

Usporedba stereotaksijske radioterapije i zračenja cijelog mozga u liječenju moždanih metastaza

Lipovac, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:218284>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-04**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Josip Lipovac

**Usporedba stereotaksijske radioterapije i
zračenja cijelog mozga u liječenju moždanih
metastaza**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Jasmine Marić Brozić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

BTA – kratki test pažnje (engl. *Brief Test of Attention*)

COWA – test kontrolirane oralne asocijacije riječi (engl. *Controlled Oral Word Association*)

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

CTCAE - zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

DEGRO – Njemačko društvo za radijacijsku onkologiju (njem. *Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie*)

EORTC QLQ-C30 – temeljni upitnik o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*)

EQ5D EUROQoL – europski upitnik o kvaliteti života u 5 dimenzija (engl. *European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire*)

FACT-BR – funkcionalna procjena terapije raka - mozak (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain*)

FSRT- frakcionirana stereotaksijska radioterapija (engl. *fractionated stereotactic radiotherapy*)

GPA – stupnjevita prognostička procjena (engl. *Graded Prognostic Assesment*)

GPT – test na pločici s utorima (engl. *Grooved Pegboard test*)

HA-WBRT – zračenje cijelog mozga uz poštedu hipokampusa (engl. *hippocampal avoidance whole-brain radiotherapy*)

HVLT-R – revidirani Hopkinsov test usmenog učenja (engl. *Hopkins Verbal Learning Test–Revised*)

ICCTF – Međunarodna radna skupina za kognitivnu funkciju kod raka (engl. *International Cancer Cognition Task Force*)

LENT/SOMA – kasni učinci na zdrava tkiva - subjektivni, objektivni, menadžment, analitički (engl. *Late Effects of Normal Tissues–Subjective, Objective, Management, Analytic*)

MR – magnetna rezonancija

PET – pozitronska emisijska tomografija (engl. *positron emission tomography*)

QLQ-BN20 – upitnik o kvaliteti života kod tumora mozga (engl. *Quality of Life Questionnaire Brain Neoplasm 20*)

SABR – stereotaksijska ablativna radioterapija (engl. *stereotactic ablative radiotherapy*)

SBRT- stereotaksijska radioterapija tijela (engl. *stereotactic body radiotherapy*)

SRS – stereotaksijska radiokirurgija (engl. *stereotactic radiosurgery*)

SRT – stereotaksijska radioterapija (engl. *stereotactic radiotherapy*)

TMT – test traganja (engl. *Trail Making Test*)

WAIS – IV – Wechslerov test inteligencije za odrasle – IV (engl. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition*)

WAIS – III – Wechslerov test inteligencije za odrasle – III (engl. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition*)

WBRT – zračenje cijelog mozga (engl. *whole-brain radiotherapy*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. MOŽDANE METASTAZE.....	2
3. ZRAČENJE CIJELOG MOZGA.....	4
4. STEREOTAKSIJSKA RADIOTERAPIJA.....	6
5. UKUPNO PREŽIVLJENJE I KONTROLA BOLESTI.....	8
6. KVALITETA ŽIVOTA.....	11
7. NEUROKOGNITIVNA FUNKCIJA.....	14
8. NEŽELJENI UČINCI.....	16
9. ZAKLJUČAK.....	18
10. ZAHVALE.....	19
11. LITERATURA.....	20
12. ŽIVOTOPIS.....	24

SAŽETAK

Usporedba stereotaksijske radioterapije i zračenja cijelog mozga u liječenju moždanih metastaza

Josip Lipovac

Moždane metastaze su najčešće dijagnosticirani maligni tumori središnjeg živčanog sustava, a uslijed napretka u dijagnostici i liječenju njihova incidencija i dalje raste. Predstavljaju veliki izazov u liječenju, stoga je svakome pacijentu potreban individualizirani pristup. Temelj liječenja moždanih metastaza već dugi niz godina je radioterapija, odnosno zračenje cijelog mozga. Radi se o obliku radioterapije u kojem se ozračuje cijeli moždani parenhim što posljedično dovodi do čestog neurokognitivnog propadanja i ostalih neželjenih učinaka. Za razliku od zračenja cijelog mozga, stereotaksijska radioterapija je vrsta radioterapije kod koje se ozračuje točno definirani volumen tkiva zbog čega je veća mogućnost očuvanja zdravog tkiva. Sve dulje preživljenje bolesnika s moždanim metastazama dovelo je i do sve veće zabrinutosti oko nuspojava povezanih sa zračenjem cijelog mozga. Zbog toga su provedena klinička istraživanja u kojima su uspoređivani ukupno preživljenje, kvaliteta života, neurokognitivna funkcija i drugi parametri u bolesnika s moždanim metastazama liječenih stereotaksijskom radioterapijom ili zračenjem cijelog mozga. Rezultati tih istraživanja pokazali su da primjena stereotaksije radioterapije ne skraćuje ukupno preživljenje, a dovodi do manjeg neurokognitivnog propadanja, manje nuspojava i bolje kvalitete života u bolesnika s moždanim metastazama. Zaključno, imajući u vidu navedene prednosti, stereotaksijska radioterapija može se smatrati prikladnom zamjenom za zračenje cijelog mozga kod bolesnika s moždanim metastazama.

Ključne riječi: moždane metastaze, stereotaksijska radioterapija, zračenje cijelog mozga

SUMMARY

Stereotactic radiotherapy versus whole-brain radiotherapy for brain metastases

Josip Lipovac

Brain metastases are the most commonly diagnosed malignant tumors of the central nervous system and due to advances in diagnosis and treatment their incidence continues to rise. They pose a significant treatment challenge and therefore an individualized approach is required for each patient. For many years, the mainstay of treatment for brain metastases has been radiotherapy, in the form of whole-brain radiotherapy. This involves irradiating the entire brain parenchyma, which often results in neurocognitive decline and other side effects. In contrast to whole-brain radiotherapy, stereotactic radiotherapy is a type of radiotherapy that delivers a highly focused beam of radiation to a precisely defined volume of tissue, thus maximizing the preservation of healthy tissue. The increasing survival of patients with brain metastases has led to growing concerns about the side effects associated with whole-brain radiotherapy. As a result, clinical trials have been conducted comparing overall survival, quality of life, neurocognitive function and other parameters in patients with brain metastases treated with stereotactic radiotherapy or whole brain radiotherapy. The results of these studies have shown that stereotactic radiotherapy does not shorten overall survival and leads to less neurocognitive decline, fewer side effects and better quality of life in patients with brain metastases. In conclusion, given these advantages, stereotactic radiotherapy can be considered a suitable alternative to whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases.

