumora u SŽS-u uzrokovani ionizirajućim zračenjem. Genske promjene koje dovode do nastanka tumora jesu aktivacija proto-onkogeni (geni odgovorni za zloćudnu transformaciju) i inaktivacija tumor – supresorskog gena tj. geni čiji gubitak ili inaktivacija dovode do nastanka tumora. (6)

Rak dojke je jedan od tumora koji metastazira u SŽS. Veći rizik imaju žene koje imaju HER2 pozitivne receptore, negativne estrogenske receptore, visoku proliferacijske aktivnost i mlade dobi. (7)

Visokorizična skupina su i bolesnici koji boluju od SCLC-a (small cellular lung cancer).

3.2. *Epidemiologija*

Najčešći rizični čimbenici koji mogu uzrokovati tumore su genetski čimbenici, pušenje, nepravilna prehrana, virusi te još neki drugi. (8)

3.2.1. *Incidencija*

Teško je precizno odrediti incidenciju pojave metastaza SŽS-a kod bolesnika oboljelih od malignih tumora zbog metodoloških ograničenja. Studije su procjenile da godišnje ima 10 novooboljelih na 100000 stanovnika. Osim procjene podataka imamo i prikupljene podatke iz kliničkih ispitivanja te obdukcija koji govore da na području Sjeverne Amerike ima oko 200000 novooboljelih na godinu. Gotovo 80% presadnica koje su se proširile iz primarnih karcinoma pluća, dojke te karcinom bubrežnih stanica, melanom i adenokarcinomi gastrointestinalnog trakta od kojeg je većina kolorektalni karcinom je lokalizirano u moždanoj hemisferi, 15% je lokalizirano u cerebelum i 3% u bazalnim ganglijima. (8)

Noviji podaci ukazuju da u prosjeku 20 do 40 % bolesnika s karcinomom mogu razviti BRM (brain metastases). 30 – 50 % bolesnika koji boluju od SCLC-a i 5 - 15 % žena koje imaju karcinom dojke mogu razviti metastaze.

U RH incidencija oboljelih od karcinoma pluća je 71,7 novooboljelih na 100000 dok je standardna stopa oboljelih u EU 48,3 na 100000 (Slika 4). (9)

	Grube stope / 100 000	Stand. stope (EU) / 100 000		Crude rates / 100,000	Stand. rates (EU) / 100,000
INCIDENCIJA RAKA			CANCER INCIDENCE		
• Ukupna	535,3	369,9	• Total	535.3	369.9
• Muškarci	590,0	442,2	• Male	590.0	442.2
• Žene	484,3	323,0	• Female	484.3	323.0
INCIDENCIJA RAKA VRATA MATERNICE	12,9	11,0	CERVICAL CANCER INCIDENCE	12.9	11.0
INCIDENCIJA RAKA DOJKE	126,3	89,2	BREAST CANCER INCIDENCE	126.3	89.2
INCIDENCIJA RAKA TRAHEJE, BRONHA I PLUĆA			TRACHEA, BRONCHUS AND LUNG CANCER INCIDENCE		
• Ukupno	71,7	48,3	• Total	71.7	48.3
• Muškarci	108,3	79,8	• Male	108.3	79.8
• Žene	37,5	23,9	• Female	37.5	23.9
MORTALITET OD RAKA			CANCER MORTALITY		
• Ukupni	333,3	207,5	• Total	333.3	207.5
• Muškarci	395,8	287,7	• Male	395.8	287.7
• Žene	275,0	151,2	• Female	275.0	151.2
MORTALITET OD RAKA VRATA MATERNICE	5,1	3,4	CERVICAL CANCER MORTALITY	5.1	3.4
MORTALITET OD RAKA DOJKE	47,7	27,1	BREAST CANCER MORTALITY	47.7	27.1
MORTALITET OD RAKA TRAHEJE, BRONHA I PLUĆA			TRACHEA, BRONCHUS AND LUNG CANCER MORTALITY		
• Ukupno	67,1	44,3	• Total	67.1	44.3
• Muškarci	103,6	75,5	• Male	103.6	75.5
• Žene	33,1	20,4	• Female	33.1	20.4
Kumulativna stopa incidencije (od 0 do 74 godina) bila je 30,8% za oba spola. Viša je za muškarce – 36,8% nego za žene – 26,2%. Kumulativna stopa mortaliteta bila je 15,6%; odnosno 21,2% za muškarce i 10,9% za žene.			Cumulative incidence rate for 0-74 years was 30.8% for both sexes, being higher in males (36.8%), than females (26.2%). Cumulative mortality rate (0-74) was 15.6%, respectively 21.2% for males and 10.9% for females.		

Slika 4. HZJZ – incidencija raka u RH 2015. Godine (9)

3.3. Klinička manifestacija

Bolesnici s metastazama u CNS-u imaju simptomie kao što su glavobolja, epileptički napadi, promjene u mentalnom ponašanju, ataksija, slabost, mučnina i povraćanje te poremećaje vida. Većina bolesnika, čak 60 do 75 % ne pokazuje bilo kakve simptome u vrijeme postavljanja dijagnoze. (8)

3.4. Dijagnoza

Za pravilnu dijagnozu potrebno je imati detaljnu anamnezu i neurološki status bolesnika pogotovo kod bolesnika kod kojih je već potvrđena primarna zloćudna bolest u nekoj drugoj anatomskoj regiji jer prisutnost neuroloških simptoma ide u prilog sumnje postojanja moždanih presadnica. (2)

Uloga slikovnih metoda u dijagnostici tumora predstavlja strukturalne abnormalnosti, prikaz morfologije i funkcije, hemodinamike, metaboličkih i staničnih poremećaja te mogućih komplikacija. Osim toga pomaže u stupnjevanja intrakranijskih tumora, prikazuje odgovor na liječenje. (10)

Zbog heterogenosti različitih primarnih tumora i potencijalne metastaze u CNS-u su raznolike. Iako su većinom metastaze u CNS-u multiple, manje od 50 % metastaza je solitarno prilikom dijagnosticiranja. U nevelikom broju slučajeva nema prisutnog ili poznatog primarnog tumora. (8)

MR mozga predstavlja prvi izbor u dijagnostici općenito tumora SŽS-a, a time i metastaza. Prije se smatralo da je CT s kontrastom ekvivalent MR u detekciji metastaza, ali se pokazalo da je današnja MR puno osjetljivija od CT prikaza te je zbog toga metoda izbora prilikom prikazivanja tumora SŽS-a. (8)

Diferencijalno dijagnostički problem pri MR-u mozga može predstavljati razlikovanje glioblastoma i solitarne metastaze. Prilikom postavljanja dijagnoze kod solitarnih metastaza je potrebno napraviti biopsiju kako bi se utvrdilo radi li se sa sigurnošću o presadnici (autora: M. J. Gil-Gil, M. Martinez-Garcia, A. Sierra, G. Conesa, S. del Barco, S. González-Jimenez, S. Villà, 2013.). U randomiziranoj studiji su ispitivali 3726 bolesnika kod kojih je sumnjano na solitarnu metastazu te se pokazalo da čak kod 11% ispitanika nije bilo moguće potvrditi tu dijagnozu. (11)

