



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



**PRIMENA DIFUZIONOG TENZORSKOG IMIDŽINGA U
EVALUACIJI MOGUĆIH NEŽELJENIH EFEKATA
ADJUVANTNE HEMIOTERAPIJE NA MOŽDANI
PARENHIM KOD BOLESNICA SA KARCINOMOM DOJKE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr Duško Kozić
Prof. dr Marko Daković

Kandidat:

dr Srđan Stošić

Novi Sad, 2022. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Срђан Стошић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Душко Козић, Редовни Професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Институт за Онкологију Војводине Проф. др Марко Даковић, Ванредни Професор, Факултет за Физичку Хемију Универзитета у Београду
Наслов рада:	Примена дифузионог тензорског имицинга у евалуацији могућних нежељених ефеката адјувантне хемиотерапије на мождани паренхим код болесница са карциномом дојке
Језик публикације (писмо):	Српски (латинично писмо)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 115 Поглавља 45 Референци 222 Табела 8 Слика 12 Графикана 5
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Радиологија (неурорадиологија)
Кључне речи / предметна одредница:	неоплазме дојке; адјувантна хемиотерапија + нежељени ефекти; хемиотерапијски индукован когнитивни поремећај; дифузиони тензорски имицинг; магнетно резонантни имицинг; мозак; бела маса;
Резиме на језику рада:	УВОД: Карцином дојке је најчешће дијагностикована малигна болест у женској популацији, чинећи четвртину свих малигнитета широм света а водећи је узрок смртних исхода повезаних са малигнитетом код жена. Овај ентитет представља хетерогену болест коју чине молекуларни и хистолошки подтипови од којих сваки има јединствену етиологију, презентацију и прогнозу. Са новијим терапијским протоколима и дијагностичким алгоритмима који за резултат дају продужен животни век ових пацијенткиња, когнитивни проблеми који се јављају као резултат примене хемиотерапије код ове групације постају велики предмет интересовања. Употребом дифузионог тензорског имицинга, као савремене МР методе у детекцији промена структуре путева беле мождане масе, може се стећи увид у евентуалне подлежуће микроструктуралне промене на чијој се основи развија когнитивна дисфункција.

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

ЦИЉ: Извршити поређење интегритета пројекционих, асоцијативних и комисуралних путева беле мождане масе претерапијски и након завршетка хемиотерапије. Извршити поређење степена микроструктуралног оштећења у зависности од времена протеклог од завршетка хемиотерапије. Проценити значај ДТИ параметара фракционе анизотропије, радијалне, аксијалне и средње дифузивности у детекцији микроструктуралних промена насталих као последица неуротоксичног дејства адјувантне хемиотерапије.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ: Истраживање је укључивало 32 испитанице са хируршки одстрањеним карциномом дојке код којих је у целости спроведен планирани МР протокол снимања пре и након завршетка адјувантне хемиотерапије са просечним временом између снимања од 290 дана. Прегледи испитаница су вршени на апарату за магнетну резонанцу, јачине магнетног поља 1.5 Т (SIEMENS Magnetom Aera, Ерланген, Немачка) у Центру за имиџинг дијагностику Института за онкологију Војводине. Снимање је рађено према мултисеквенционалном и мултипланарном протоколу, који подразумева ДТИ аксијалне томограме (20 енкодираних праваца, 6 вредности $\delta = 1000 \text{ s}^2/\text{mm}$, TR=8000 ms, TE=83 ms, FA=90°, дебљина пресека 3 mm, размак између пресека 3.3 mm, FOV 230 x 230 mm, NEX 3, матрикс 128 x 128, са три понављања), T2W TSE аксијалне томограме (TR=4100 ms, TE=107ms, FA=150°, дебљина пресека 5 mm, размак 5.5 mm, FOV 220x164 mm, матрикс 384x288), FLAIR аксијалне томограме (TR=9000ms, TI=2500ms, TE=127ms, дебљина пресека 5 mm, размак 5.5 mm, FOV 220x164 mm, матрикс 384 x 288), 3D T1 MPRAGE сагиталне томограме (TR=1640ms, TI=1100 ms, TE=2.75 ms, FA=15°, дебљина пресека 1 mm, матрикс 288x264). Постпроцесинг је вршен у неколико корака користећи dcm2nii софтвер и FSL v6.0 софтверски пакет. Анализа мапа фракционе анизотропије, радијалне, аксијалне и средње дифузивности које су увршене у упарени Студентов Т тест, вршена је користећи TBSS методу која је део FSL софтверског пакета. Екстракција података региона од интереса из скелетонизованих мапа вршена је користећи ENIGMA DTI протокол. Корелације између процентуалних разлика у параметрима анизотропије и времена протеклог између два снимања као и других клиничких параметара добијене су Пирсоновим корелационим тестом.

РЕЗУЛТАТИ: На диференционим мапама TBSS анализе статистички значајне разлике између првог и другог снимања ($P < 0.05$) у параметру радијалне дифузивности уочене су доминантно у горњој корони радијати обострано а детектабилне су и у предњој корони радијати обострано, горњем лонгитудиналном фасцикулусу обострано, телу корпус калозума, цингулуму са леве стране, левој капсули интерне као и левом унцинатном фасцикулусу. Што се тиче средње дифузивности, статистички значајне разлике уочене су доминантно у горњој корони радијати обострано као и левом горњем лонгитудиналном фасцикулусу а детектабилне су и у телу корпус калозума, цингулуму са леве стране, предњој корони радијати обострано као и у левом предњем краку капсуле интерне. Екстракцијом ROI вредности регија од интереса дефинисаних DTI ENIGMA протоколом, статистички значајне разлике између првог и другог снимања у параметру радијалне дифузивности (RD) нађене су у предњој и средњој корони радијати обострано, горњој корони радијати, цингулуму, горњем фронтно-окципиталном фасцикулусу десно и доњем фронтно-окципиталном фасцикулусу обострано, постериорном краку капсуле интерне десно, форниксу, као и у колену калозног тела. У случају аксијалне дифузивности (AD) статистички значајне разлике нађене су у предњој корони радијати, цингулуму, десном кортико-спиналном тракту, као и спленијуму корпус калозума. Што се тиче средње дифузивности (MD), код ENIGMA DTI протокола екстракције ROI вредности,