Key words: brain metastases, stereotactic radiotherapy, whole-brain radiotherapy

1. UVOD

Moždane metastaze predstavljaju značajan klinički problem u onkoloških bolesnika. Tijekom kliničkog tijeka bolesti otprilike 10-40% onkoloških bolesnika razvit će moždane metastaze. Razvoj moždanih metastaza može značajno promijeniti klinički tijek pacijenta zbog javljanja neuroloških simptoma, utjecaja na psihičko stanje, promjena u onkološkom planu liječenja te ograničenja u pogledu sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima (1). Radioterapija predstavlja temelj liječenja kod bolesnika s moždanim metastazama s obzirom na ograničenu učinkovitost mnogih sistemskih lijekova i protokola. Razlikujemo dva glavna oblika radioterapije; to su zračenje cijelog mozga (WBRT, engl. *whole-brain radiotherapy*) i stereotaksijska radioterapija (SRT, engl. *stereotactic radiotherapy*). Povijesno gledano, većina pacijenata s moždanim metastazama bila je liječena primjenom WBRT-a. Danas se SRT koristi sve češće kao prva linija liječenja, posebno za pacijente s do 4 moždane metastaze. To je posljedica većeg neurokognitivnog propadanja i lošije kvalitete života povezane sa WBRT-om (2).

U ovom preglednom radu su analizirani i prikazani rezultati kliničkih istraživanja u kojima su uspoređivani SRT i WBRT na temelju ukupnog preživljenja, kontrole bolesti, kvalitete života, neurokognitivne funkcije te neželjenih učinaka kod bolesnika s moždanim metastazama.

2. MOŽDANE METASTAZE

Moždane metastaze najčešći su uzrok malignih tumora u središnjem živčanom sustavu, a javljaju se deset puta češće od primarnih tumora mozga. Otprilike 10-40% bolesnika oboljelih od zloćudnog tumora razvit će moždane metastaze tijekom kliničkog tijeka bolesti (1). Štoviše, incidencija moždanih metastaza raste zbog produljenog ukupnog preživljenja bolesnika oboljelih od raka i poboljšanih tehnika snimanja za otkrivanje moždanih metastaza. Primarni tumori koji najčešće metastaziraju u mozak su rak pluća ($\geq 50\%$), rak dojke (15-25%) i melanom (5-20%). Primarni tumor nije poznat u 15% bolesnika s moždanim metastazama. Moždane metastaze najčešće su lokalizirane u području moždanih hemisfera (80%), u malome mozgu (15%) te bazalnim jezgrama (5-10%).

Bolesnici s moždanim metastazama često imaju simptome slične kao kod bolesnika s primarnim tumorom mozga. To uključuje glavobolje, epileptične napadaje i žarišne neurološke ispade. Vodeći simptom kod pacijenata s moždanim metastazama su glavobolje, koje se javljaju u 40-50% bolesnika. Žarišni neurološki ispadi vide se u 40% slučajeva, dok epileptični napadaji kao prvi simptom nastaju kod 15-20% pacijenata. U nekim slučajevima, moždane metastaze mogu imati kliničku sliku nalik akutnom moždanom udaru, što se često povezuje s intratumorskim krvarenjem. Ovakva krvarenja najčešće se javljaju kod melanoma i karcinoma bubrega (3). U svakog bolesnika s malignom bolešću u anamnezi i pojavom neuroloških simptoma potrebno je posumnjati na moždane metastaze (4).

Kompjutorizirana tomografija (CT, engl. *computed tomography*) obično se provodi kao početna slikovna tehnika kod pacijenata s akutnim neurološkim ispadima, ali magnetna rezonancija (MR) je zlatni standard u otkrivanju moždanih metastaza. Na T1 slikama moždane metastaze obično su izo- do hipointenzivne, dok su na T2 slikama hiperintenzivne. Najčešće su smještene na granici sive i bijele tvari. Tipično su ovalnog ili okruglog oblika te okružene vazogenim edemom. Većina pokazuje izrazitu postkontrastnu imbibiciju koja u početku može biti solidna, ali rastom metastaze obično postaje prstenasta zbog razvoja središnje nekroze (5).

U liječenju moždanih metastaza potreban je individualizirani pristup svakome pacijentu uzimajući u obzir čimbenike poput osjetljivosti primarnog tumora na radioterapiju, kemoterapiju i/ili imunoterapiju te ciljanu terapiju, jedinstvenu kliničku sliku svakoga pacijenta (uključujući kontrolu ekstrakranijalne bolesti, prethodno liječenje i razdoblje bez povrata bolesti) te broj prisutnih metastaza (3). Donedavno, zbog ograničenog prodiranja većine sistemskih terapija u mikrookoliš moždanih metastaza, tradicionalni pristup liječenju

moždanih metastaza uglavnom se temeljio na lokalnim oblicima terapije poput stereotaksijske radioterapije ili zračenja cijelog mozga te ponekad i kirurške resekcije. Međutim, tijekom proteklog desetljeća, široka primjena imunoterapije i ciljane terapije značajno je poboljšala ishode liječenja osoba s moždanim metastazama te dovela do promjene strategije liječenja, pri čemu se sada i ovi lijekovi koriste kao terapija prve linije (2).

3. ZRAČENJE CIJELOG MOZGA

Zračenje cijelog mozga bilo je zlatni standard u liječenju pacijenata s moždanim metastazama više od 60 godina zbog svoje učinkovitosti, široke dostupnosti i jednostavne primjene.

Međutim, pojava značajnog neurokognitivnog propadanja nakon WBRT-a dovela je do potrebe zamjene WBRT-a manje agresivnim metodama, poput stereotaksijske radioterapije (6).

U WBRT-u najčešće se primjenjuje ukupna doza zračenja od 30 Gy podijeljena u 10 frakcija. Više doze zračenja nisu povezane s boljom kontrolom tumora i preživljenjem, a češće dovode do neželjenih učinaka (7). Kod bolesnika s lošim općim tjelesnim stanjem i predviđenim kraćim vremenom preživljenja, preporučuje se ukupna doza zračenja od 20 Gy podijeljena u 5 frakcija (8).

Neželjeni učinci WBRT-a dijele se na rane ili akutne, rano-odgođene i kasne. Moždani edem čest je akutni nepoželjni učinak WBRT-a, ali dobro odgovara na liječenje kortikosteroidima, te je potrebno prilikom provođenja WBRT-a primjenom kortikosteroida prevenirati nastanak edema. Umor je uobičajena i značajna akutna neželjena reakcija na WBRT terapiju. Obično se javlja u prvim danima ili tjednima liječenja. Osim umora, drugi akutni učinci koji se javljaju su mučnina, povraćanje, smanjenje apetita te radijacijski izazvana alopecija i dermatitis. Treba napomenuti da su, osim radijacijski izazvane alopecije, svi navedeni akutni učinci obično prolazni. Spontano se povlače s vremenom ili uz odgovarajuću medicinsku skrb. Rano-odgođeni neželjeni učinci su oni koji se javljaju unutar prvih nekoliko tjedana do mjeseci od radioterapije. Tijekom tog razdoblja pacijenti doživljavaju umor, pospanost, slabljenje pamćenja te druge opće ili žarišne neurološke simptome. Osim simptoma, mogu se primijetiti i radiološke promjene 1-4 mjeseca nakon završetka tretmana. MR mozga može pokazati difuzno pojačanje kontrasta, što predstavlja izazov u određivanju radi li se o rano-odgođenom neželjenom učinku ili progresiji bolesti. Takvi rano-odgođeni učinci nazivaju se pseudoprogresija i često su povezani s višim dozama radioterapije. Kasni neželjeni učinci WBRT-a su oni koji se javljaju nakon 90 dana od početka liječenja. Predstavljaju najznačajnije posljedice ove terapije i bitno se razlikuju od akutnih i rano-odgođenih učinaka. Dok su akutni i rano-odgođeni učinci obično samoograničavajući i blagi, kasni učinci WBRT-a nisu i mogu imati teške posljedice. Štetni neurokognitivni učinci česte su kasne posljedice bolesnika koji su bili podvrgnuti WBRT-u. Jedan od njih je neurokognitivna degeneracija inducirana radioterapijom koja slijedi bifazični obrazac koji započinje prolaznim opadanjem mentalnih funkcija oko 4 mjeseca nakon liječenja, nakon čega slijedi