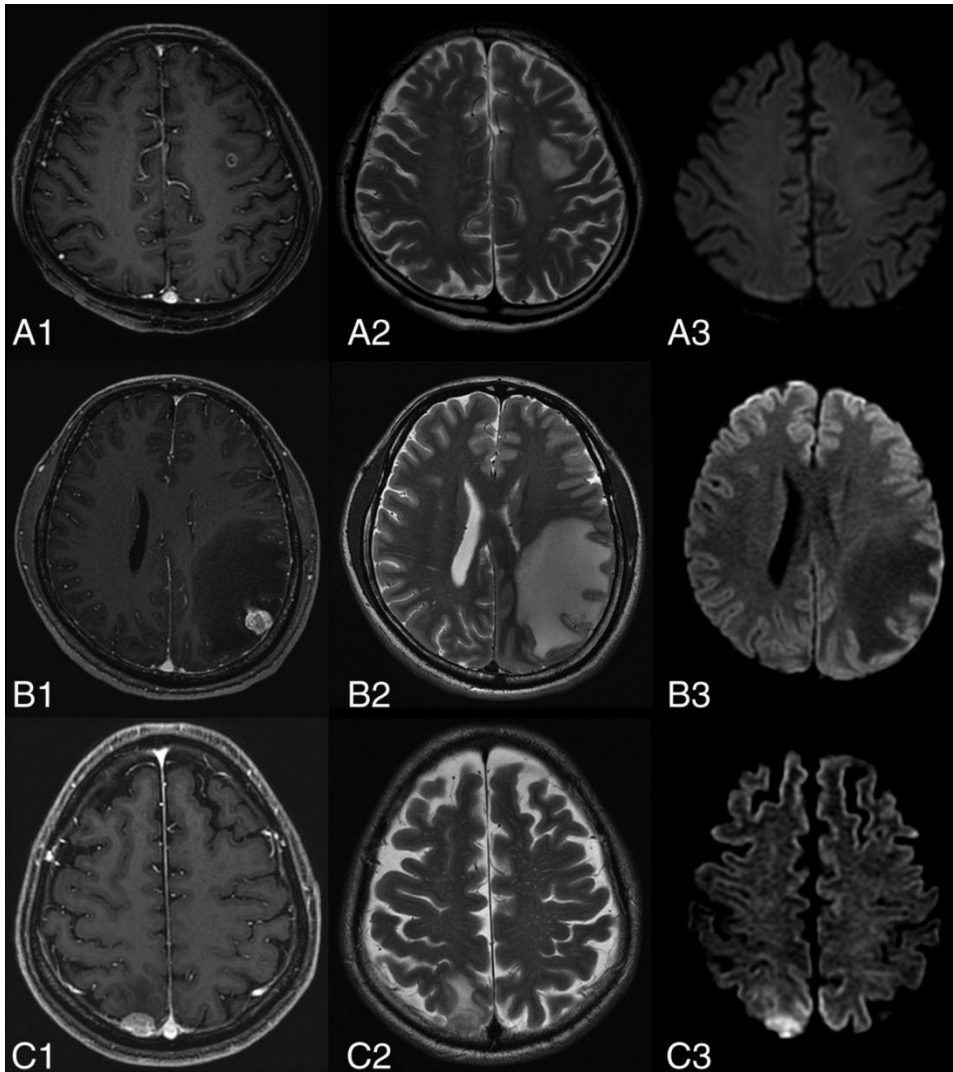
MR spektroskopija je metoda kojom se služimo prilikom dvojbe o progresiji bolesti. Na osnovi metaboličke aktivnosti snimljenog tkiva možemo zaključiti radi li se o nekrotičnom tkivu ili o recidivu tumora. MR spektroskopija ima prednost pred klasičnom MR-om zbog boljeg razlikovanja pojedinih vrsta tumora poput slabo i dobro diferenciranih tumora. (2)

MR je dijagnostički uređaj koji ne primjenjuje ionizirajuće zračenje, a prikazuje ljudsko tijelo u nekoliko presjeka. U transverzalnom, frontalnom i sagitalnom presjeku tj. projekciji. Temelji se na međudjelovanju radiovalova i jezgri vodikovih atoma u tijelu smještenih u jakom magnetskom polju. Jačinu signala magnetne rezonancije određujemo prema brojčanoj vrijednosti koju ima svaki piksel za odgovarajući volumen tkiva. Određena je gustoćom rezonirajućih jezgara i s još dva kemijska parametra, a to su vremena relaksacije T1 i T2. Načini snimanja u magnetnoj rezonanciji koje najčešće koristimo su inverzijska i spin echo-tehnika. (3)

Prednosti MR:

1. Multiplanarni prikaz i prikaz anatomskih struktura središnjega živčanog sustava, organa zdjelice, vaskularnog sustava, sredoprsja, srca, trbušnih organa, ali ponajviše prikaz koštano-mišićnog sustava s dosada vrlo dobrom kontrastnom rezolucijom
2. Otkriće patoloških promjena koje se dosadašnjim pretragama nisu mogle otkriti
3. Nema upotrebe ionizirajućeg zračenja kao kod drugih radioloških pretraga (3)

Metastaze u SŽS-u su mogu biti simptomatske ili asimptomatske. Rano otkrivanje asimptomatskih metastaza SŽS-a nije pokazalo veću cjelokupnu stopu preživljavanja, ali treba naglasiti da se kvaliteta života može duže očuvati ako se ono dijagnosticira što ranije.



Slika 5. MR-ovi mozga u kojima su prikazane metstaze primarnog tumora u plućima u različitim anatomskim regijama i različitim vremenima relaksacije (25)

3.5. Prognoza

Prognoza ovisi o vrsti presadnica , jesu li one solitarne ili multiple, lokaciji i vrsti primarnog tumora te općeg stanja bolesnika. Bolesnici koji imaju simptomatske presadnice u mozgu, a liječeni su samo simptomatskom potpornom terapijom medijan preživljenja iznosi 1-3 mjeseca. Kod bolesnika liječenih radioterapijom cijelog mozga medijan preživljenja iznosi 3-6 mjeseci. Bolju prognozu preživljenja ima podskupina koja je zračena. Dulje preživljenje mogu imati bolesnici koji zadovoljavaju kriterije za primjenu lokalne terapije, a to su primjerice bolesnici koji su liječeni kirurškim zahvatom i iradijacijom cijelog mozga. Medijan preživljenja im se kreće između 6 i 15 mjeseci. (2)

3.6. Pristup bolesniku s presadnicama u mozgu

Bolesnicima s malignom bolešću i neurološkim sptomima treba učiniti MR mozga s kontrastom kako bi se dokazalo ili odbacilo sumnju na postojanje presadnica u području SŽS-a. Kod bolesnika koji boluju od zloćudnih tumora kod kojih je poznato da često diseminiraju u mozak u velikom broju slučajeva je potrebno učiniti CT ili MR mozga iako ti bolesnici ne ispoljavaju nuerološke simptome pošto je većina presadnica inicijalno asimptomatska. (2)