	<p>статистички значајне разлике нађене су у предњој и горњој корони радијати, у цингулуму обострано, спленијуму корпус калозума и форниксу, као и у доњем фронто-окципиталном фасцикулусу обострано. Статистички значајне разлике у вредностима фракционе анизотропије (FA) нађене су у телу корпус калозума, горњој и средњој корони радијати израженије лево, капсули екстерни са десне стране, форниксу, постериорном краку капсуле интерне обострано, ретро-лентикларном сегменту капсуле интерне лево. Након примењене Бонферони корекције за вишеструка поређења статистички значајне разлике добијене су за FA у капсули екстерни десно, за RD у инфериорном фронто-окципиталном фасцикулусу, израженије са десне стране као и у колену калозног тела, док је за MD верификована значајна разлика само у инфериорном фронто-окципиталном фасцикулусу. Значајне корелације процентуалних разлика вредности фракционе анизотропије (FA) са временом измеђи два снимања нађене су доминантно у горњој корони радијати обострано а евидентне су и предњој корони радијати са десне стране, постериорној корони радијати са леве стране и постериорном краку капсуле интерне са десне стране као и доњем фронто-окципиталном фасцикулусу. У случају радијалне дифузивности (RD) значајне корелације нађене су у предњој корони радијати са десне стране, у мањој мери и у постериорној корони радијати са леве стране као и у горњој корони радијати обострано. Код средње дифузивности (MD) корелације процентуалних разлика са временом између два снимања нађене су у предњем краку капсуле интерне са леве стране као и кортико-спиналном тракту са десне стране. За разлике у аксијалној дифузивности (AD) значајне корелације са интервалом између два снимања нађене су у цингулуму са леве стране као и у нешто мањој мери у предњем краку капсуле интерне са леве стране.</p> <p>ЗАКЉУЧАК: Код болесница са карциномом дојке након спроведене адјувантне хемиотерапије долази до значајних промена ДТИ параметара који указују на постојање микроструктуралних оштећења, односно смањења интегритета путева беле мождане масе, процесом који је потенцијално реверзибилног карактера, при чему се одређен степен реверзибилности испољава већ у првој години након завршетка хемиотерапије. Микроструктурална оштећења беле мождане масе након спроведене адјувантне хемиотерапије била су најизраженија у унциатном фасцикулусу, капсули екстерни и корпус калозуму, при чему је радијална дифузивност поузданији параметар у детекцији микроструктуралног оштећења у односу на фракциону анизотропију, средњу дифузивност и аксијалну дифузивност, што указује на оштећење мијелинског омотача као највероватнији механизам микроструктуралног оштећења. Дифузиони тензорски имиџинг је вијабилна метода за испитивање интегритета путева беле мождане масе, односно процену микроструктуралног оштећења, што код болесница са карциномом дојке може играти значајну улогу у патогенези поремећаја когнитивних функција.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	17.12.2019.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Srđan Stošić
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. dr Duško Kozić, Full Professor, Medical faculty Novi Sad, University of Novi Sad, Institute for Oncology of Vojvodina Prof. dr Marko Daković, Associate Professor, Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade
Thesis title:	Application of diffusion tensor imaging in the evaluation of possible side effects of adjuvant chemotherapy on the brain in female breast cancer patients
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages: 12 Chapters: 45 References: 222 Tables: 8 Illustrations:12 Graphs: 5 Appendices: 1
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Radiology (neuroradiology)
Subject, Key words:	Breast Neoplasms; Chemotherapy; Adjuvant + adverse effects; Chemotherapy-Related Cognitive Impairment; Diffusion Tensor Imaging; Magnetic Resonance Imaging; Brain; White Matter
Abstract in English language:	<p>INTRODUCTION: Breast cancer is the most common form of cancer in the female population, accounting for one fourth of malignancies, while being the leading cause of cancer-related deaths in women. Breast cancer represents a heterogenic disease with molecular and histologic subtypes which have distinct etiologies, presentation and prognosis. With the advancement of diagnostic and therapy protocols resulting in better overall survival of these patients, cognitive problems occurring after chemotherapy are becoming a field of rising interest. The use of diffusion tensor imaging, as a novel MRI method in the detection of white matter structural abnormalities, could give insight into the potential underlying microstructural alterations that play a role in the pathogenesis of cognitive dysfunction.</p> <p>OBJECTIVE: Compare the integrity of brain white matter tracts before and after the administration od adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Compare the extent of microstructural damage in correlation with the time period since the completion of chemotherapy. Evaluate the significance of fractional anisotropy, radial diffusivity, axial diffusivity and mean diffusivity</p>

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at he faculty and are not included into the printed thesis.

in the detection of microstructural alterations as a result of neurotoxic effects of adjuvant chemotherapy.

MATERIAL AND METHODS: The study included 32 subjects with surgically treated breast cancer, in which the complete planned MRI protocol was performed before and after the administration of adjuvant chemotherapy, with a mean time interval of 290 days between two scans. The MRI scans were performed on a 1.5 T MRI scanner (SIEMENS Magnetom Aera, Erlangen, Germany) in the Centre for diagnostic imaging of the Institute for Oncology of Vojvodina. Scanning was done using a multi sequence and multi planar protocol, which included DTI axial slices (20 encoded directions, b value = 1000 s²/mm, TR=8000 ms, TE=83 ms, FA=90°, slice thickness 3 mm, gap 3.3 mm, FOV 230 x 230 mm, NEX 3, matrix 128 x 128, with 3 repetitions), T2W TSE axial slices (TR=4100 ms, TE=107ms, FA=150°, slice thickness 5 mm, gap 5.5 mm, FOV 220x164 mm, matrix 384x288), FLAIR axial slices (TR=9000ms, TI=2500ms, TE=127ms, slice thickness 5 mm, gap 5.5 mm, FOV 220x164 mm, matrix 384 x 288), 3D T1 MPRAGE sagittal slices (TR=1640ms, TI=1100 ms, TE=2.75 ms, FA=15°, slice thickness 1 mm, matrix 288x264). Post processing was performed in several steps using dcm2nii software and the FSL v6.0 software package. Analysis of maps of fractional anisotropy, radial diffusivity, axial diffusivity and mean diffusivity which were incorporated into the paired Student T test was performed using the TBSS method. Extraction of ROI values from skeletonized maps was done using the ENIGMA DTI protocol. Correlations between percentual differences in anisotropy parameters and time between two scans as well as other clinical parameters were obtained using Pearson's correlation test.

RESULTS: Analysis of TBSS maps showed significant changes in radial diffusivity (RD) (P<0.05) between two scans mainly on both sides of the superior corona radiata, while changes were also detectable bilaterally in the superior longitudinal fasciculus, body of the corpus callosum, left cingulum, left internal capsule and left uncinate fasciculus. Mean diffusivity values were significantly different mostly in the superior corona radiata bilaterally and left anterior corona radiata, with apparent changes evident in the body of the corpus callosum, left cingulum, anterior corona radiata bilaterally as in the left anterior limb of the internal capsule. Extraction of ROI values via the ENIGMA DTI protocol showed statistically significant changes in radial diffusivity in the anterior and superior corona radiata bilaterally, cingulum, right superior fronto-occipital fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus bilaterally, posterior limb of the right internal capsule, fornix and genu of the corpus callosum. In the parameter of axial diffusivity, significant changes were detected in the anterior corona radiata, cingulum, right cortico-spinal tract and splenium of the corpus callosum. Changes in values of mean diffusivity were significant in the anterior and superior corona radiata bilaterally, cingulum bilaterally, splenium of the corpus callosum, fornix and inferior fronto-occipital fasciculus bilaterally. Statistically significant changes in fractional anisotropy values were evident in the body of the corpus callosum, superior and mean corona radiata more on the left side, right external capsule, fornix, posterior limb of the internal capsule bilaterally. After the Bonferroni correction for multiple comparisons, changes in FA persisted in the right external capsule, inferior fronto-occipital fasciculus for RD more pronounced on the right, as well as the body of the corpus callosum, with changes only in the inferior fronto-occipital fasciculus for MD. Significant correlations of percentual differences of FA values and time elapsed between two scans were found dominantly in the anterior right corona radiata, posterior left corona radiata, left posterior limb of internal capsule, right posterior limb of internal capsule and inferior fronto-occipital fasciculus. Alterations in RD values correlated significantly with time elapsed between two scans in the anterior right corona radiata, posterior left corona radiata and superior corona radiata bilaterally. Time correlation with alterations in MD values were present in the anterior limb of the internal capsule on the

	<p>left side and the cortico-spinal tract on the right side. Percentual differences in values of AD correlated with the time interval between two scans in the left cingulum and to a lesser extent in the anterior limb of the internal capsule on the left.</p> <p>CONCLUSION: Female patients with breast cancer show significant alterations in DTI parameters after adjuvant chemotherapy, which represent microstructural abnormalities or loss of integrity of white matter tracts in a process that is potentially reversible, with a degree of reversibility evident in the first year after completion of chemotherapy. Microstructural alterations of brain white matter after adjuvant chemotherapy were most prominent in the uncinate fasciculus, external capsule and corpus callosum, with radial diffusivity (RD) being a more sensitive parameter of microstructural damage compared to fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD) and axial diffusivity (AD), which indicates myelin sheath abnormalities as a dominant mechanism of microstructural damage. Diffusion tensor imaging is a viable method for studying white matter tracts and evaluating microstructural damage, which could play a significant role in the pathogenesis of cognitive function disorder.</p>
Accepted on Scientific Board on:	17.12.2019.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemioški podaci o karcinomu dojke.....	3
1.2. Etiopatogeneza karcinoma dojke.....	6
1.3. Klasifikacija karcinoma dojke.....	10
1.4. Dijagnostika karcinoma dojke.....	11
1.4.1. Mamografija.....	11
1.4.2. Ultrazvuk.....	12
1.4.3. Magnetno rezonantni imidžing.....	12
1.4.4. Mikrotalasni imidžing.....	13
1.4.5. Biopsija.....	13
1.5. Terapija.....	14
1.5.1. Lokala terapija.....	14
1.5.2. Sistemska terapija.....	15
1.5.2.1. Hormonska terapija.....	16
1.5.2.2. Hemioterapija.....	17
1.6. Prevencija karcinoma dojke.....	18
1.7. Kognitivni poremećaji kod bolesnika lečenih hemioterapijom (hemioterapijski indukovana kognitivna disfunkcija).....	20
1.7.1. Patogenetski mehanizmi hemioterapijski indukovane kognitivne disfunkcije.....	21
1.7.1.1. Direktni neurotoksični efekti.....	22
1.7.1.2. Poremećaj neurogeneze.....	23
1.7.1.3. Abnormalnosti bele moždane mase.....	23
1.7.1.4. Oksidativni stres.....	23
1.7.1.5. Imunska disregulacija.....	24
1.7.1.6. Cerebrovaskularne alteracije.....	25
1.7.1.7. Hormonski izazvane promene.....	25
1.7.1.8. Biološki efekti karcinoma.....	27
1.8. Difuzioni tenzorski imidžing (DTI).....	26