poboljšanje, a zatim konačni ireverzibilni povratak oštećenja mjesecima do godinama kasnije (9). Neurokognitivno pogoršanje pripisuje se ozračivanju hipokampusa, središnje strukture odgovorne za učenje i pohranu memorije. Stoga, kako bi se smanjilo neurokognitivno oštećenje, razvijena je HA-WBRT (engl. *hippocampal avoidance whole-brain radiotherapy*) tehnika kojom se ozračuje cijeli moždani parenhim uz poštedu hipokampusa (6).

Leukoencefalopatija je još jedna moguća kasna reakcija na WBRT, koja se veže uz više doze radioterapije. Klinički se manifestira kao epileptični napadaj, letargija, neurokognitivna disfunkcija i dizartija. Leukoencefalopatija se obično javlja nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon završetka liječenja. Leukoencefalopatija je posebice česta toksičnost kod djece, što je dovelo do rjeđe upotrebe profilaktičke radioterapije mozga djece s akutnom limfocitnom leukemijom. Radijacijska nekroza smatra se najtežom lokalnom toksičnošću koja se može pojaviti nakon WBRT-a. Patološki, područja pogođena radijacijskom nekrozom karakterizirana su fibrinoidnom nekrozom malih arterija i arteriola, za koju se pretpostavlja da je rezultat opsežne ozljede endotela krvnih žila. Međutim, ovaj kasni učinak je relativno rijedak, budući da prag za razvoj radijacijski inducirane nekroze obično premašuje doze korištene u standardnim dozama zračenja WBRT-a (9).

4. STEREOTAKSIJSKA RADIOTERAPIJA

Stereotaksijska radioterapija vrsta je radioterapije vanjskim snopom pri kojoj se jasno definirani ciljni volumen tretira visokom dozom zračenja u jednoj ili nekoliko frakcija. Njemačko društvo za radijacijsku onkologiju (DEGRO, njem. *Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie*) definira tri oblika SRT-a: stereotaksijsku radiokirurgiju (SRS, engl. *stereotactic radiosurgery*), frakcioniranu stereotaksijsku radioterapiju (FSRT, engl. *fractionated stereotactic radiotherapy*) i stereotaksijsku radioterapiju tijelu (SBRT, engl. *stereotactic body radiotherapy*). SRS oblik je stereotaksijske radioterapije za liječenje intrakranijalnih malignih i benignih tumora te funkcionalnih ili vaskularnih poremećaja jednom frakcijom zračenja. FSRT također se primjenjuje za liječenje intrakranijalnih bolesti i poremećaja, ali je ukupna doza zračenja podijeljena u više frakcija. SBRT, poznata kao i stereotaksijska ablativna radioterapija (SABR, engl. *stereotactic ablative radiotherapy*), oblik je stereotaksijske radioterapije za liječenje ekstrakranijalnih malignih i benignih tumora te funkcionalnih ili vaskularnih poremećaja (10).

U liječenju SRT-om koriste se različiti uređaji koji se razlikuju po vrsti primijenjenog zračenja te po načinu fokusiranja zraka na ciljno mjesto. Najčešće korišteni uređaji su Gamma nož i linearni akcelerator. Gamma nož je najjednostavniji i najstariji trenutno korišteni uređaj za stereotaksijsku radioterapiju. Kao takav, njegove mogućnosti i rezultati dobro su poznati. To je uređaj koji kao izvor zračenja koristi radioaktivni izotop kobalt-60 sa 201 pojedinačnim izvorom zračenja raspoređenim u polusferični prsten. Radioaktivno raspadanje kobalta dovodi do emisije ionizirajućeg zračenja u obliku beta čestica i dva jaka gama zračenja – jedno s 1.17MeV energije i jedno s 1.33MeV energije. Kobaltni izvori raspoređeni su sferično unutar kolimatorskih kaciga kako bi emitirane zrake konvergirale u jednom ciljnom mjestu, odnosno žarištu. Linearni akcelerator je uređaj koji koristi elektromagnetske valove u mikrovalnom području za ubrzavanje elektrona koji u srazu s metalnom metom proizvode X-zrake visokih energija. *Cyberknife* je novi, robotizirani radiokirurški sustav koji ima mobilni linearni akcelerator montiran unutar robotske ruke. Zbog preciznog pozicioniranja tumora i izačuna doze za tumor potrebno je u svrhu planiranja prethodno učiniti CT, MR ili PET-CT snimke. Radi imobiliziranja pacijenta i onemogućavanja pomicanja tijekom provođenja SRT-a koriste se stereotaksijski okviri. Kako bi se poboljšala udobnost pacijenata, danas su razvijeni novi pristupi bez stereotaksijskih okvira (11,12).

U usporedbi s WBRT-om, SRT ima veću mogućnost očuvanja zdravog tkiva, stoga se nakon liječenja stereotaksijskom radioterapijom može očekivati manje neželjenih učinaka (13).

5. UKUPNO PREŽIVLJENJE I KONTROLA BOLESTI

Pacijenti s moždanim metastazama obično imaju lošu prognozu, no s obzirom na heterogenost bolesti i različite terapijske opcije postoje razlike u preživljenju. Stoga su razvijeni različiti prognostički indeksi kao što je GPA (engl. *Graded Prognostic Assessment*). GPA indeks izračunava se na temelju dobi, *Karnofsky Performance Status*-a, postojanja ekstrakranijalnih metastaza i broja moždanih metastaza te parametara specifičnih za primarni tumor. *Karnofsky Performance Status* je široko primjenjivana ljestvica za procjenu općeg tjelesnog stanja pacijenta. Tom ljestvicom ocjenjuju se funkcioniranje pacijenta, njegove sposobnosti i količina pomoći koju mu je potrebno pružiti. Raspon ljestvice je od 0-100%, gdje je 100% da nema znakova bolesti, a 0% smrt. Osim ovih prognostičkih čimbenika, na ishod bolesti utječe i sam odabir terapije (14, 15).