4. TERAPIJSKI POSTUPCI

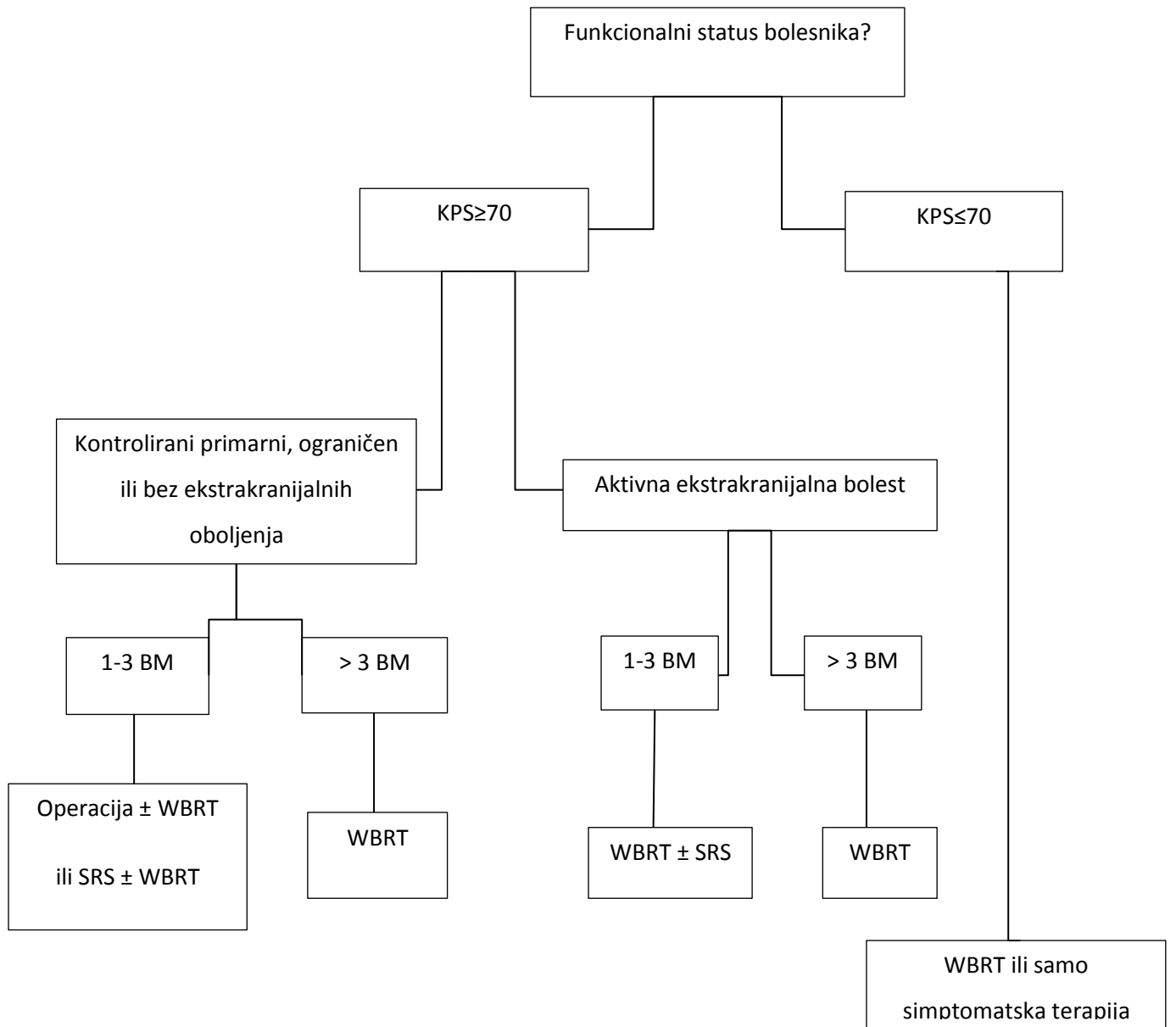
Odluka terapijskog postupka kojeg ćemo koristiti kod oboljelih individualan je za svakog bolesnika. Ovisi o nekoliko faktora uključujući vrstu tumora i sijelu, opće stanju bolesnika, dob, komorbiditetima, postojanju simptoma kao i broj prisutnih metastaza u CNS-u. (13)

4.1. Simptomi

Metastaze u SŽS-u vrše pritisak okolno tkivo uzrokujući simptome kao što su glavobolja, poteškoće u govoru, epileptičke napade, slabost, mučninu, povraćanje. slabost ekstremiteta ili smetnje vida. Antiedematozna terapija će smanjiti edem. Neki bolesnici će osjetiti olakšanje nekih simptoma ubrzo nakon početka simptomatskog liječenja.

4.2. Liječenje

Liječenje se sastoji od sistemskog onkološkog, radioterapijskog i simptomatskog liječenja. Liječenje metastatskih bolesti u CNS-u se većinskim dijelom fokusira na liječenje simptoma: edema mozga, glavobolje i primjerice epileptičkih napada. Većina tumora koja metastazira u mozak nije osjetljiva na kemoterapiju iako SCLC, rak dojke HER-2 pozitivan i limfomi raagiraju povoljno na kemoterapiju. (Slika 5.). (14)



Slika 6. Shema metode izbora ovisno o funkcionalnom statusu bolesnika (19)

5. KIRURŠKO LIJEČENJE

Kod bolesnika sa solitarnom metastazom kirurško liječenje može biti dobar izbor pogotovo ako je primarni karcinom pod nadzorom i uspješno se kontrolira. Osim toga lezija mora biti smještena u području mozga gdje je moguće pristupiti. Studije su pokazale da bolesnici sa solitarnom metastazom koja je uspješno operirana te nakon toga urađena WBRT imaju manje recidiva i bolju kvalitetu života od bolesnika koji su imali samo WBRT. Također se tim bolesnicima produžilo ukupno preživljeje. Te se studije ne odnose na pacijente koje imaju radioosjetljive tumore kao što je limfom i SCLC. (13)

Kirurško odstranjivanje se smatra standardom liječenja solitarnih metastaza u CNS-u kod bolenika s:

- ograničenom i/ili kontroliranom primarnu bolesti,
- Karnofsky score veći od 70 (14)

6. RADIOTERAPIJA

Radioterapija je metoda liječenja tumora ionizirajućim zračenjem. Razlikujemo brahiterapiju i teleradioterapiju. Brahiterapija je metoda radioterapije kod koje izvor zračenja stavljamo u jednu od tjelesnih šupljina u tijelu primjerice kao što su maternica i rodnica, još se zove unutrašnje zračenje. Kod teleradioterapije izvor zračenja se nalazi izvan tijela i tom metodom liječimo presadnice na mozgu. (13)

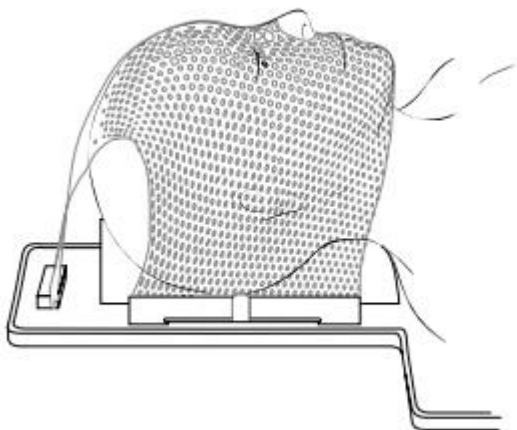
Najčešće se provodi konvencionalnim frakcioniranjem. Frakcioniranje je podijela ukupne doze zračenja u veći broj jednako velikih frakcija. Svrha frakcioniranja je da onemogući repopulaciju i popravak tumorskih stanica, a da istodobno omogućujemo popravak normalnih tkiva između pojedinih frakcija radioterapije. Konvencionalna frakcijska radioterapija počiva na četiri radiobiološka načela („4R“):

- Popravak (repair)
- Presvrstavanje (reassortment)
- Repopulacija (repopulation)
- Reoksigenacija (reoxygenation)

Cilj radioterapije može biti kurativan ili palijativan oblik. (2)