1.8.1. Fizički principi molekularne difuzije.....	28
1.8.2. Akvizicija podataka i protokol snimanja.....	32
1.8.3. Interpretacija DTI vrednosti.....	34
1.8.4. Kvantitativna analiza DTI podataka.....	37
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	40
3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA.....	42
3.1. Konstrukcija uzorka.....	45
3.2. Metode ispitivanja.....	45
4. REZULTATI.....	46
4.1. Rezultati statističke analize na nivou traktova (TBSS analiza).....	46
4.1.1. Mapa statistički značajnih razlika u radialnoj difuzivnosti.....	47
4.1.2. Mapa statistički značajnih razlika u srednjoj difuzivnosti.....	49
4.2. Statistička analiza vrednosti parametara anizotropije dobijenih iz regiona od interesa (ROI) definisanih DTI enigma protokolom.....	51
4.3. Ekstrakcija ROI vrednosti uz pomoć DTI ENIGMA protokola sa primenom Bonferroni korekcije.....	55
4.4. Rezultati korelacija procentualnih razlika sa vremenom između pregleda i ostalim kliničkim parametrima.....	56
5. DISKUSIJA.....	64
6. ZAKLJUČCI.....	80
7. LITERATURA.....	82

Pre svega zahvaljujem se svojim mentorima Prof. dr Dušku Koziću i Prof. dr Marku Dakoviću na velikoj podršci, usmeravanju i sugestijama. Takođe, zahvalan sam Institutu za Onkologiju Vojvodine na pruženoj mogućnosti da istraživanje bude sprovedeno do kraja, kao i svojim kolegama koji su pomogli i aktivno učestvovali u istraživanju.

Doktorsku disertaciju posvećujem svojim roditeljima, Zoranu i Jeleni, koji su uvek bili uz mene, pružajući neizmernu podršku.

1. UVOD

Karcinom dojke je najčešće dijagnostikovana maligna bolest među ženama u većini zemalja širom sveta, predstavljajući četvrtinu svih maligniteta dijagnostikovanih kod žena (1). Ovo oboljenje je takođe vodeći uzrok letalnih ishoda povezanih sa malignitetom u ženskoj populaciji (3,4,5). Iako se nekad smatrao primarno bolešću zapadne populacije, danas se više od polovine (52%) novodijagnostikovanih, te 62% smrtnih ishoda javlja u zemljama u ekonomskom razvoju (6). U skorašnjoj studiji na nivou svetske populacije, utvrđeno je da prosečno petogodišnje preživljavanje iznosi od 53% u Južnoj Africi do 89% u Sjedinjenim Američkim Državama (7). Visoka stopa mortaliteta u zemljama sa niskim stepenom razvoja u vezi je prevashodno sa velikim brojem žena kod kojih se bolest dijagnostikuje u odmakloj fazi i koje imaju ograničen pristup savremenoj terapiji (7,8). U većini ovih zemalja ne sprovodi se skrining, te se u najvećem broju slučajeva bolest otkrije tek u kasnoj fazi kada su mogućnosti za izlečenje značajno smanjene (8,9). Niža stopa mortaliteta u zemljama sa visokom incidencom ove bolesti rezultat je kako rane detekcije, tako i pravovremenog započinjanja adekvatne terapije (10,11).

Karcinom dojke predstavlja heterogenu bolest koju čine molekularni i histološki podtipovi, svaki sa jedinstvenom etiologijom, prezentacijom i prognozom. Molekularna klasifikacija postaje zlatni standard za kompletnu karakterizaciju karcinoma dojke a savremena tehnologija već omogućava genetsko profilisanje u cilju predviđanja ishoda bolesti (12).

Noviji terapijski modaliteti u terapiji karcinoma dojke doprineli su značajnom produženju životnog veka pacijentkinja sa karcinomom dojke, pri čemu je prognoza bolesti vrlo raznolika, te se izbor najprikladnijeg terapijskog pristupa procenjuje individualno, prema nizu

prognostičkih pokazatelja (10,11). Primena adjuvantne hemioterapije ima za cilj da citostatskim dejstvom na eventualne mikrometastaze smanji rizik sa relaps bolesti. Adjuvantna hemioterapija povećava procenat izlečenja kod pacijentkinja sa visoko rizičnim primarnim karcinomom dojke i danas se primenjuje kod čak 60% pacijentkinja ispod 70 godina starosti (13).

Poznato je da se kod pacijenata koji su lečeni različitim citostatskim agensima u velikom broju slučajeva javljaju i različiti neželjeni efekti, među kojima značajno mesto zauzimaju i kognitivni poremećaji. Kognitivna simptomatologija ovog tipa povezivana je sa stresom do 1978 godine, kada su prvi put Levine i saradnici ove kognitivne poremećaje povezali sa „Organskim moždanim sindromom“ (14). Prvi zabeleženi slučajevi izraženijeg kognitivnog deficita kod pacijenata lečenih hemioterapijom u poređenju sa onima kod kojih nije primenjivana, objavljeni su ranih 1980-ih godina (14,15). Iako je od tada broj istraživanja o karcinomu dojke, hemioterapiji i kognitivnom deficitu eksponencijalno porastao, tačan patofiziološki mehanizam kognitivnog deficita koji se javlja kod bolesnica sa karcinomom dojke još uvek nije razjašnjen (14,15).

Razvoj i primena različitih naprednih neuroimidžing tehnika može obezbediti uvid u efekte koje hemioterapijski tretman ima na mikrostruturu i funkciju moždanih struktura, koji bi mogli imati značajnu ulogu u patogenezi kognitivne disfunkcije bolesnica sa karcinomom dojke. Difuzioni tenzorski imidžing je magnetno-rezonantna tehnika koja je bazirana na anizotropnom modelu molekulske difuzije, koja omogućava uvid u strukturnu organizaciju bele moždane mase. Kvantitativna DTI analiza omogućava detekciju alteracija parametara frakcione anizotropije kao i srednje, radijalne i aksijalne difuzivnosti u cilju procene mikrostrukturnog oštećenja bele moždane mase (16). Uspešno izvršenje složenih kognitivnih zadataka uslovljeno je koordinisanom aktivnošću rasprostranjenih moždanih mreža i očuvanim integritetom puteva bele moždane mase koji prenose neophodnu informaciju u vidu neuronskih signala. U

intaktnom tkivu bele moždane mase aksonske membrane i mijelinski omotač uslovljavaju visoko usmerenu, odnosno anizotropnu difuziju, dok kod oštećenja bele mase dolazi do alteracije parametara difuzivnosti i frakcione anizotropije. Samim tim, primena DTI metode u bolesnica sa karcinomom dojke nakon sprovedene hemioterapije omogućava detekciju i kvantifikaciju potencijalnih mikrostrukturnih oštećenja mozga koja bi mogla imati značajnu ulogu u razvoju poremećaja kognitivnih funkcija u bolesnica sa karcinomom dojke (16).