Aoyama i sur., 2006. objavili su prvo prospektivno, multicentrično, randomizirano, kontrolirano istraživanje u kojem su uspoređivani SRS te kombinacija SRS-a i WBRT-a u liječenju moždanih metastaza. U istraživanje je bilo uključeno 132 odrasla pacijenta s 1 do 4 moždane metastaze iz 11 bolnica u Japanu između listopada 1999. i prosinca 2003. Doza zračenja za SRS skupinu iznosila je 22 do 25 Gy za metastaze najvećeg promjera do 2 cm te 18 do 20 Gy za one veće od 2 cm. Te doze zračenja bile su smanjene za 30% kod onih koji su liječeni kombinacijom SRS-a i WBRT-a. Bolesnici koji su bili liječeni WBRT-om primali su ukupnu dozu zračenja od 30 Gy podijeljenu u 10 frakcija tijekom 2 tjedna. Do posljednjeg kontrolnog pregleda umrlo je 119 bolesnika. Od toga je 57 bolesnika iz WBRT+SRS skupine, a 62 bolesnika iz SRS skupine. Medijan ukupnog preživljenja bio je 7,5 mjeseci za WBRT + SRS skupinu te 8,0 mjeseci za SRS skupinu, ali ta razlika nije bila statistički značajna ($p = 0.42$). 63 bolesnika (53%) imalo je recidiv tumora, bilo na udaljenim mjestima ili lokalno u mozgu. Iz WBRT + SRS skupine to je bilo 23 bolesnika, a iz SRS skupine 40 bolesnika. Dvanaestomjesečna stopa recidiva tumora iznosila je 46,8% u skupini bolesnika koji su primali WBRT i SRS te 76,4% u skupini bolesnika koji su primali samo SRS ($p < 0,001$). Zaključak ovog istraživanja bio je da primjena kombinacije WBRT-a i SRS-a nije poboljšala preživljenje u bolesnika s 1 do 4 metastaze u mozgu u odnosu na primjenu samo SRS-a, iako je dovela do bolje kontrole bolesti (16).

EORTC 22952-26001 je multicentrično, randomizirano, kontrolirano istraživanje faze 3 provedeno od studenog 1996. do studenog 2007. u 359 bolesnika s 1-3 moždane metastaze. U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti čiji je primarni tumor sitnostanični karcinom pluća, limfom, leukemija ili multipli mijelom. Pacijenti su prvo bili liječeni radiokirurškim ili

kirurškim zahvatom, a zatim su nasumično dodijeljeni u opservacijsku skupinu ili skupinu koja je primala adjuvantu terapiju WBRT-om. Od 359 bolesnika, 199 je bilo podvrgnuto radiokirurškom zahvatu, a 160 je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu. Od tih 199 bolesnika koji su bili liječeni radiokirurškim zahvatom, 100 bolesnika bilo je raspoređeno u opservacijsku skupinu, a 99 u WBRT skupinu. Od 160 bolesnika koji su išli na kirurški zahvat, pola bolesnika bilo je dodijeljeno u opservacijsku skupinu, a pola u WBRT skupinu. Medijan ukupnog preživljenja u opservacijskoj skupini bio je 10,9 mjeseci (95% CI 9.5-14.2), dok je u WBRT skupini bio 10,7 mjeseci (95% CI 9.0-14.4). Intrakranijalna progresija bila je značajno češća u opservacijskoj skupini (78%) nego u skupini koja je primala WBRT (48%), a ta razlika bila je statistički značajna ($p < 0,001$). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da primjena WBRT-a kao adjuvantne terapije nakon radiokirurškog ili kirurškog zahvata u pacijenata s manjim brojem moždanih metastaza ne produljuje ukupno preživljenje, unatoč boljoj kontroli bolesti (17).

N107C/CEC3 je multicentrično, randomizirano, kontrolirano istraživanje faze 3 koje je provedeno između studenog 2011. i studenog 2015., a uključivalo je 194 bolesnike iz 48 ustanova u SAD-u i Kanadi. U istraživanje su bili uključeni odrasli bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) s jednom reseciranom metastatskom lezijom mozga i resekcijskom šupljinom maksimalnog opsega manjom od 5 cm te s do tri neresecirane metastaze (svaka u maksimalnom opsegu < 3 cm). Sustavno liječenje, kao što je liječenje kemoterapijom, bilo je dozvoljeno prije i nakon liječenja radioterapijom. Pacijenti su bili randomizirani u omjeru 1:1 tako što su pripadali ili skupini koja je primala SRS ili skupini koja je bila tretirana WBRT-om. Kod pacijenata koji su primali SRS doza zračenja ovisila je o volumenu kirurške šupljine te veličini metastaza. Bolesnici iz WBRT skupine primali su WBRT u jednom od 2 rasporeda doziranja; ili 30 Gy u 10 frakcija ili 37,5 Gy u 15 frakcija. Jedan od primarnih ishoda ovog istraživanja bilo je ukupno preživljenje koje je definirano kao vrijeme od randomizacije do smrti bilo kojeg uzroka. Medijan ukupnog preživljenja bio je 12,2 mjeseca u SRS skupini u kojoj je bilo 69 smrtnih slučajeva (95% CI 9,7-16,0) te 11,6 mjeseci u WBRT skupini u kojoj je bilo 67 smrtnih slučajeva (95% CI 0,76-1,50, $p = 0,70$). Vrijeme do intrakranije progresije bilo je kraće kod skupine bolesnika koji su primali SRS (6,4 mjeseca) nego kod WBRT skupine (27,5 mjeseci), a ta razlika bila je statistički značajna ($p < 0,0001$). Stoga, rezultati ovog istraživanja pokazali su da, bez obzira na bolju kontrolu bolesti postignutu WBRT-om, nema značajnije razlike u ukupnom preživljenju između liječenja SRS-om i WBRT-om (18). Vlachos i sur., u svom sustavnom pregledu i meta-analizi, analizirali su 4 istraživanja u kojima su uspoređivane SRS i WBRT kao adjuvantna terapija kod pacijenata sa solitarnom

reseciranom metastazom. Njihovi rezultati pokazali su da je SRS jednako učinkovit kao WBRT kad se govori o ukupnom preživljenju i lokalnoj kontroli bolesti (19). Slične rezultate dobili su Lamba i sur., koji su u svojem sustavnom pregledu i meta-analizi uključili 8 istraživanja koja su uspoređivala SRS i WBRT kod pacijenata s 1-3 resecirane moždane metastaze (20).

U prospektivnom, monocentričnom, nerandomiziranom istraživanju, Bodensohn i sur., usporedili su SRS i WBRT u liječenju 4-10 moždanih metastaza. Istraživanje je provedeno u pacijenata s 4-10 moždanih metastaza iz bilo kojeg primarnog solidnog tumora, osim sitnostaničnog karcinom pluća, germinoma i limfoma. Iako su dobili da je medijan ukupnog preživljenja (OS) kod pacijenata koji su bili liječeni stereotaksijskom radiokirurgijom 4 mjeseca dulji, rezultati nisu bili statistički značajni. Zasad još nema dovršenih randomiziranih kliničkih istraživanja u kojima se uspoređuju stereotaksijska radioterapija i zračenje cijeloga mozga u liječenju pacijenata s 4-10 moždanih metastaza, ali neka su u tijeku (21).