6.1. Planiranje radioterapije

Tumorski volumen, klinički ciljni volumen te proširenje kliničkog volumena čine ciljni volumen koji je u idealnom slučaju i terapijski volumen. Tumorski volumen je područje tumora, makroskopski gledano dok klinički ciljni volumen obuhvaćat će zona sigurnosti koja je veličine 1 do 2 cm. Ciljni volumen se proširuje zbog eventualne pogreške dok se namještava pacijent, ali i zbog gibanja organa koji se nalaze u polju zračenja. Planiranje započinjemo na CT-simulatoru gdje bolesnika pozicioniramo pomoću maske za pozicioniranje (Slika 7.). Rendgenski snop na simulatoru simulira terapijski pa pomoću njega određujemo položaj, dimenziju i veličinu polja. Snimanje se izvodi spiralnim CT uređajem koji kontinuirano rotira rendgensku cijev i detektor u jednom smjeru oko bolesnika. (2)



Slika 7. Termoplastična maska za pozicioniranje glave kod radioterapije tumora u području glave (24)

6.2. WBRT – whole-brain radiotherapy

WBRT je radioterapijska metoda kojom zračimo cijeli mozak. Daje se u 10 do 15 frakcija. Često se daje kod bolesnika koji nisu pogodni kandidati za kirurško odstranjivanje ili nakon kirurškog odstranjivanja metastaza u CNS-u. Jedna od mogućnosti je zračenju cijelog mozga se temelji na činjenici postojanja tumorskih stanica u naizgled normalnom moždanom tkivu kojih još nema dovoljno da oblikuje masu ili da bude vidljivo nekom od radioloških metoda. WBRT se pokazala i dobrom metodom kod otklanjanja i umanjivanja simptoma uzrokovanih presadnicama čak u 70-90% slučajeva. Iako su neke od dobrobiti rezultata korištenja antiedematozne terapije. Bez obzira na mogućnost poboljšanja simptoma, recidiv je čest i mogućnost kontroliranja presadnica u mozgu biti će moguća samo kod 50% bolesnika. Bolesnici s radioosjetljivim tumorima imaju bolji odgovor na terapiju od onih koji su manje osjetljivi (primjerice melanomi, renalni karcinom). Teško je procijeniti kasne nuspojave koje uzrokuje WBRT i kakav učinak ima na bolesnike zbog malog broja oboljelih koji prežive dovoljno dugo vremensko razdoblje. Te kasnije nuspojave mogu uključivati demenciju, smanjenje kognitivnih i fizičkih sposobnosti. (13)

6.3. Profilaktička kranijalna iradijacija

Prevenција metastaza u SŽS-u WBRT-om ili profilaktička kranijalna iradijacija se svojim nazivom već objašnjava. Kod primarnih malignoma kod kojih je poznato da posjeduju veći afinitet

za metastaziranje u područje mozga primjerice mikrocelularni rak pluća profilaktički zračimo područje mozga kako bi smanjili ili u potpunosti spriječili pojavu presadnica u tom području. Studije o PCI su pokazale značajan pad učestalosti metastaza (s 55% na 19% kod dvije godine i s 56% na 35% kod 3 godine) te općenito povećanje stope preživljavanja. Pojedini autori naglašavaju kako postoji mogućnost pojave određenih neuroloških kasnijih nuspojava u sklopu kasnih rekacija.

(13)

7. PALIJATIVNA RADIOTERAPIJA

Palijativna radioterapija ima za cilj olakšati simptome bolesnika s tumorom. Cilj je omogućiti što bolju kvalitetu života. Palijativno liječenje još je poznato kao potporno liječenje ili kontrola simptoma. Obuhvaća pristup bolesnicima s aktivnom, progresivnom, uznapredovalom bolesti kod kojih možemo imati lošu prognozu, a primarni cilj je kao već prije navedeno osigurati kvalitetu života i produženje ukupnog preživljenja. (2)

Palijativna njega može uključivati:

- Ublažavanje bolova, smanjenje umora, slabosti, mučnine, pomaže kod gubitka apetita i kod drugih nuspojava vezanih s terapijom
- Liječenje depresije i anksioznosti
- Kraj života (smrt) i hospitalna njega

To znači da se pacijentu želi omogućiti kvaliteta života, dostojanstvenost da ne trpi i da nije u boli. (15)

Metastaze označavaju da je maligna bolest proširena te da je mogućnost izlječenja nemoguća, te se tada počinje razmišljati o palijativnom pristupu.

WHO definira palijativnu medicinu sljedećim načelima:

- Naglašavanje života, umiranje kao normalna proces
- Ne uzrokuje ubrzavanje, ali ni ne odgađa umiranje
- Olakšanje bolova i drugih mogućih simptoma
- Važni psihološki, socijalni i vjerski aspekti koji se integriraju kao dio terapije
- Potpora članovima obitelji oboljelog (2)

Liječenje profilaktičnom radioterapijom se primjenjuje i kod bolesnika kod kojih postoji mogućnost da imaju metastaze u CNS-u, ali one još nisu vidljive. Svrha profilaktičkog palijativnog liječenja je da se smanji mogućnost nastanka progresije presadnica u tom području, ali i smanji ili potpuno ukloni moguće simptome koji bi se mogli javiti zbog metastaza u tom području. Često se indicira bolesnicima koji imaju karcinom s velikom mogućnosti stvaranja presadnica u mozgu kao što su na primjer SCLC. Uz onkološko liječenje za primarni karcinom pluća, profilaktički se zrači

i područje CNS-a kako bi se smanjila mogućnost diseminacije u CNS i komplikacija bolesti u CNS-u. (16)

8. KEMOTERAPIJA

Predstavlja osnovni oblik sistenskog onkološkog liječenja. Razlikujemo neoadjuvantnu, adjuvantnu i primarnu kemoterapiju prema vremenu ordiniranja te terapijskoj svrsi.

Prošireno je uvjerenje kako većina kemoterapeutika ne može proći krvno moždanu barijeru. Jednostavnije objašnjeno oni se kreću kroz krvotok, ali ne mogu ući u mozak. Kao odgovor na to stanice karcinoma „bježe“ u mozak kako bi se tamo mogli dalje razvijati. Jedan kemoterapeutik koji se primjenjuje oralno ima sposobnost prelaska krvno moždane barijere, temozolomid. Ovaj lijek se primjenjuje kod liječenja primarnih tumora mozga. (13)

Citostatike možemo razlikovati prema mehanizmu djelovanja i kemijskom sastavu. Zbog toga ih dijelimo na alkilirajuće spojeve, antimetabolite, antitumorske antibiotike i ostale citostatike. Mogu se ordinirati kao monokemoterapija ili kao polikemoterapije u kojoj se ordinira više citostatika zajedno. (2)

Neželjene posljedice kemoterapije mogu biti mučnina, povraćanje, proljev, alergijske reakcije, opća slabost, hematološka i neurološka toksičnost i dr. (2)