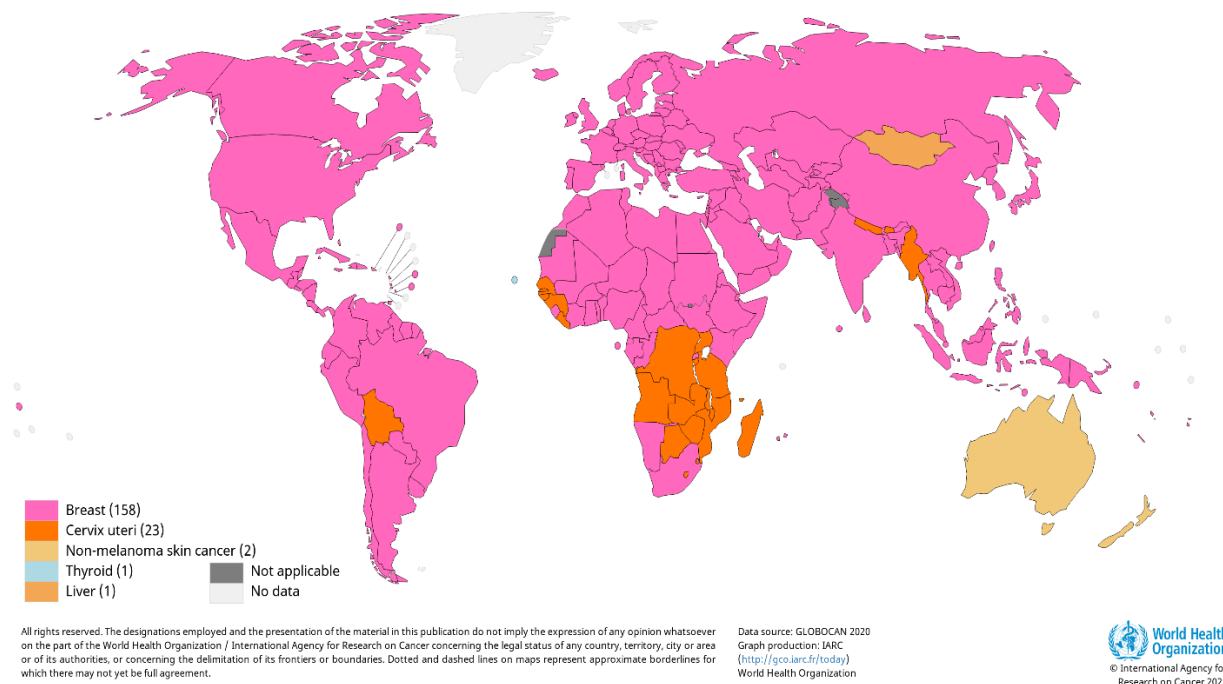
Hemioterapijski indukovana kognitivna disfunkcija postala je predmet rastućeg interesovanja u prethodnoj deceniji većim delom zbog porasta broja preživelih pacijenata, kao rezultat primene relevantnih napredaka u terapiji karcinoma. Identifikacija mikrostrukturnih promena bele moždane mase putem DTI tehnike kod ovih pacijentkinja omogućila bi eventualnu modifikaciju terapijskog plana, sa uvođenjem rane kognitivne rehabilitacije, a u cilju sprečavanja trajnog kognitivnog poremećaja. Primenom savremenih neuroradioloških modaliteta može se ostvariti veliki napredak u onkološkim istraživanjima, a njihovim rezultatima i poboljšanje kvaliteta života onkoloških pacijenata, čiji je broj u značajnom porastu u celom svetu.

1.1. Epidemiološki podaci o karcinomu dojke

Prema podacima iz GLOBOCAN-a, od 2020 godine karcinom dojke postaje maligni tumor sa najvećom incidencom u svetskoj populaciji, sa procenjenih 2.3 miliona novih slučajeva (oko 11.7% svih novodetektovanih slučajeva karcinoma u datoj godini), čime je prevazišao incidencu karcinoma pluća. Pored toga, on je sa 685000 smrtnih slučajeva godišnje peti vodeći uzrok mortaliteta povezanih za malignim tumorima. U ženskoj populaciji, karcinom dojke je po incidenciji rangiran kao prvi u čak 158 zemalja sveta i u 110 zemalja po mortalitetu (1) (slike 1 i 2).

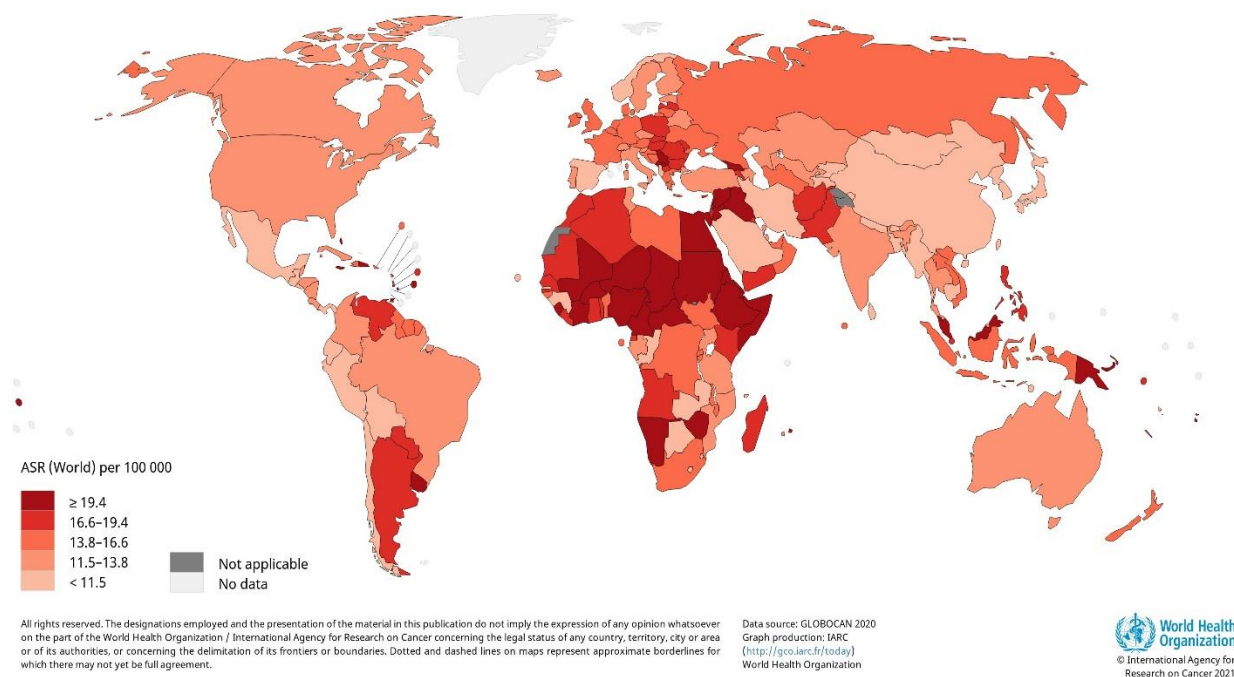
Iako se nekad smatrao primarno bolešću zapadne populacije, danas se više od polovine (52%) novodijagnostikovanih karcinoma dojke, te 62% letalnih ishoda, javlja u zemljama u ekonomskom razvoju (4,5,6). Zemlje sa najvećom incidencom karcinoma dojke su Australija, Novi Zeland, zemlje Severne Evrope (Velika Britanija, Švedska, Finska, Danska), Zapadne Evrope (Belgija, Holandija, Francuska), te južne Evrope i severne Amerike. Što se tiče mortaliteta, najveća procenjena stopa je u Melaneziji, odnosno na Fidžiju (1).

U skorašnjoj studiji na nivou svetske populacije, utvrđeno je da se prosečno petogodišnje preživljavanje kreće od 53% u Južnoj Africi do 89% u SAD (7). Visoka stopa mortaliteta kod zemalja sa niskim stepenom razvoja odnosi se prevashodno na veliki broj žena u odmakloj fazi bolesti, koje imaju ograničen pristup savremenoj terapiji (8). U većini ovih zemalja ne sprovodi se skrining pa se u najvećem broju slučajeva bolest otkrije tek u odmakloj fazi (9). Zemlje sa nižom stopom mortaliteta ali visokom incidencom su delom odraz boljeg preživljavanja, kao rezultata ranijeg otkrivanja bolesti i dostupnosti efikasne terapije (10). Incidenca karcinoma dojke je u zadnjih nekoliko decenija u zemljama u razvoju u porastu, sa najvećim zabeleženim porastom u zemljama u Južnoj Americi, Africi i Aziji gde je prethodno bila relativno niska (1,11).



Slika 1. Karcinomi sa najvećom incidencom u zemljama sveta prema podacima iz GLOBOCANA 2020

Preuzeto iz: Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.



Slika 2. Standardizovana stopa mortaliteta u svetskoj populaciji prema GLOBOCANU 2020.

Preuzeto iz: Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.

1.2. Etiopatogeneza karcinoma dojke

Postoje brojni riziko faktori koji povećavaju mogućnost nastanka karcinoma dojke, kao što su pol, starost, reproduktivni faktori, nivo estrogena, porodična istorija, genske mutacije i životni stil (17). Većina karcinoma dojke se javlja kod žena i broj slučajeva je 100 puta veći u ženskoj populaciji (18). Pored pola, starost je jedan od najvažnijih etioloških faktora za nastanak karcinoma dojke, obzirom da se incidenca povećava proporcionalno sa godinama. U 2016 godini, približno 99.3 % svih smrtnih ishoda u SAD zabeleženo je kod žena iznad 40 godina starosti, dok je 71.2% smrtnih ishoda zabeleženo kod žena starosne dobi iznad 60 godina. Prema tome, neophodno je vršiti mamografski skrining na vreme, kod žena starosne dobi iznad 40 godina (4,18).