6. KVALITETA ŽIVOTA

Iako je prognoza i dalje loša, očekivani životni vijek u bolesnika s moždanim metastazama produljuje se zbog napretka u sustavnom liječenju primarnih tumora. Stoga, održavanje dobre kvalitete života, što je dulje moguće, važan je cilj u ovoj skupini bolesnika (22). Kvaliteta života pojam je koji obuhvaća različite segmente kao što su simptomi bolesti, nuspojave liječenja, osjećaj dobrobiti i zadovoljstvo životom te mjere tjelesne, mentalne i socijalne funkcije (23). Radi se o složenom konceptu koji se tumači i definira na niz načina unutar i između različitih disciplina. Kao posljedica toga, koriste se brojni različiti upitnici za procjenu kvalitete života (24). Upitnik o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka EORTC QLQ-C30 (engl. *the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) jedan je od najčešće korištenih upitnika o kvaliteti života specifičnih za rak diljem svijeta. EORTC QLQ-C30 upitnik sastoji se od 30 pitanja o funkcijama (tjelesne, poslovne, emocionalne, kognitivne i društvene), simptomima (umor, mučnina/povraćanje, bol, dispneja, nesаница, gubitak apetita, zatvor, proljev i financijske poteškoće) i ukupnom zdravlju/kvaliteti života ispitanika (25). Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka osmislila je i upitnik QLQ-BN20 (engl. *Quality of Life Questionnaire Brain Neoplasm 20*) koji je usmjeren specifično na kvalitetu života oboljelih od tumora mozga. Upitnik EORTC QLQ-BN20 uključuje četiri ljestvice koje procjenjuju neizvjesnost o budućnosti, poremećaj vida, motoričku disfunkciju i komunikacijski deficit te još šest pojedinačnih stavki kojima se procjenjuju glavobolje, epileptični napadaji, pospanost, gubitak kose, svrbež kože, slabost nogu te kontrola mokraćnog mjehura (26). Još jedan učestalo korišten upitnik u neuronkologiji je FACT-BR (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain*) koji sadrži 50 stavki koje se odnose na pet aspekata kvalitete života: tjelesno blagostanje, socijalno/obiteljsko blagostanje, emocionalno blagostanje, funkcionalno blagostanje i sve dodatne zabrinutosti (27). Jedan od sekundarnih ishoda EORTC 22952-26001 istraživanja bila je kvaliteta života pacijenata. Soffietti i sur. uspoređivali su kvalitetu života u dvjema kohortama (WBRT+SRS naspram samo SRS) koristeći EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BN20 upitnike. Bolesnici su ispunjavali upitnike prije randomizacije, 8 tjedana nakon lokalne terapije te zatim svaka 3 mjeseca do 3 godine. Adherencija je u početku bila dobra, ali je s vremenom slabila tako da su analizirani samo podaci prvih 12 mjeseci. Bolesnici u skupini koja je primala samo SRS imali su bolje rezultate u tjelesnim, poslovnim i kognitivnim funkcijama (statistički značajna razlika nakon 8 tjedana od liječenja). Bolesnici koji su podvrgnuti i WBRT-u i SRS-u također

su imali statistički značajno lošije rezultate za kontrolu mokraćnog mjehura, slabost u nogama, motoričku disfunkciju, zatvor, gubitak apetita, mučninu i povraćanje, bol i društvenu funkciju. Ukupni rezultati upitnika na početku ispitivanja bili su slični u obje skupine. Međutim, statistički i klinički značajna razlika otkrivena je nakon 9 mjeseci od liječenja u korist bolesnika koji su primali samo SRS. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da adjuvantna terapija WBRT-om može negativno utjecati na neke aspekte kvalitete života, čak i ako su ti učinci samo prolazni (28).

Brown i suradnici proveli su multicentrično, randomizirano, kliničko istraživanje s ciljem usporedbe učinkovitosti SRS-a te kombinacije SRS-a i WBRT-a u liječenju bolesnika s 1 do 3 moždane metastaze. Istraživanje je provedeno u razdoblju od veljače 2002. do prosinca 2013. Istraživanje je uključivalo 213 bolesnika koji su randomizirani u dvije grupe; u skupinu koja je primala samo SRS ili u skupinu koja je primala SRS u kombinaciji s WBRT-om. Bolesnici koji bili liječeni WBRT-om primali su ukupnu dozu zračenja od 30 Gy podijeljenu u 12 frakcija. Ukupna doza SRS-a ovisila je o skupini u koju su bolesnici bili raspoređeni te je iznosila 18 do 22 Gy u SRS+WBRT skupini i 20 do 24 Gy u skupini koja je primala samo SRS. Kvaliteta života bila je jedan od sekundarnih ishoda istraživanja, a procijenjena je na temelju upitnika FACT-BR. Bolja kvaliteta života zabilježena je nakon 3 mjeseca u skupini koja je liječena samo SRS-om, uključujući ukupnu kvalitetu života i funkcionalno blagostanje (29).

Tijekom N107C/CEC3 istraživanja ukupno 129 bolesnika ispunilo je FACT-BR upitnik o kvaliteti života. Bolesnici su ispunili upitnike na početku istraživanja i najmanje još jednom tijekom praćenja. Nakon 6 mjeseci, u području tjelesnog blagostanja, u SRS skupini češće je zabilježeno klinički značajno poboljšanje u usporedbi s početnim vrijednostima u odnosu na WBRT skupinu. Što se tiče društvenog, emocionalnog ili funkcionalnog blagostanja, dodatnih zabrinutosti ili ukupnog rezultata na FACT-BR upitniku, nakon 6 mjeseci nije bilo značajnih razlika između SRS i WBRT skupine u ovim područjima (18).

Harterink i sur. proveli su randomizirano, multicentrično istraživanje faze 3 u kojemu su ispitivali je li kvaliteta života bolje očuvana primjenom SRT-a ili primjenom WBRT-a u bolesnika s 4 do 10 moždanih metastaza. Od srpnja 2016. do svibnja 2018. u ovo je istraživanje bilo uključeno 29 bolesnika. Rezultati 20 bolesnika bili su prikladni za trenutnu analizu, a preostalih 9 bolesnika nije ispunilo upitnike te su stoga bili isključeni. 10 bolesnika nasumično je primalo WBRT (20 Gy u 5 frakcija), a ostalih 10 nasumično je primalo SRT (15-24 Gy u 1 frakciji ili 3 frakcije po 8 Gy). Korišteni su različiti upitnici za procjenu kvalitete života, kao što su EORTC QLQ-BN20 i QLQ-C30 upitnici te EQ5D EUROQoL

(engl. *European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire*) upitnik. Na temelju EQ5D EUROQoL upitnika statistički značajna razlika uočena je između dviju skupina u ispitivanju za područja mobilnosti ($p = 0,041$) i samozbrinjavanja ($p = 0,028$), s lošijim rezultatima za WBRT skupinu. Uspoređujući rezultate 3 mjeseca nakon liječenja s početnim vrijednostima, pronađena je značajna razlika u području samozbrinjavanja, s lošijim rezultatima za bolesnike liječene WBRT-om u usporedbi s poboljšanjem za SRT skupinu ($p = 0,025$). Analizom rezultata EORTC upitnika pokazalo se da je nakon 3 mjeseca od liječenja tjelesna funkcija bila bolje očuvana među bolesnicima koji su bili liječeni SRT-om u odnosu na bolesnike koji su bili liječeni WBRT-om ($p = 0,016$). Slične rezultate dobili su i za neizvjesnost o budućnosti ($p = 0,004$). Uspoređujući rezultate 3 mjeseca nakon liječenja s početnim vrijednostima, pronađene su razlike u tjelesnom funkcioniranju i društvenom funkcioniranju, opet u korist SRT-a. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je kod bolesnika s 4 do 10 moždanih metastaza koji su liječeni samo SRT-om održana bolja kvaliteta života u više područja u odnosu na one liječene samo WBRT-om (30).