9. OSTALI OBLICI TERAPIJE (LIJEČENJA)

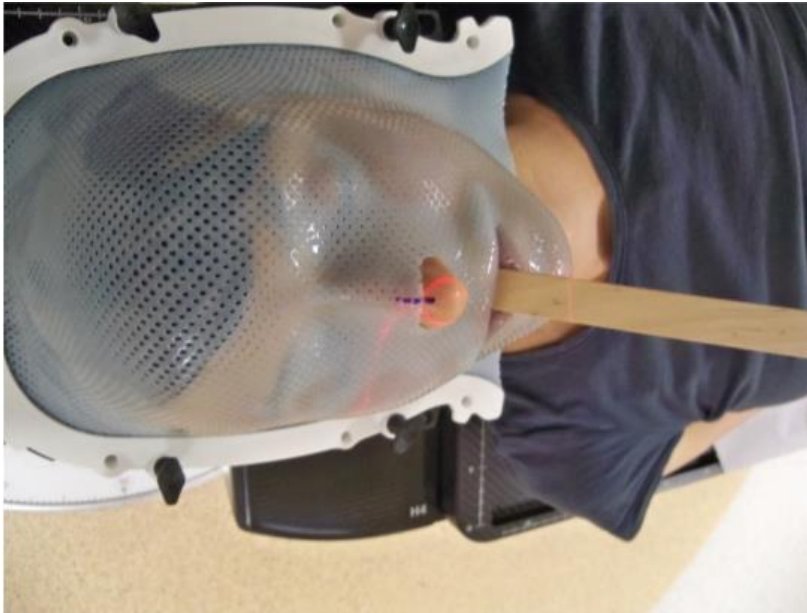
9.1. Stereotaksijska radiokirurgija i stereotaksijska radioterapija

Stereotaksijska radiokirurgija (SRS) je zbunjujuć pojam. Ono ustavri nije kirurški zahvat, već jako precizna primjena velikih doza zračenja u području tumora. Nimalno slično tradicionalnoj teleradioterapiji koja se daje svakodnevno kroz nekoliko tjedana, SRS se daje kao jednokratno ili do pet doza. Više od jednog tumora se može liječiti prilikom jedne procedure, na primjer ako bolesnik ima dvije zasebne lezije one se mogu liječiti istovremeno. Terapijski postupak se izvodi tradicionalnom radijacijskom aparaturom koju zovemo linearni akcelerator ili posebni uređaji kao što su Gamma Knife®, Cyberknife®, XKnife® and ExacTrac®. Gama nož proizvodi i šalje nekoliko tisuća ionizirajućih zraka iz izvora koji je načinjen od kobalta. (13)

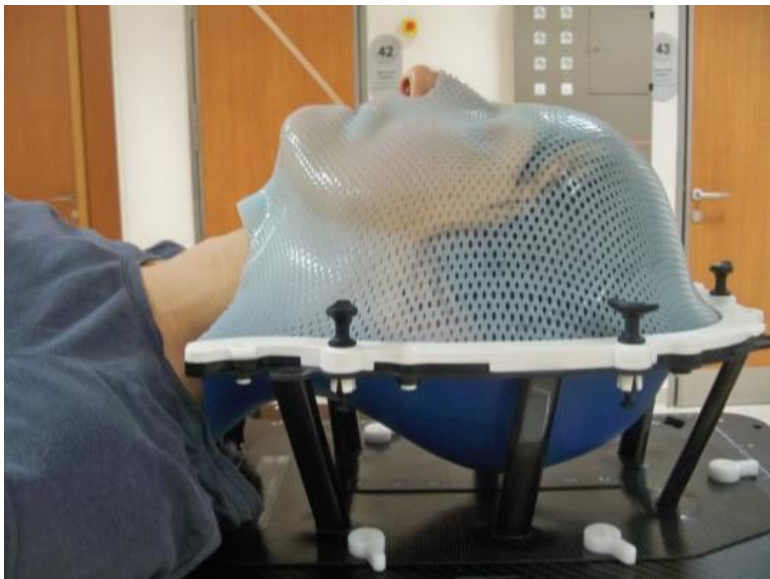
Osim SRS kao oblik stereotaksijske iradijacije imamo stereotaksijsku radioterapiju (SRT). Oba terapijska oblika liječenja nisu dostaupni u svim ustanovama zbog posebnih zahtijeva opreme, te educiranosti medicinskog osoblja.

Planiranje za SRT se omogućava uz eskalaciju doze u ciljanom volumenu dok je okolno tkivo maksimalno pošteđeno. Bolesnik se namješta ležeći na stolu, a pozicioniramo ga uz pomoć maske. Maska za pozicioniranje u SRT-u nije termoplastična nego double-shell maska za SRT koja može imati kao dodatak bite spatulu zbog veće preciznosti kako bi bolesnik manje rotirao glavu (Slika 8. i 9.). Nakon snimanja na CT-simulatoru, dobivena snimka se fuzionira s prethodno dobivenim snimaka CT, PET-a ili MR uz pomoć programa *Varian Image registration* (Slika 10.). Fuzija nam omogućuje veću preciznost kod dostavljanja terapisjke doze u ciljni volumen.

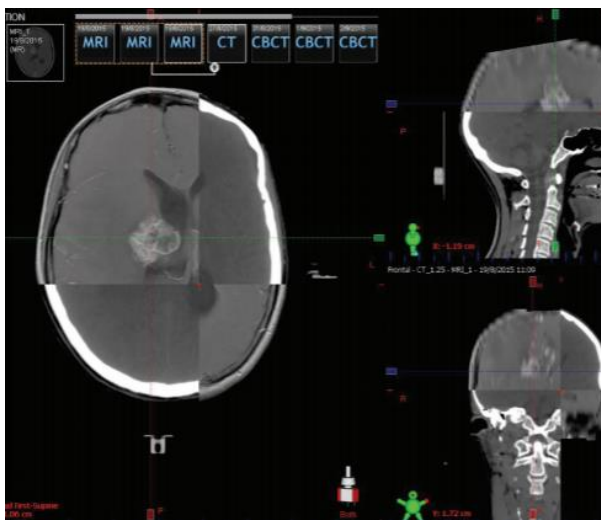
Visoka doza u tumoru omogućuje nam bolju lokalnu kontrolu bolesti i bolju kvalitetu života, ali i ukupnu stopu preživljavanja. Također osim toga primjena modernih tehnika zračenja sigurna je za bolesnike. (20)



Slika 8. Pozicioniranje bolesnika za sterotaksijsku iradijaciju uz pomoć double-shell maske za imobilizaciju s bite spatulom, slikano sprijeda (23)



Slika 9. Pozicioniranje bolesnika za sterotaksijsku iradijaciju uz pomoć double-shell maske za imobilizaciju s bite spatulom, slikano iz profila (23)



Slika 10. Difuzija snimki s CT-simulatora i MR-a (23)

9.2. Laserska intersticijska termalna terapija (LITT)

Laserska intersticijska termalna terapija (LITT - Laser interstitial thermal therapy) je nova tehnika u razvoju koja se koristi za tretiranje primarnih tumora i presadnica u CNS-u koji se teško dosežu konvencionalnim operacijama.

LITT funkcioniše tako što se u tumor implantira laserski kateter i zagrijava se do temperature dovoljno visoke da unište tumor. Kateter se implantira koristeći napredne računalne slikovne tehnike. Laser je vođen kroz kateter pomoću MR-a u realnom, stvarnom vremenu, dopuštajući neurokirurzima da izoliraju termalnu energiju samo na tumor. Dan nakon tretmana većina bolesnika može ići svojim domovima i u kratkom vremenu se vratiti normalnim aktivnostima. LITT je minimalno invazivan. Uobičajeno zahtijeva samo ubod dubine 2 milimetra u lubanju, a postupak vremenski traje oko dvije minute. Može pomoći i bolesnicima koji ne reagiraju na stereotaktičnu radiokirurgiju ili koji imaju radijacijsku nekrozu. (17)

9.3. Sistemska terapija u HER2 pozitivnih moždanih metastaza

Nekoliko retrospektivnih studija prikazalo je poboljšano preživljavanje s *trastuzumab-om* (ciljanim biološkim lijekom) u HER2 pozitivnih karcinoma dojke bolesnika s moždanim metastazama. *Lapatinib* se također pokazao obećavajućim u borbi protiv moždanih presadnica u kliničkim studijama. Uzimajući u obzir ova saznanja možemo sa sigurnošću reći da postoji važna uloga sistemskog liječenja u poboljšavanju ishoda HER2 pozitivnog raka dojke s moždanim presadnicama (Slika 11.).