Rizik od nastanka karcinoma dojke rapidno raste u premenopauzalnom uz nešto sporiji rast u postmenopauzalnom periodu. Epidemioška istraživanja su pokazala da žene koje su više puta rađale imaju manji rizik od nastanka karcinoma dojke (19). Menopauza nastala kao posledica hirurškog odstranjenja jajnika smanjuje rizik nastanka karcinoma dojke (20).

Skoro četvrtina svih slučajeva karcinoma dojke je povezano sa porodičnom istorijom bolesinca (21). Žene čije su majke ili sestre imale karcinom dojke spadaju u rizičnu grupu za nastanak ovog oboljenja. Kohortna studija načinjena u Ujedinjenom Kraljevstvu na 113000 žena pokazala je da je rizik od obolevanja 1.75 puta veći kod žena koje imaju srodnika prvog stepena sa karcinomom dojke. Takođe, rizik postaje 2.5 veći u žena kod kojih je 2 ili više srodnika prvog stepena obolelo od ove bolesti. Nasledna sklonost ka razvoju karcinoma dojke može se parcijalno pripisati mutacijama na genima kao što su BRCA1 i 2 (*Breast cancer associated gene 1/2*) (19,21). Žene koje imaju pozitivnu porodičnu istoriju karcinoma dojke imaju 2-4 puta veću šansu da razviju karcinom dojke, naročito žene koji su nosioci mutacija BRCA 1 ili 2 gena (22).

BRCA 1 i 2 (Breast cancer associated oncogene 1 & 2) su dva poznata anti-onkogen faktora vezana za rizik od razvoja karcinoma dojke. Locirana su na hromozomima 17q21 i 13q12 i oba kodiraju proteine za supresiju tumora. Rizik od nastanka karcinoma dojke se znatno povećava u slučaju nasleđivanja mutacije na BRCA 1 ili 2 genima. Ove mutacije se nasleđuju autosomno dominantno. Ukupno 20-25% nasleđenih i 5-10% svih karcinoma dojke su uzrokovani BRCA 1/2 mutacijama (23,24).

Deficijencija BRCA 1 vodi disregulaciji ćelijskog ciklusa, abnormalnoj duplikaciji centrozoma, genskoj nestabilnosti i na kraju apoptozi (25,26). BRCA 2 protein reguliše reparaciju dvostrukog prekida lanca DNK mehanizmom homologe rekombinacije (27,28). Kacinomi dojke nastali kao posledica mutacije BRCA 2 proteina imaju veću verovatnoću da

budu invazivni duktalni karcinomi visokog gradusa, luminalnog fenotipa (29).

Receptor 2 za humani epidermalni faktor rasta (*Human epidermal growth factor receptor 2 – HER2*), lokalizovan na hromozomu 17 (17q12), je važan onkogen u razvitku karcinoma dojke koji je. HER 2 protein pripada grupi tirozin kinaza i formira heterodimere sa ostalim ligand vezujućim receptorima za epidermalni faktor rasta kao što su Her3 i Her4 što dovodi do aktivacije signalnih puteva (30,22). Prekomerna ekspresija HER2, koja se detektuje u 20% slučajeva karcinoma dojke, povećava broj matičnih ćelija karcinoma preko PTEN/Akt/mTORC1 puta i može ukazivati na lošu kliničku prognozu (30).

Gen koji kodira receptor za epidermalni faktor rasta (*c-erb1, Her1*) je lokalizovan na kraćem kraku hromozoma 7 (7p12). HER1 je glikoprotein ćelijske površine iz grupe tirozin kinaza koji se aktivira vezivanjem za EGF, TGF- α , amfiregulin, betacelulin itd (4). Prekomerna ekspresija HER1 proteina identifikovana je u 30% inflamatornih karcinoma dojke, koji predstavljaju vrlo agresivan podtip karcinoma dojke. Pacijenti sa HER1 pozitivnim inflamatornim karcinomom dojke imaju znatno lošiju prognozu od HER1 negativnih pacijenata (31,32).

Postoji veći broj i drugih gena čija mutacija dovodi do povećanog rizika i potencijalnog razvitka karcinoma dojke, od kojih pojedini eksprimiraju afinitet ka određenim tipovima karcinoma dok drugi utiču na tumorske osobine kao što su invazivnost, metastatski potencijal i drugo (C-MyC, Ras, P53, NME1, RB1 itd).

Jasno je dokumentovano da je uticaj endogenog i egzogenog estrogena direktno proporcionalan sa povećanim rizikom od nastanka karcinoma dojke. Endogeni estrogen je produkt jajnika žena, dok su glavni izvor egzogeno unetog estrogena kontraceptivi i hormonska supstituciona terapija (4).

Estrogen igra važnu ulogu u diferencijaciji, rastu i funkciji više organa i sistema organa,

uključujuću urogenitalni sistem, kardiovaskularni sistem, mozak i dojku (19). Uočena je povezanost progresije karcinoma reproduktivnih organa, kao što su karcinomi prostate i dojke, sa androgenima, progesteronom i estrogenom (33). Studija koju su izvršili Kato i saradnici ukazala je da razvoj kako normalnih tako i abnormalnih epitelijalnih ćelija dojke zavisi od stromalnih ćelija dojke koje luče faktore rasta kao odgovor na stimulaciju endogenih hormona (33). Enzim koji se nalazi u ćelijama masnog tkiva odgovaran je za sintezu estradiola, što je najvjerovatnije odgovorno za povećanu incidencu karcinoma kod postmenopausalnih žena, koje imaju više adipocita u tkivu dojke, samim tim i veću koncentraciju estradiola od koncentracije u plazmi (19).

Oralna kontraceptivna sredstva su u širokoj upotrebi još od 1960-tih godina, i poznato je da njihova primena blago povećava rizik od nastanka karcinoma dojke. Dokazano je da oralni kontraceptivi ne povećavaju rizik od razvoja karcinoma dojke kod žena koji prestanu da ih koriste više od 10 godina (34).

Hormonska supstituciona terapija podrazumeva administraciju egzogenog estrogena ili drugih hormona kod žena u menopauzi ili postmenopauzi. Brojne studije su pokazale da upotreba HRT (*hormone replacement therapy*) može povećati rizik od nastanka karcinoma dojke iako je dokazano da rizik drastično pada nakon dve godine od prestanka korišćenja (34). Od publikacije u kojoj su prikazani neželjenih efekata hormonske supstitucione terapije 2003 godine, zbog smanjene upotrebe HRT incidenca karcinoma dojke u Sjedinjenim Američkim Državama je opala za 7% (35).

Savremeni životni stilovi, koji uključuju prekomernu konzumaciju alkohola i ishranu bogatu mastima, mogu povećati rizik od nastanka karcinoma dojke.

Konzumiranje alkohola može podići nivo estrogen-zavisnih hormona u krvi i pokrenuti karcinogenezu preko estrogenskih receptora (4). Metaanaliza bazirana na 53 epidemiološke

studije je pokazala da unos od 35-44 grama alkohola dnevno može povećati rizik od nastanka za 32% , sa povećanjem relativnog rizika od 7.1% za svakih dodatnih 10 grama dnevno (36,37). Savremena zapadnjačka ishrana sadrži višak zasićenih masti što se može uticati na povećani mortalitet i lošu prognozu kod pacijenata sa karcinom dojke (38).

Uticaj konzumacije duvanskih proizvoda na razvoj karcinoma dojke je do današnjeg dana kontroverzan iako su mutageni koji se nalaze u duvanskom dimu pronađeni u tečnosti iz dojke kod žena koje nisu u laktaciji (4). Rizik od karcinoma je takođe povećan kod žena koje puše i piju alkohol (39). Do sada akumulirani dokazi pokazali su da pušenje, naročito u mlađim danima, povećava rizik od nastanka karcinoma dojke (39-42).

1.3. Klasifikacija karcinoma dojke

Karcinom dojke predstavlja heterogenu bolest koju čine molekularni i histološki podtipovi, svaki od njih sa jedinstvenom etiologijom, prezentacijom i prognozom (43). Najčešći histološki tip je invazivni duktalni karcinom (50-75% pacijenata), iza njega se nalazi invazivni lobularni karcinom (5-15% pacijenata), dok mešani duktalni/lobularni i ostali ređi histološki tipovi čine ostatak (44). Molekularna klasifikacija postaje zlatni standard za kompletnu karakterizaciju karcinoma dojke, a savremena tehnologija već omogućava genetsko profilisanje u cilju predviđanja ishoda (45).