7. NEUROKOGNITIVNA FUNKCIJA

Neurokognitivno pogoršanje javlja se u do 90% bolesnika s malignomima mozga u nekom trenutku tijekom trajanja bolesti te je glavni uzrok lošije kvalitete života (31).

Neurokognitivno oštećenje kod onkoloških pacijenata može biti uzrokovano nizom čimbenika, uključujući izravne učinke same bolesti, štetne učinke liječenja, razne komorbiditete i nespecifične čimbenike te kombinacije ovih čimbenika (32). Radioterapija je jasno povezana s neurokognitivnim oštećenjima i propadanjem, osobito u djece kod koje je provedena radioterapija mozga. Radioterapijom inducirano kognitivno oštećenje nastaje ozljedom više vrsta neuronskih stanica, uzrokujući strukturalne i funkcionalne promjene u krvnim žilama mozga i u populacijama glijalnih stanica, smanjujući neurogenezu u hipokampusu, mijenjajući funkciju neurona i povećavajući neuroupalu. Kognitivni pad može se manifestirati mjesecima do godinama nakon ozračivanja i progresivno se pogoršavati. Poboljšanjem tehnologija (npr. stereotaksijskom radioterapijom) može se ublažiti oštećenje zdravog tkiva. Međutim, neurokognitivni deficiti, uključujući učenje, pamćenje, prostornu obradu i demenciju, i dalje su prisutni (33). Budući da bolesnici s moždanim metastazama dulje preživljavaju zbog trenutnog napretka u liječenju, brojna klinička istraživanja u radioterapiji uključila su mjere neurokognitivne funkcije kao mjeru ishoda (34). Trenutno ne postoji univerzalno prihvaćen, standardiziran skup mjera za procjenu kognitivnih promjena i oštećenja povezanih s rakom. *International Cancer Cognition Task Force* (ICCTF) organizacija je razvila preporuke za skup kognitivnih testova koji se mogu koristiti za procjenu kognitivne funkcije kod onkoloških bolesnika. Ove preporuke su zasnovane na konsenzusu stručnjaka iz različitih disciplina, uključujući onkologiju, neurologiju, psihologiju i neuropsihologiju. Iz područja učenja i pamćenja preporučeni alat je revidirani Hopkinsov test usmenog učenja (HVLТ-R, engl. *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*). Za izvršnu funkciju preporučeni testovi su test kontrolirane oralne asocijacije riječi (COWA, engl. *Controlled Oral Word Association*) te test traganja (TMT, engl. *Trail Making Test*). Po ICCTF-u, brzina obrade trebala bi se testirati pomoću testa traganja. Kratkotrajno pamćenje preporuča se mjeriti testovima kao što su kratki test pažnje (BTA, engl. *Brief Test of Attention*) i Wechslerov test inteligencije za odrasle – IV (WAIS – IV, engl. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition*) (32).

Chang i suradnici su 2009. proveli randomizirano, kliničko istraživanje s ciljem usporedbe učinkovitosti SRS-a te kombinacije SRS-a te WBRT-a u liječenju bolesnika s 1 do 3 moždane metastaze. U istraživanju je sudjelovao ukupno 201 bolesnik, od kojih je 100 bilo u

SRS skupini, a 101 u SRS+WBRT skupini. Neurokognitivna funkcija bila je primarni ishod istraživanja. Neurokognicija je procijenjena HVLТ-R, TMT-A/B i COWA testovima uz dodatak još dva testa; Wechslerovog testa za inteligenciju odraslih - III (WAIS – III, engl. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition*) za procjenu kvocijenta inteligencije i *Grooved Pegboard* testa (GPT) za ispitivanje finih motoričkih vještina. Nakon 4 mjeseca istraživanje je prekinuto, ali analiza rezultata je pokazala da su pamćenje i prepoznavanje bili bolje očuvani u SRS skupini (35).

Osim kvalitete života, u svom multicentričnom, randomiziranom istraživanju Brown i suradnici ispitivali su i neurokognitivnu funkciju u bolesnika s 1-3 moždane metastaze koji su primali samo SRS te u onih koji su primali i WBRT i SRS. Za procjenu kognitivne funkcije korišteni su HVLТ-R, COWA, TMT-A, TMT-B i GPT test. Primarni ishod ovog istraživanja bilo je pogoršanje kognitivne funkcije, definirano kao smanjenje za više od 1 standardne devijacije u odnosu na početne vrijednosti na jednom ili više kognitivnih testova nakon 3 mjeseca od liječenja SRS-om. Nakon 3 mjeseca od liječenja uočeno je manje pogoršanje kognitivnih funkcija u bolesnika koji su primali samo SRS u usporedbi sa skupinom koja je liječena SRS-om i WBRT-om (63,5% naspram 91,7%, $p < 0,001$). Daljnja procjena kognitivnog pogoršanja provedena je u onih koji su preživjeli dulje od godinu dana te je uočeno da je incidencija kognitivnog pogoršanja bila manja nakon primjene samo SRS-a nakon 3 mjeseca (45,5% naspram 94,1%; $p = 0,007$) i nakon 12 mjeseci (60% naspram 94,4%, $p = 0,04$). Stoga, zaključak ovog rada bio je da je kod bolesnika s 1 do 3 moždane metastaze primjena samo SRS-a, u usporedbi sa SRS-om u kombinaciji s WBRT-om, rezultirala manjim kognitivnim pogoršanjem (29).

U N107C/CEC3 studiji, uz ukupno preživljenje, primarni ishod istraživanja bilo je i preživljenje bez kognitivnog pogoršanja. Preživljenje bez kognitivnog pogoršanja definirano je kao vrijeme od randomizacije do pada za više od 1 standardne devijacije od početne vrijednosti u najmanje jednom od šest kognitivnih testova. Za procjenu kognitivne funkcije korišteni su se sljedeći testovi: HVLТ-R za procjenu učenja, neposrednog pamćenja, odgođenog pamćenja i prepoznavanja, COWAT za verbalnu fluentnost, TMT-A za brzinu obrade te TMT-B za izvršnu funkciju. Medijan preživljenja bez kognitivnog pogoršanja bio je dulji u bolesnika koji su primali SRS nego u bolesnika koji su primali WBRT (3,7 naspram 3,0 mjeseca, 95% CI 0.35–0.63, $p < 0.0001$) i kognitivno pogoršanje nakon 6 mjeseci bilo je rjeđe u bolesnika koji su primili SRS nego u onih koji su primili WBRT (52% naspram 85%, $p < 0.001$) (18).