Table 4 Efficacy of antiHER2 therapies after BM diagnoses

From: [Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline](#)

	N	Study	Treatment	RR (%)	OS (m)	TTP (m)	p value
Park [76]	29	Retros.	With TTZ	NR	13.6	NR	<0.001
	39		Without		5.5		
Brufsky [8]	258	Observational, prosp.	With TTZ	NR	17.5	NR	<0.001
	119		Without		3.8		
Bartsch [77]	15	Retros.	TTZ + LPT	NR	Not reached	NR	<0.001
	28		TTZ		13		
	9		CT		9		
	28		No systemic treat		3		
Metro [83]	22	Retros.	TTZ + LPT + CPT	31.8	27.9	5.1	0.01
	23		TTZ	NR	16.7		
Sutherland [84]	34	Phase IV	LPT	21	9	5.1	
Lin [78]	240	Phase II	LPT	6	6.4	NR	
	50	Post WBRT	LPT + CPT	20	NR	3.6	
Bachelot [79]	44	Phase II	LPT + CPT	67	17		
		Pre WBRT					
Lin [85]	22	Phase II Rando	LPT + CPT	38	NR	NR	
		Post WBRT	LPT + TT	0			

TTZ trastuzumab, BM brain metastases, CT chemotherapy, RR response rate, LPT lapatinib, CPT capecitabine, NR not reported, TT topotecan, WBRT whole-brain radiotherapy

Slika 11. Učinkovitost antiHER2 terapije kod bolesnika s moždanim presadnicama (22)

Gotovo jedna trećina bolesnika s metastatskim karcinomom dojke koji prime *trastuzumab* je prijavljena da nakon nekog vremena mogu razviti moždane presadnice. Gotovo 50% tih moždanih presadnica su dijagnosticirani kod bolesnika koji imaju kontroliranu bolest izvan središnjeg živčanog sustava. Povećanu učestalost moždanih presadnica u ovoj populaciji možemo objasniti i tako što je *trastuzumab* velika molekula koja nije u mogućnosti prijeći krvno-moždanu barijeru. Ima i dokaza koji podupiru da ovaj ciljani biološki lijek može prodrijeti krvno-moždanu barijeru. Neke studije su pokazale povećanu stopu preživljavanja s ovim lijekom nakon lokalne terapije. Uglavnom se procjenjuje da učinak na stopu preživljavanja ima uspostavljanje kontrole nad sistemskom bolesti, a ne nad središnjim živčanim sustavom. (11)

Lapatinib je mala molekula s potencijalom mogućnosti za prijeći krvno-moždanu barijeru. U prijekliničkim modelima, *Lapatinib* je pokazivao sposobnost nastanka metastaza i reduciranje velikih HER2 promijenitih moždanih presadnica (Slika 11.).

Druga faza (II) ispitivanja je izučavala ulogu *Lapatiniba* u monoterapiji za razvijene moždane presadnice u HER2 pozitivnom karcinomu dojke gdje je prethodno bila terapija s *trastuzumabom* i WBRT-om. Zapažena je redukcija u volumenu moždanih presadnica.

Zaključno, anti HER2 tretmani, *trastuzumabom* i *Lapanitibom* nakon dijagnoze postojanja moždanih presadnica pokazuju poboljšanje stope preživljavanja. Podatci različitih studija predlažu kako bi učinkoviti lijek za liječenje moždanih presadnica u HER2 pozitivnom karcinomu dojke mogao biti i *Lapanitib*. Trenutačno postoji potreba za dobro dizajniranim prospektivnim kliničkim istraživanjima s konstantnim, jednolikim kriterijima. Potrebni su iz razloga kako bi se definirali specifične uloge ovih ciljanih lijekova u terapiji za HER2 pozitivnan rak dojke koji je metastazirao u središnji živčani sustav. (11)

9.4. Potporna njega u moždanim metastazama

Potporna ili simptomatska terapija je većinski bazirana na administraciji kortikosteroida i antikonvulzijskih, analgetika, sedativa lijekova.

Edem je često registriran u bolesnika s moždanim presadnicama. Doprinosi intrakranijalnom mass efektu, a možemo ga tretirati s kortikosteroidima te ostalom antiedematoznom terapijom. (11)

10. NUSPOJAVE RADIOTERAPIJE

Za različite stadije bolesti, ali i vrste tumora koristimo drugačije modalitete onkološkog liječenja. Kod postojanja presadnica ili čak i sumnjom na njih primjenjujemo sustavne modalitete liječenja. Ionizirajućim zračenjem oštećujemo deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA) i uzrokuje biološko oštećenje unutar stanica. Kod zračenja tumorskog tkiva teško možemo izbjeći oštećenje zdravog tkiva. Zbog oštećenja zdravog tkiva dolazi do neželjenih posljedica.

Nuspojave ili posljedice radioterapije možemo podijeliti ovisno o vremenu kada se one manifestiraju, dok još traje radioterapija (rane ili akutne) ili malo nakon njenog završetka, 6 mjeseci poslije ili i više (subakutne i kasne ili kronične). Rane i subakutne nuspojave su najčešće reverzibilne, dok su kronične često ireverzibilne. (2)

10.1. Kožne reakcije

Najčešće posljedice su kožne reakcije koje ovise o nekoliko faktora kao što su primjenjena doza, bitno nam je i samo vremensko trajanje radioterapije, ali i volumen koji zračimo. Posljedice nastale zračenjem su najčešće reverzibilne, ali se one nažalost nikad ne mogu u potpunosti oporaviti.

Eritem je kožna reakcija do koje dolazi zbog kongestije dermalnih kapilara, a pojavljuje se 1 - 2 tjedna nakon početka radioterapije te se reakcija uvećava za vrijeme cijele radioterapije.

Osim eritema još se mogu javiti suha i vlažna deskvamacije. Suha označava ljuštenje kože, odnosno odbacivanje umrlih stanica, a vlažna odbacivanje stanica bazalnog sloja koje onda postaju izložene okolini i njenim utjecajima te koža odgovara na to kao sekrecijom seruma.

Prolazna pojava pigmentacije je posljedica produkcije melanina koji je povišen. Koža zbog povećane produkcije melanina postaje tamnija. Zbog zračenja olazi do promijena u strukturi kože. Koža više ne posjeduje žljezde znojnice i lojnice, zbog toga postaje suha i javljaju se fisure te može doći do infekcija i nekroze u području dermisa.

Oštećenje folikula dlaka ionizirajućim zračenjem ima kao posljedicu epilaciju (Slika 10.). Kosa je u mogućnosti da nakon radioterapije ponovo izraste, ali neće biti gusta i kvalitetna kao prije.