Studije profilisanja genske ekspresije identifikovale su najmanje četiri kategorije karcinoma dojke: luminalni A tip, Luminalni B tip, HER2 izraženo ekspimirajući tip i trostruko negativni tip (46). Ove molekularne kategorije su korelirane sa imunohistohemijskim biomarkerima (47,48).

I pored postojanja molekularne tipizacije, u većini zemalja klinički lekari se oslanjaju na tradicionalne kliničko-patološke karakteristike, kao i lako dostupne tumorske markere kao

što su estrogenski receptor (ER), progesteronski receptor (PR) i receptor 2 za humani epidermalni faktor rasta (HER 2). Ovi tumorski markeri, rutinski dostupni u patološkim uzorcima, su pouzdani, što ih čini prihvatljivim zamenama za skuplju molekularnu subtipizaciju (49). Određivanje ovih tumorskih markera, odnosno patohistoloških tipova karcinoma dojke, ima značajnu ulogu u definisanju personalizovanog terapijskog modela za svakog pojedinačnog pacijenta. Poslednje smernice i diskusija o terapijskim pristupima iznete su na šesnaestom „St Gallen“ internacionalnom kongresu o karcinomu dojke održanom u Beču od 20-23 marta 2019. godine.

1.4. Dijagnostika karcinoma dojke

Prema dosadašnjim istraživanjima, gledajući dugoročno, rana detekcija uz primenu adekvatne terapije značajno smanjuje stopu smrtnosti od karcinoma dojke (50). Mnoge dijagnostičke metode su do sada izučavane u ranoj detekciji karcinoma dojke, uključujući mamografiju, MRI, ultrasonografiju, PET, biopsiju, detekciju biomarkera, kao i u skorije vreme primenu mikrotalasnih imidžing tehnika. Mamografija predstavlja aktuelni zlatni standard u skriningu žena za karcinom dojke dok se ostale tehnike primenjuju u kombinaciji sa mamografskim snimkom u cilju formiranja definitivne dijagnoze, koja se postiže patohistološkom verifikacijom.

1.4.1. Mamografija

Mamografija je skrining metoda izbora u cilju rane detekcije karcinoma dojke i prema preporukama ACS (*American Cancer Society*) godišnja mamografija se preporučuje kod žena u uzrastu 40-74 godine (50). Ona je manje senzitivna kod žena mlađih od 40 godina, kao i kod dojki povećane gustine i tumora manjih od 1 mm (51,52). Senzitivnost mamografije

zavisi i od starosne dobi pacijenta, tehničkog kvaliteta snimka kao i iskustva radiologa. Procenat lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata je visok naročito kod pacijentkinja sa većom gustinom žlezdanog tkiva, kao što su pacijentkinje ispod 40 god (53,54).

U skorije vreme kontrastna digitalna mamografija pronalazi primenu kao dodatak konvencionalnoj mamografiji (50). Oslanja se na detekciji tumorske angiogeneze, primenom intravenskog jodnog kontrasta, što povećava senzitivnost i preciznost detekcije u komparaciji sa konvencionalnom mamografijom i ultrazvukom (50). Međutim, i pored navedenog, ova metoda nije široko dostupna, obzirom na visoku cenu i povećanu efektivnu dozu (55).

1.4.2. Ultrazvuk

Ultrasonografija dojke je finansijski prihvatljiva, široko dostupna dijagnostička metoda, koja se najčešće koristi kao dopuna mamografiji kod visoko-rizičnih grupa, samostalna metoda kod trudnica ili kod postojanja relativnih kontraindikacija za mamografiju (56). Ultrasonografija u kombinaciji sa mamografijom povećava procenat detektovanih karcinoma dojke kod pacijentkinja koje spadaju u grupe visokog rizika. Nedostaci ultrasonografije su smanjena mogućnost detekcije malih tumora, niska specifičnost kao i zavisnost od ekspertize radiologa-operatera (50).

1.4.3. Magnetno rezonantni imidžing (MRI)

Magnetno rezonantni imidžing dojke se preporučuje kod visoko rizičnih grupa za razvoj karcinoma dojke, ali ne i u opštoj populaciji zbog visokog procenta lažno pozitivnih rezultata, visoke cene i vremena potrebnog za snimanje kao i smanjene upotrebne vrednosti u kliničkoj praksi (50). Prema preporukama Američkog udruženja za rak (ACS – *American Cancer*

Society), godišnji MRI pregledi kao dodatak mamografskom pregledu se preporučuju kod specifičnih visoko rizičnih grupacija kao što su nosioci BRCA mutacija (57). U poređenju sa mamografijom i ultrazvukom, MRI je manje specifičan, ali je senzitivniji za detekciju malih tumora kod pacijenata sa povišenim rizikom za razvoj karcinoma dojke (50).

1.4.4. Mikrotalasni imidžing (MI)

Mikrotalasni imidžing se u skorije vreme predlaže kao bezbedna i finansijski prihvatljiva alternativa mamografiji u dijagnostici karcinoma dojke (58). Mikrotalasne metode se dele na aktivne i pasivne; aktivne se dalje mogu podeliti u dve glavne podgrupe: mikrotalasni tomografski imidžing i mikrotalasni imidžing baziran na radaru. Pasivne MI tehnike koriste radiometriju za merenje temperaturnih razlika između normalnih i malignih tkiva dok aktivne tehnike mere razliku između dielektričnih svojstava zdravog i malignog tkiva. Aktivni mikrotalasni imidžing je sve više u upotrebi kao dodatak mamografiji u detekciji karcinoma dojke (50).

1.4.5. Biopsija

Konačna dijagnoza karcinoma dojke se postavlja uzimanjem uzorka promene putem biopsije, nakon čega sledi patohistološka obrada i verifikacija. Biopsiji se pristupa u slučaju pozitivnog nalaza na mamografiji i/ili ultrazvuku ili postojanja anomalija tkiva koje ne mogu biti tačno definisane. Postoji nekoliko tipova biopsija uključujući aspiracionu biopsiju tankom iglom (*fine needle aspiration*), biopsiju jezgra tumora (*core biopsy*), vakuum asistiranu stereotaksičnu biopsiju i hiruršku biopsiju.

1.5. Terapija

Terapija karcinoma dojke podrazumeva kombinovanu primenu lokalne terapije u vidu hirurškog tretmana i zračne terapije, kao i sistemsku terapiju u vidu adjuvantne i neoadjuvantne hemioterapije i primenu hormonske terapije u zavisnosti od podtipa karcinoma dojke. Kod karcinoma dojke koji nije dao udaljene metastaze, primarni cilj je iskorenjivanje karcinoma i regionalnih limfnih čvorova kao prevenciju metastaziranja. Lokalna terapija podrazumeva hiruršku resekciju, biopsiju i potencijalno odstranjenje aksilarnih limfnih čvorova uz mogućnost postoperativne radijacione terapije. Sistemska terapija se može sprovoditi preoperativno (neoadjuvatna), postoperativno (adjuvatna) ili kombinovano (44). Kod metastatskog karcinoma dojke cilj terapije je palijativna nega i produženje životnog veka. Isti principi sistemske terapije se koriste i kod metastatskog karcinoma dojke dok se lokalna terapija koristi u palijativne svrhe (44).

1.5.1 Lokalna terapija

U lokalni terapijski pristup nemetastkog karcinoma dojke spadaju hirurška resekcija u vidu parcijalne ili totalne mastektomije i hirurško odstranjenje pozitivnih aksilaranih limfnih čvorova uz primenu lokalizovane radijacione terapije.

Hirurški tretman karcinoma dojke je značajno evoluirao proteklih decenija uz napretke usmerene ka minimiziranju dugoročnih kozmetičkih i funkcionalnih sekvela lokalne terapije. Savremeni hirurški pristup se sastoji ili iz totalne mastektomije ili ekscizije u kombinaciji sa radijacionim tretmanom (44). Hirurškom zbrinjavanju limfnih čvorova se pristupa zasebno od hirurgije dojke, pri čemu odstranjenje limfnih čvorova ima dijagnostičku (evaluacija raširenosti maligniteta) i terapijsku svrhu (44). Aksilarna disekcija limfnih čvorova (*Axillary lymph node dissection – ALND*) je metoda izbora kod bolesnica sa klinički evidentnim

zahvatanjem limfnih čvorova, dok se kod klinički negativnih limfnih čvorova prevashodno vrši biopsija sentinel limfnog čvora sa koverzijom u ALND u slučaju dobijanja pozitivnog rezultata (59, 60).