8. NEŽELJENI UČINCI

Praćenje i prijavljivanje neželjenih učinaka obvezno je u kliničkim istraživanjima kako bi se osigurala sigurnost bolesnika i razumjeli profili toksičnosti liječenja. Stoga, metode prikupljanja tih podataka moraju biti točne i pouzdane. U onkološkim istraživanjima neželjeni učinci, odnosno nuspojave obično se prijavljuju i klasificiraju prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (CTCAE, engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Nacionalnog instituta za rak SAD-a. Prema CTCAE-u postoji 5 stupnjeva nuspojava po težini: 1. stupanj su nuspojave koje su blage ili asimptomatske i za koje nije indicirana medicinska intervencija, 2. stupanj su umjereno teške nuspojave koje ograničavaju svakodnevne aktivnosti i za koje je indicirana medicinska intervencija, 3. stupanj su teške nuspojave koje ograničavaju brigu o sebi i za koje je potrebna hospitalizacija, 4. stupanj su životno ugrožavajuće nuspojave i 5. stupanj je smrt povezana s nuspojavom (36, 37).

Aoyama i suradnici su u svome istraživanju iz 2006., kao jedan od sekundarnih ishoda, ispitivali nuspojave vezane za radioterapiju. Sve nuspojave povezane s liječenjem zabilježene su prema CTCAE-u v2.0. Ukupno je 12 bolesnika razvilo akutne neurološke nuspojave tijekom istraživanja. Od njih, 4 su primala WBRT + SRS, dok je 8 primalo samo SRS ($p = 0,36$). Od tih 12 bolesnika, 1 u WBRT + SRS skupini i 2 u SRS skupini imali su nuspojave 3. stupnja. Kasni neželjeni učinci zabilježeni su kod 7 bolesnika u WBRT + SRS skupini, od kojih su 3 razvili radijacijsku nekrozu, 3 leukoencefalopatiju te 1 blagu letargiju. U skupini koja je primala samo SRS, od 3 bolesnika s kasnim nuspojavama, 1 je imao radijacijsku nekrozu, 1 epileptički napadaj te 1 glavobolju. Ovi rezultati pokazali su da nije bilo statistički značajne razlike u javljanju nuspojava između promatrane dvije skupine bolesnika (16).

Tijekom EORTC 22952-26001 istraživanja 11% liječenih bolesnika koji su primali WBRT kao adjuvantnu terapiju razvilo je težak eritem, a 2% suhu deskvamaciju. 5% bolesnika je doživjelo upalu srednjeg uha, od kojih je 1% zahtijevalo pomoć otorinolaringologa. 9% bolesnika je imalo umjereno povraćanje, dok je 1% imalo jako povraćanje. 28% bolesnika je imalo blagu glavobolju, dok je 4% imalo umjerenu do tešku glavobolju. 27% bolesnika je doživjelo ostale blage akutne reakcije, najčešće asteniju i umor. Ukupno je zabilježeno 16 ozbiljnijih neželjenih učinaka, 13 u WBRT skupini (3 epileptička napadaja, 2 radijacijske nekroze, 2 infekcije, 1 krvarenje u moždane metastaze, 2 hospitalizacije zbog intrakranijalne progresije, 1 opće pogoršanje, 1 moždani udar i 1 multiformni eritem) i 3 u opservacijskoj skupini (1 radijacijska nekroza, 1 leukoencefalopatija s gubitkom pamćenja te 1 hidrocefalus). Kasni neželjeni učinci zabilježeni su na temelju *Late Effects of Normal*

Tissues–Subjective, Objective, Management, Analytic (LENT/SOMA) ljestvice. Kasne neželjene učinke 3. stupnja razvilo je 2% do 22 bolesnika%, a 1% do 4% kasne neželjene učinke 4. stupnja bez jasnih razlika između WBRT i opservacijske skupine (17).

U N107C/CEC3 studiji u 93 bolesnika iz SRS skupine i 92 bolesnika iz WBRT skupine zabilježene su nuspojave liječenja. Od toga, u 47 (51%) bolesnika SRS skupine prijavljeno je 78 nuspojava bilo kojeg stupnja, a u WBRT skupini u 65 (71%) bolesnika zapaženo je 199 nuspojava bilo kojeg stupnja. Neželjeni učinci 3. i 4. stupnja bili su češći u WBRT skupini nego u SRS skupini (18% naspram 12%). Najčešći toksični učinci 3. i 4. stupnja u SRS skupini bili su umor i dispneja, dok su u WBRT skupini bili kognitivni poremećaji, oštećenje sluha, dehidracija i mučnina. Radijacijsku nekrozu razvilo je 4% bolesnika iz SRS skupine, dok u WBRT skupini nije nitko. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je SRS manje toksičan oblik liječenja od WBRT-a (18).

9. ZAKLJUČAK

Moždane metastaze su najčešći uzrok malignih tumora središnjeg živčanog sustava, stoga predstavljaju veliki problem u mnogih onkoloških bolesnika. Prognoza bolesnika s moždanim metastazama i dalje je loša te na nju utječu brojni čimbenici od kojih je jedan izbor liječenja. Trenutni standard liječenja bolesnika s moždanim metastazama uključuje WBRT i/ili SRT te ponekad kirurgiju. Istraživanja su pokazala da SRT može biti jednako učinkovit kao i WBRT u pogledu ukupnog preživljenja, unatoč nešto lošijoj lokalnoj kontroli bolesti. S obzirom na to da bolesnici s moždanim metastazama žive sve dulje zahvaljujući učinkovitijim sustavnim terapijama, potrebno je misliti i na kvalitetu života bolesnika. Rezultati više randomiziranih kliničkih istraživanja pokazali su da SRT može imati manje negativan utjecaj na kvalitetu života u usporedbi s WBRT-om, posebno u području tjelesnog funkcioniranja.

Neurokognitivno pogoršanje čest je problem kod bolesnika s moždanim metastazama. Jedan od uzroka neurokognitivnog pogoršanja može biti i liječenje radioterapijom, a posebno WBRT-om što su potvrdila istraživanja. Rezultati istraživanja također su pokazali da je javljanje nuspojava češće nakon WBRT-a, nego nakon SRT-a. Uzimajući u obzir navedene rezultate istraživanja, SRT se svakako treba razmotriti prilikom odabira liječenja za bolesnike s moždanim metastazama, a posebno za one s do 4 moždane metastaze.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Jasmini Marić Brozić na pristupačnosti, uloženom vremenu i pomoći oko izrade ovoga rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na neizmjernoj ljubavi, podršci i savjetima tijekom cijelog života, a pogotovo tijekom studiranja.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima, a poglavito svojim prijateljima iz djetinjstva koji su mi bili velika motivacija te su uvijek bili tu uz mene.

Zahvaljujem i svojim kolegama s faksa, a posebno Pauli, Karli i Jakovu, bez kojih moje studiranje ne bi bilo ovako lijepo.