Pod kasne kožne reakcije ubrajamo teleangiektaziju i fibrozne promijene. Preporuke za zaštitu kože od ovih mogućih reakcija, koje se ne mogu u potpunosti izbjeći, su zaštita od fizikalnih

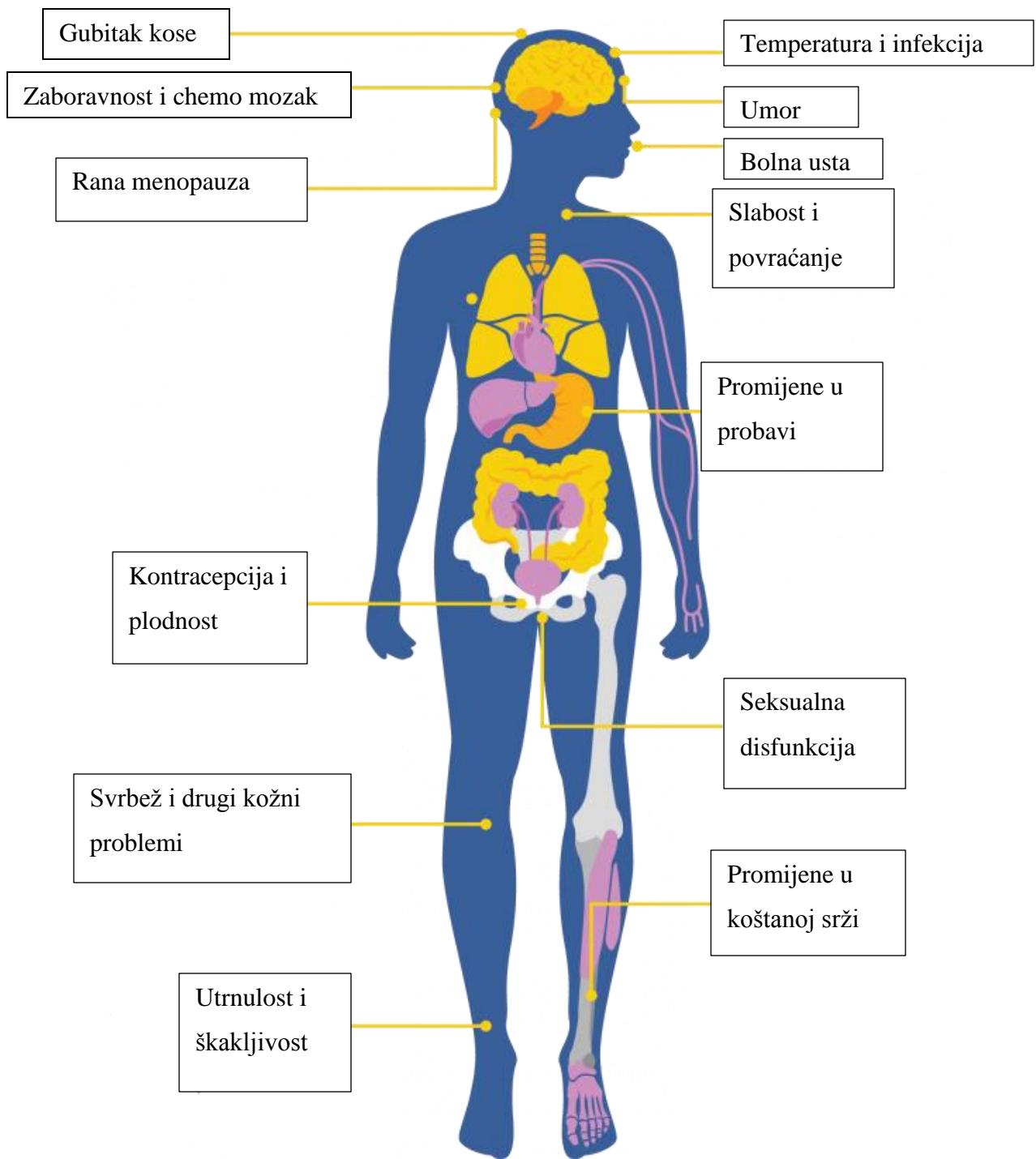
podražaja, ali i higijena kojom se sprječavaju infekcije. Prilikom završetka radioterapije dodatno se savjetuje bolesnicima da kožu dalje nastave štiti od vanjskih podražaja, ali i njegovati.

Pri radioterapijskom liječenju tumora mozga te moždanih presadnica akutne reakcije se u većini slučajeva očitavaju kao povišeni intrakarnijalni tlak koji je posljedica moždanog edema, glavobolja, mučnina i povraćanje. Terapija za tu nuspojavu je antiedematozna terapija. (2)

10.2. Nuspojave u središnjem živčanom sustavu

Nuspojave kod radioterapije središnjeg živčanog sustava su nepredvidive, a očitavaju se na razne načine. One mogu biti mučnina, povraćanje, ataksija, poremećaj artikulacije govora uzrokovan neurološkim oštećenjem živaca i titranje očiju. Ove posljedice najčešće su prolazne. Njihova pojava ovisi o volumenu i području koji zračimo. Radioterapija kod djece uzrokuje endokrinopatije, poteškoće u intelektualnom razvoju, ali i moguće oštećenje vidnog živca. (2)

Osim tih nuspojava često se javlja umor, glavobolja, problemi povezani s pamćenjem i govorom, epileptični napadi i druge (Slika 12.). Kasne nuspojave se mogu manifestirati čak i više godina nakon završetka radioterapije, to su gubitak pamćenja, simptomi slični moždanom udaru te loša funkcija mozga i povećana mogućnost ponovne pojave moždanog tumora koja nije tako česta. (18)



Slika 12. Nuspojave radioterapije (21)

11. ZAKLJUČAK

Presadnice u središnjem živčanom sustavu su znak napredovanja i širenja primarnog tumora. Od svih tumora najčešće se u mozak razvijaju presadnice tumora pluća, dojke i malignog melanoma. Zbog tih poznatih i uspostavljenih činjenica, zajedno u dogovoru s bolesnikom palijativno se zrači mozak. Profilaktička radioterapija CNS je način liječenja kod mnogih bolesnika s primarnim mikrocelularnim tumorom pluća. Ona se primjenjuje zbog smanjenja pojavljivanja metastaza u CNS-u. Posljedice koje mogu uzrokovati metastaze zbog edema su epileptični napadi, problemi s pamćenjem i drugi neurološki simptomi. Svrha palijativnog liječenja je da omogući što bolji život bolesnika uz kontrolu simptoma.

12. LITERTURA

1. Bajek, Snježana; Bobinac, Dragica; Jerković, Romana; Malnar, Danijela; Marić, Ivana, Sustavna anatomija čovjeka. Rijeka: Digital point tiskara d.o.o.; 2007
2. Vrdoljak, E. i suradnici, Klinička onkologija, 3. obnovljeno i izmijenjeno izdanje. Zgreb: Medicinska naklada; 2018.
3. Prof dr Josip Mašković, Prof dr Stipan Janković; Skripta radiologijska aparatura, Sveučilište u Mostaru, Visoka zdravstvena škola, inženjeri medicinske radiologije, Mostar 2003.
4. Platforma MDS priručnik za pacijente, Neurološki pregled i pretrage (2014), posjećeno 10.03.2020. na mrežnoj stranici: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-mozga-i-zivcanog-sustava/neuroloski-pregled-i-pretrage>
5. Platforma Hopkinsmedicine.org, Overview of Nervous system disorders, posjećeno 10.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/overview-of-nervous-system-disorders>
6. Platforma: Tumori.me, Zloćudni tumori središnjeg sustava (2018), posjećeno 12.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://novosti.tumori.me/zlocudni-tumori-sredisnjeg-zivcanog-sustava/>
7. Platforma: The National Center for Biotechnology Information, Risk factors for the development of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer (2018), posjećeno 12.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212674/>
8. Platforma: radiopedia.org, Brain metastases, posjećeno 12.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://radiopaedia.org/articles/brain-metastases>
9. Platforma: HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO, Registar za rak Republike Hrvatske (2018., Zagreb), posjećeno 15.03.2020. na mrežnoj stranici: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf
10. Platforma: Sveučilište u Zagrebu, Pavliša, Goran (2008) Karakterizacija intrakranijskih tumora difuzijski mjerenim snimkama magnetne rezonancije i kvantifikacijom pojavnog difuzijskog koeficijenta, posjećeno 16.3.2020. na mrežnoj stranici: http://medlib.mef.hr/593/1/Pavlis_a_G_disertacija_rep_593.pdf