Primena radijacione terapije kod karcinoma dojke može biti ograničena na deo dojke, primenjena na celu dojku, na zid grudnog koša (u slučaju nakon sprovedene mastektomije), kao i na regionalne limfne čvorove (44). Iradijacija cele dojke nakon lokalne ekscizije tumora je standardna komponenta terapije za očuvanje dojki (61). Meta-analiza načinjena na 10801 žena pokazala je da je primena zračne terapije nakon lokalne ekscizije karcinoma dojke povezana sa smanjenjem recidiva za 50% u sledećih 10 godina kao i smanjenjem letalnih ishoda za 1/6 u 15 godina (62). Iradijacija nakon mastektomije podrazumeva zračenje zida grudnog koša, nekad u kombinaciji sa povećanom dozom zračenja u regiji ožiljka mastektomije, kao i potencijalnom iradijacijom regionalnih čvorova (44).

1.5.2. Sistemska terapija

Dva glavna molekularna markera koja su identifikovana u patogenezi karcinoma dojke su estrogenski faktor alfa ($ER\alpha$) i humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2, ERBB2). $ER\alpha$ je steroidni hormonski receptor i transkripcioni faktor koga aktivira estrogen i koji je ekspimiran u oko 70% invazivnih karcinoma dojke. Tumori sa ekspresijom estrogenskog receptora (ER) ili usko povezanog progesteronskog receptora u najmanje 1% tumorskih ćelija kategorišu se kao hormon receptor pozitivni (HR+) (63). Upotreba endokrinih agenasa koji inhibiraju signalizaciju estrogenskog receptora je primarna sistemska terapija kod ovakvih tumora. HER2 je transmembranski receptor tirozin kinaze koji je amplifikovan u oko 20% karcinoma dojke i povezan je sa lošijom prognozom u odsustvu sistemske terapije (64). Tumori sa amplifikacijom ili prekomernom ekspresijom HER2 se označavaju kao HER2+

odnosno ERBB2+ (65). Trostruko negativni tip karcinoma, koji čini 15% svih karcinoma dojke, karakteriše odsustvo ekspresije ER, PR ili HER2 receptora (66). Ovaj tip karcinoma je povezan sa visokom stopom udaljenog recidiviranja u prvih 3-5 godina nakon dijagnoze dok je molekularna patofiziologija ovih tumora slabo razjašnjena (67).

1.5.2.1. Hormonska terapija

Hormonska terapija, koja se bazira na sprečavanju estrogen-zavisnog tumorskog rasta, je primarna terapija kod HR+/HER2- karcinoma dojke. Standardna hormonska terapija se sastoji od dnevne primene oralnih estrogena u periodu od 5 godina, sa varijacijama u zavisnosti od postmenopauzalnog statusa (44). Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskog receptora koji potpuno inhibiše vezivanje estrogena za ER i efektivan je i kod pre i postmenstrualnih žena. Inhibitori aromataze smanjuju nivoe cirkulišućeg estrogena sprečavanjem konverzije androgena u estrogen i efektivni su isključivo kod žena u postmenopauzi (68).

Petogodišnja primena tamoksifena kod bolesnica sa HR+ karcinomom dojke smanjuje stopu recidiva za oko 50% u prvih 5 godina nakon dijagnoze u poređenju sa bolesnicama bez endokrine terapije (69). U komparaciji sa tamoksifenom petogodišnja primena inhibitora aromataze je nešto efektivnija, prema meta-analizi 31920 žena, gde je primena tamoksifena nosila rizik recidiva od 22.7% u komparaciji sa 19.1% kod terapije aromataza inhibitorima (44).

Kod bolesnica sa HR+ karcinomom dojke postoji rizik od recidiva i nekoliko decenija nakon primarne dijagnoze, što je i dokazano studijama (70). Obzirom na ovaj podatak, urađeno je više studija koje su evaluirale efekte produženja terapije tamoksifenom i aromataza inhibitorima na period duži od 5 godina, gde je utvrđen manji pozitivan efekat, ali

i znatno povećan nivo toksičnosti (44).

1.5.2.2. Hemioterapija

Iako je asocirana sa kratkoročnim i dugoročnim rizicima, hemioterapija predstavlja esencijalni tretman u preveniranju recidiva kod mnogih bolesnica sa I-III stadijumom karcinoma dojke. To je jedina sistemska terapija koja pokazuje efikasnost kod trostruko negativnog karcinoma dojke, a predstavlja značajnu dopunu hormonskoj i HER2-ciljanoj terapiji kod bolesnica sa HR+/HER2- odnosno HER2+ karcinomima (44).

Različiti režimi neoadjuvantne i adjuvantne hemioterapije se mogu uzeti u razmatranje kod ranih stadijuma karcinoma dojke. Kod bolesnica sa nižim rizikom najčešće korišćeni režimi su docetaxel/ciklofosfamid, adriamicin/ciklofosfamid kao i ciklofosfamid/metotreksat/5-fluorouracil. Hemioterapijski režimi koji se sastoje iz primene kako antraciklinskih tako i taksanskih preparata postižu najbolju redukciju rizika i predstavljaju optimalni izbor kod visiko-rizičnih pacijenata. Naizgled, upotreba antraciklina je najvažnija kod bolesnica sa trostruko-negativnim karcinomom dojke ili u slučaju propagacije na limfne čvorove (71).

Obzirom na relativno lošu prognozu, hemioterapija se uključuje kod svih trostruko negativnih karcinoma dojke većih od 5 mm, čak i kada se radi nema pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova.

Razvoj HER2-ciljane terapije predstavlja jedan od najvećih napredaka u lečenju karcinoma dojke. Trastuzumab (Herceptin) je monoklonsko antitelo koje se specifično vezuje sa ekstraćelijski segment HER2 i koje je ušlo u fazu kliničkih istraživanja 1990-ih godina. Primećeno je signifikantno poboljšanje stope preživljavanja u bolesnica sa HER2+

karcinomom dojke kod kojih je kao dodatak standardnoj adjuvatnoj hemioterapiji primenjivan trastazumab u trajanju od godinu dana (64,72,73). u skladu sa značajnom efikasnošću trastazumaba u prevenciji recidiva kod HER2+ karcinoma dojke, vršena su dalja istraživanja koja su se fokusirala na smanjenju upotrebe pratećih hemioterapijskih preparata kod nisko-rizičnih pacijentkinja, kao i dodavanjem novih preparata kod visoko-rizičnih bolesnica. Obzirom na odlične dugoročne ishode i smanjenu toksičnost, paclitaxel/trastazumab je danas terapijski standard kod bolesnica sa malim, limfni čvor negativnim, HER2+ tumorima. Kod bolesnica sa visoko-rizičnim HER2+ karcinomom dojke, preparati trastazumab i neratinib dodatno smanjuju rizik rekurencije u komparaciji sa standardnim trastazumab baziranim režimima (44).

Stopa preživljavanja bolesnica sa karcinomom dojke značajno je porasla kao posledica ranijeg otkrivanja i primene modernih terapijskih režima (3). Adjuvantna hemioterapija povećava procenat izlečenja kod bolesnica sa visoko rizičnim primarnim karcinomom dojke i danas se primenjuje kod čak 60% bolesnica ispod 70 godina starosti (74).

1.6. Prevencija karcinoma dojke

Uzrok smrti povezanih sa karcinomom dojke su u preko 90% slučajeva metastaze primarnog tumora, te rana detekcija karcinoma igra ključnu ulogu u prevenciji težih ishoda oboljenja (75). Ukoliko se tumor otkrije u ranom stadijumu, on može biti hirurški odstranjen, uz primenu efikasne hemioterapije ili zračne terapije.

Danas kada je mamografski skrining u širokoj upotrebi, više od pola novoodetektovanih karcinoma dojke u SAD biva otkriveno mamografijom, dok se oko 1/3 detektuje kao palpabilna masa (76). Većina lekara edukuje svoje pacijentkinje o značaju vršenja samopregleda dojki na mesečnom nivou, kako bi se upoznale sa njihovom strukturom i kako

bi ubuduće lakše palpacijom detektovale potencijalne nepravilnosti tkiva (77-79).

Prevenција karcinoma dojke zavisi od identifikovanja faktora koji povećavaju rizik. Većina ovih faktora može biti modifikovana, kao što su: ishrana, izbegavanje pušenja i prekomerne konzumacije alkohola, egzogeni ženski hormoni, jonizujuće zračenje, trudnoća i dojenje (80).