I za kraj, zahvaljujem dragom Bogu bez čije pomoći ništa od ovoga ne bi bilo moguće.

11. LITERATURA

1. Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro Oncol.* 2021 Sep 1;23(9):1447-56. doi: 10.1093/neuonc/noab101
2. Aizer AA, Lamba N, Ahluwalia MS, Aldape K, Boire A, Brastianos PK, i sur. Brain metastases: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2022 Oct 3;24(10):1613-46. doi: 10.1093/neuonc/noac118
3. Bertolini F, Spallanzani A, Fontana A, Depenni R, Luppi G. Brain metastases: an overview. *CNS Oncol.* 2015;4(1):37-46. doi: 10.2217/cns.14.51
4. Vesna Brinar i sur. *Neurologija za medicinare.* 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
5. Pope WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:89-112. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4
6. Popp I, Hartong NE, Nieder C, Grosu AL. PRO: Do We Still Need Whole-Brain Irradiation for Brain Metastases? *Cancers (Basel).* 2023 Jun 15;15(12):3193. doi: 10.3390/cancers15123193
7. Trifiletti DM, Ballman KV, Brown PD, Anderson SK, Carrero XW, Cerhan JH, i sur. Optimizing Whole Brain Radiation Therapy Dose and Fractionation: Results From a Prospective Phase 3 Trial (NCCTG N107C [Alliance]/CEC.3). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Feb 1;106(2):255-60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.024
8. Gaspar LE, Prabhu RS, Hdeib A, McCracken DJ, Lasker GF, McDermott MW, i sur. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Whole Brain Radiation Therapy in Adults With Newly Diagnosed Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019 Mar 1;84(3):159-62. doi: 10.1093/neuros/nyy541
9. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int.* 2013 May 2;4(Suppl 4):236-44. doi: 10.4103/2152-7806.111301
10. Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R, i sur. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2020 May;196(5):417-20. doi: 10.1007/s00066-020-01603-1
11. Chen JC, Girvigian MR. Stereotactic radiosurgery: instrumentation and theoretical aspects-part 1. *Perm J.* 2005 Fall;9(4):23-6. doi: 10.7812/TPP/04-075

12. Velnar T, Bosnjak R. Radiosurgical techniques for the treatment of brain neoplasms: A short review. *World J Methodol*. 2018 Dec 14;8(4):51-8. doi: 10.5662/wjm.v8.i4.51
13. Schimmel WCM, Gehring K, Eekers DBP, Hanssens PEJ, Sitskoorn MM. Cognitive effects of stereotactic radiosurgery in adult patients with brain metastases: A systematic review. *Adv Radiat Oncol*. 2018 Jul 11;3(4):568-81. doi: 10.1016/j.adro.2018.06.003
14. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3773-84. doi: 10.1200/JCO.20.01255
15. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013 Jul 19;13:72. doi: 10.1186/1472-6947-13-72
16. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2483-91. doi: 10.1001/jama.295.21.2483
17. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655
18. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1049-60. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2
19. Vlachos N, Lampros MG, Filis P, Voulgaris S, Alexiou GA. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after resection of solitary brain metastasis: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg X*. 2023 Feb 1;18:100170. doi: 10.1016/j.wnsx.2023.100170
20. Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2017 Jun 24;12(1):106. doi: 10.1186/s13014-017-0840-x

21. Bodensohn R, Kaempfel AL, Boulesteix AL, Orzelek AM, Corradini S, Fleischmann DF, i sur. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy in patients with 4-10 brain metastases: A nonrandomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2023 Sep;186:109744. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109744
22. Verhaak E, Gehring K, Hanssens PEJ, Aaronson NK, Sitskoorn MM. Health-related quality of life in adult patients with brain metastases after stereotactic radiosurgery: a systematic, narrative review. *Support Care Cancer*. 2020 Feb;28(2):473-84. doi: 10.1007/s00520-019-05136-x
23. Kasvis P, Vigano M, Vigano A. Health-related quality of life across cancer cachexia stages. *Ann Palliat Med*. 2019 Jan;8(1):33-42. doi: 10.21037/apm.2018.08.04
24. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, i sur. LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res*. 2019 Oct;28(10):2641-50. doi: 10.1007/s11136-019-02214-9
25. Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, i sur. EORTC Quality of Life Group. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;107:153-63. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.024.
26. Zahid N, Martins RS, Zahid W, Khalid W, Azam I, Bhamani SS, i sur. Translation and validation of the Urdu version of the European organization for research and treatment of cancer core quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) and brain module (QLQ-BN20) in primary brain tumor patients. *J Patient Rep Outcomes*. 2021 Sep 6;5(1):79. doi: 10.1186/s41687-021-00354-6
27. Gazzotti MR, Alith MB, Malheiros SM, Vidotto MC, Jardim JR, Nascimento OA. Functional assessment of cancer therapy-brain questionnaire: translation and linguistic adaptation to Brazilian Portuguese. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(4):230-5. doi: 10.1590/s1516-31802011000400006
28. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, i sur. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):65-72. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0639

29. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, i sur. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):401-9. doi: 10.1001/jama.2016.9839
30. Hartgerink D, Bruynzeel A, Eekers D, Swinnen A, Hurkmans C, Wiggeraad R, i sur. Quality of life among patients with 4 to 10 brain metastases after treatment with whole-brain radiotherapy vs. stereotactic radiotherapy: a phase III, randomized, Dutch multicenter trial. *Ann Palliat Med*. 2022 Apr;11(4):1197-1209. doi: 10.21037/apm-21-1545
31. Parsons MW, Dietrich J. Assessment and Management of Cognitive Symptoms in Patients With Brain Tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021 Jun;41:90-9. doi: 10.1200/EDBK_320813
32. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci* [internet]. 2018 Feb 1 [pristupljeno 11. 5. 2024.];15(1-2):36-44. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819720/>
33. Pazzaglia S, Briganti G, Mancuso M, Saran A. Neurocognitive Decline Following Radiotherapy: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan 8;12(1):146. doi: 10.3390/cancers12010146
34. Ariello K, Tan H, Soliman H. Narrative review of neurocognitive and quality of life tools used in brain metastases trials. *Ann Palliat Med*. 2021 Jan;10(1):923-35. doi: 10.21037/apm-20-1036
35. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, i sur. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1037-44. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3
36. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, i sur. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 29;106(9):244. doi: 10.1093/jnci/dju244
37. Minasian LM, O'Mara A, Mitchell SA. Clinician and Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events in Cancer Clinical Trials: Using CTCAE and PRO-CTCAE® to Provide Two Distinct and Complementary Perspectives. *Patient Relat Outcome Meas*. 2022 Dec 8;13:249-58. doi: 10.2147/PROM.S256567

12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 15. svibnja 1999. u Zagrebu. Završio sam Osnovnu školu Dragutina Tadijanovića i Osnovnu glazbenu školu Ivana Zajca 2014. godine te sam iste godine upisao V. gimnaziju u Zagrebu gdje sam 2018. godine maturirao. Iste godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.