11. Platforma: Springer link, Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline (2014), posjećeno 16.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-013-1110-5>
12. Platforma: APL Bioengineering, Perspective: The role of mechanobiology in the etiology of brain metastasis (2018), posjećeno 20.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://aip.scitation.org/doi/pdf/10.1063/1.5024394>
13. Platforma: Oncolink.org, All about brain metastases (2019), posjećeno 20.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://www.oncolink.org/cancers/brain-tumors/brain-metastasis/all-about-brain-metastases>
14. Platforma: emedicine.medscape.org, Brain metastasis (2018), posjećeno 20.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://emedicine.medscape.com/article/1157902-overview>
15. Platforma: mdanderson.org: Palliative care, posjećeno: 21.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://www.mdanderson.org/treatment-options/palliative-care.html>
16. Platforma: Oncolex.org, Palliative radiation therapy of lung cancer, posjećeno 21.03.2020. na mrežnoj stranici: http://oncolex.org/Prosedyrer/TREATMENT/RadiationTherapy/Lung_Palliative?lg=procedure
17. Platforma: mdanderson.org, Laser Interstitial Thermal Therapy, posjećeno 10.06.2020. na mrežnoj stranici: <https://www.mdanderson.org/treatment-options/laser-interstitial-thermal-therapy.html>
18. Platforma: cancer.org, Radiation Therapy Side Effects, posjećeno 13.06.2020. na mrežnoj stranici: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/effects-on-different-parts-of-body.html>
19. Platforma: springnature.com, posjećeno 20.03.2020. na mrežnoj stranici: https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs12094-013-1110-5/MediaObjects/12094_2013_1110_Fig1_HTML.gif?as=webp
20. Platforma: ResearchGate, posjećeno 26.06.2020. na mrežnoj stranici: https://www.researchgate.net/publication/324671863_ZASTITA_OD_ZRACENJA_PACIJENATA_U_TOKU_RADIOterapijskog_TRETMANA_PRIMJENOM_MODERNIH_TEHNIKA_ZRACENJA

21. Platforma: Cancer Society, posjećeno 10.06.2020. na mrežnoj stranici: <https://auckland-northland.cancernz.org.nz/cancer-information/treatment/chemotherapy/side-effects/?divisionId=17¢reId=1>
22. Platforma: Springer link, Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline (2014), posjećeno 16.03.2020. na mrežnoj stranici: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-013-1110-5/tables/4>
23. Platforma: ResearchGate, posjećeno 26.06.2020. na mrežnoj stranici: https://www.researchgate.net/publication/324671863_ZASTITA_OD_ZRACENJA_PACIJENATA_U_TOKU_RADIOterapijskog_TRETMANA_PRIMJENOM_MODERNIH_TEHNIKA_ZRACENJA
24. Platforma: mskcc.org, posjećeno 10.06.2020. na mrežnoj stranici: https://www.mskcc.org/sites/default/files/patient_ed/radiation_therapy_to_the_brain-20526/figure1.png
25. Platforma: ajnr.org, posjećeno 12.06.2020. na mrežnoj stranici: <http://www.ajnr.org/content/ajnr/early/2018/01/04/ajnr.A5516/F1.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1>
26. Platforma: fer.unizg.hr, posjećeno 10.04.2020. na mrežnoj stranici: https://www.fer.unizg.hr/_download/repository/BI-7.-2009-print.pdf

13. PRILOZI

Prilog A: Popis ilustracija

Slike

Slika 1. Prikaz središnjeg i perifernog živčanog sustava (26).....	11
Slika 2. Solitarna presadnica (8)	14
Slika 3. Multiple presadnice (14)	15
Slika 4. HZJZ – incidencija raka u RH 2015. Godine (9).....	17
Slika 5. MR-ovi mozga u kojima su prikazane metastaze primarnog tumora u plućima u različitim anatomskim regijama i različitim vremenima relaksacije (25)	20
Slika 6. Shema metode izbora ovisno o funkcionalnom statusu bolesnika (19).....	23
Slika 7. Termoplastična maska za pozicioniranje glave kod radioterapije tumora u području glave (24)	26
Slika 8. Pozicioniranje bolesnika za sterotaksijsku iradijaciju uz pomoć double-shell maske za imobilizaciju s bite spatulom, slikano sprijeda (23).....	32
Slika 9. Pozicioniranje bolesnika za sterotaksijsku iradijaciju uz pomoć double-shell maske za imobilizaciju s bite spatulom, slikano iz profila (23).....	32
Slika 10. Difuzija snimki s CT-simulatora i MR-a (23).....	33
Slika 11. Učinkovitost antiHER2 terapije kod bolesnika s moždanim presadnicama (22).....	34
Slika 12. Nuspojave radioterapije (21).....	38

14. KRATICE

SŽS – središnji živčani sustav

NACLC – non small cell lung cancer, karcinom pluća ne malih stanica

lat. – latinski

CT – kompjuterska tomografija

LITT – laserska intersticijska termalna terapija

WBRT – whole brain radiotherapy

SCLC – small cell lung carcinoma, karcinom pluća malih stanica

CNS – central nervous system, središnji živčani sustav

tj. – to jest

HER2 – receptor humanog epidermalnog faktora rasata

BRM, BM – brain metastases, moždane prsadnice

RH – Republika Hrvatska

EU – Europska unija

MR – magnetska rezonancija

T1, T2 – vremena gubitka ili oporavka magnetizacije u magnetskoj rezonanciji

GBM – glioblastom multiforme

EGFR – receptora epidermalnog faktora rasta

KPS – Karnofsky status

IV – intravenski

SRS – stereotaksijska radiokirurgija

PCI – profilaktička kranijalna iradijacija

SRT – stereotaksijska radioterapija

PET – pozitronsko emisijska tomografija

AED – antiepileptički lijekovi

DNA – deoksiribonuklinska kiselina

Životopis

Rođena sam 21. kolovoza 1998. godine u Zagrebu. Pohađala sam osnovnu školu Veliko Trojstvo u Bjelovaru te sam ju završila s odličnim uspjehom. Završetkom osnovnoškolskog obrazovanja upisala sam Medicinsku školu Bjelovar, smjer farmaceutski tehničar, također završenog s odličnim uspjehom. Godine 2017. upisujem izvanredni stručni studij radiološke tehnologije na Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci. Aktivno se služim engleskim jezikom te pasivno njemačkim jezikom.

Tijekom srednje škole sam volontirala u bolnici, područnim vrtićima te župnoj zajednici organizirajući čitaonice i različite tematske radionice za djecu. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sam se aktivno bavila sportom, trenirala rukomet u područnom rukometnom klubu. Osim toga tijekom fakulteta sam sezonski odrađivala manje poslove.