Faktori rizika mogu biti urođeni, histopatološki kao i faktori životne sredine. Strategije za smanjivanje uticaja životne sredine se direktno fokusiraju na taj faktor dok se genetski i histopatološki faktori rizika moraju indirektno menjati, kao na primer modulacijom estrgenskog receptora preko hemoprevencije ili čak hirurškom ekstimpcijom rizičnog organa (80).

Kod žena koje spadaju u visoko-rizičnu grupu za razvoj karcinoma dojke FDA je odobrila primenu dva leka iz grupe selektivnih modulatora estrogenskog receptora (*Selective estrogen receptor modulators – SERM*), tamoksifen i raloksifen (80). U poslednje vreme predlagana je i mogućnost zamene tamoksifena/raloksifena egzemestanom, lekom iz grupe inhibitora aromataze (81).

Aktuelne preporuke Američkog Društva Grudnih Hirurga (*American Society of Breast Surgeons*) nalažu da je preventivna bilateralna mastektomija vijabilan izbor kod žena bez karcinoma dojke, a sa poznatom mutacijom na BRCA 1 ili 2, TP53, PALB2, CH1 ili PTEN genima (80). Bialteralna salpingoooforektomija (BSO) se takođe uzima u obzir za redukciju rizika za razvoj karcinoma dojke kod visoko-rizičnih grupa. Slično kao tamoksifen, BSO smanjuje rizik razvoja karcinoma dojke kod žena u premenopauzi kod kojih su prisutne BRCA 1/2 mutacije za oko 50%, dok bilateralna mastektomija smanjuje rizik kod sličnih grupa za oko 90% (82).

1.7. Kognitivni poremećaji kod bolesnika lečenih hemioterapijom (hemioterapijski indukovana kognitivna disfunkcija)

Hemioterapija je najčešće implementirana strategija u terapiji karcinoma, često primenjavana u kombinaciji sa radioterapijom, hirurugijom i/ili hormoskom terapijom (83). Noviji terapijski modaliteti u terapiji karcinoma dojke doprineli su značajnom produženju životnog veka ovih bolesnica, pri čemu je prognoza bolesti vrlo različita, te se izbor najprikladnijeg terapijskog pristupa procenjuje individualno prema nizu prognostičkih pokazatelja. Primena adjuvatne hemioterapije ima za cilj da citostatskim dejstvom na eventualne mikrometastaze smanji rizik od za relaps bolesti. Iako je hemioterapija delotvorna protiv mnogih maligniteta, ona takođe utiče na zdrave ćelije, izazivajući niz sporednih efekata, od kojih je toksični efekat na centralni nervni sistem od naročitog značaja (84).

Sve više dokaza ukazuje na to da su prisustvo karcinoma čije je poreklo van CNS-a i primena asociranog sistemskog tretmana povezani sa nastankom kognitivne disfunkcije (85). Kognitivna disfunkcija kao posledica hemioterapije (nazvana i „Chemobrain“) definisana je kao fenomen kognitivnog deficita koji se javlja kod pacijenata sa karcinomom nakon primene hemioterapije (86). Poremećaj kognitivnih funkcija ovog tipa, koji karakteriše otežano pamćenje i učenje, gubitak koncentracije, smanjena sposobnost rasuđivanja i brzine interpretacije, otežana orijentacija u prostoru, javlja se prevashodno kod karcinoma dojke, prostate, pluća i karcinoma ovarijuma(87,88).

Smetnje ovog tipa povezivane su sa stresom do 1978 godine kada su prvi put izolovane od strane Levine i saradnika u sklopu „Organskog moždanog sindroma“ (89). Prvi slučajevi izraženijeg kognitivnog deficita kod pacijenata lečenih hemiterapijom u poređenju sa onima kojima nije primenjavana zabeleženi su 1980-ih godina (90,91).

Subjektivne tegobe kognitivnog pogoršanja najčešće su prijavljivane mesec dana nakon

hemioterapije, u nekim slučajevima i više godina kasnije, dok su se kod drugih tegobe vremenom smanjivale (86). Iako je od tada, broj istraživanja o karcinomu dojke, hemioterapiji i kognitivnom deficitu, eksponencijalno porastao, postoji mnogo toga što i dalje u potpunosti nejasno, te je tačan patofiziološki mehanizam slabljenja kognitivne funkcije kod ovih pacijenata još uvek nerazjašnjen (14,15).

Naziv „chemobrain“ kasnije je zamenjen terminom hemioterapijski indukovane kognitivne disfunkcije (*Chemotherapy induced cognitive dysfunction – CICD*) koji adekvatnije predstavlja kompleksnu etiologiju koja možda nije u potpunosti rezultat neurotoksičnog dejstva uzrokovanog hemioterapijom (92). Vremenom se pojavljuju istraživanja koja ukazuju na kognitivna pogoršanja ovih pacijenata i pre započete sistemske terapije, time ukazujući na potencijalnu mogućnost samog kancera kao kauzalnog faktora (93). Drugi konkomitantni simpotomi kao što su umor, san, promene raspoloženja, takođe bi potencijalno mogli doprineti ravoju kognitivne disfunkcije (92).

1.7.1. Patogenetski mehanizmi hemioterapijski indukovane kognitivne disfunkcije

Specifični podležući mehanizmi hemioterapijski indukovane kognitivne disfunkcije nisu jasno definisani, međutim uz pomoć predkliničkih ispitivanja na životinjama kao i naprednih neuroimaging tehnika, pretpostavljeno je nekoliko potencijalnih podležućih mehanizama uključujući direktne neurotoksične efekte, narušavanje krvno-moždane barijere, smanjenu hipokampalnu neurogenezu, smanjenje neuronalne proliferacije i apoptozu, abnormalnosti bele moždane mase, sekundarni imuni odgovor, oksidativni stres kao i alteracije u moždanoj cirkulaciji (94,95,96). Pored navedenih, neurohemijske promene koje se manifestuju izmenjenim koncentracijama neurotransmitera, promene u metabolizmu, hormonski indukovane promene se takođe pominju kao potencijalni mehanizmi (97,98-102). Etiološko

poreklo CICD se pretpostavlja kao multifaktorijalno, obzirom da je malo verovatno da pojedinačni mehanizam može biti odgovoran za razvoj ove simptomatologije (103).

1.7.1.1. Direktni neurotoskični efekti

Centralni nervni sistem je prirodno zaštićen od potencijalnih štetnih agenasa krvno-moždanom barijerom, ograničavajući akumuliranje mnogih terapijskih agenasa spoljno orijentisanim transporterima kao što su P glikoprotein odnosno ABCB1 . Ukoliko su sistemski agensi lipofilnog karaktera, prolaze KMB putem pasivne difuzije ili uz pomoć posebnih transportnih sistema koji zaobilaze transportere krvno moždane barijere (78). Dokazano je da, i pored navedenog, pojedini terapijski agensi penetriraju barijeru i akumuliraju se u mozgu uzrokujući kognitivni poremećaj čak i kada su njihove koncentracije niske (95,104). Iako je za hemioterapijske agense inicijalno smatrano da ne prolaze kroz KMB, nekoliko studija je dokazalo suprotno, gde su u moždanom parenhimu i cerebrospinalnoj tečnosti nađene veće koncentracije nekih od konvencionalnih hemioterapijskih lekova kao što je 5-FU nego što se inicijalno očekivalo (105). Hemioterapijski agensi ovim putem mogu uzrokovati direktno neurotoksično oštećenje CNS-a što se smatra jednim od faktora koji doprinose hemioterapijski indukovanoj kognitivnoj disfunkciji (83). Dokazano je da ovi lekovi mogu dovesti do oštećenja moždanog parenhima, uključujući ćelije mikroglije, nervne aksone i oligodendrocite dovodeći do posledične demijelinacije i alteracije u nivoima neurotransmitera (83).

1.7.1.2. Poremećaj neurogeneze

Uočena je povezanost nekoliko terapijskih agenasa sa smanjenom neurogenezom i/ili hipokampalnom proliferacijom (83). Takođe, nekoliko studija je utvrdilo direktnu

povezanost između smanjene neurogeneze i hemioterapijski indukovane kognitivne disfunkcije, naročito kada se radilo o hipokampalno-zavisnim radnjama (106-111). Nasuprot ovome, druge studije su pokazale da hipokampalna neurogeneza ima samo parcijalni efekat ili je bez efekta na kognitivne funkcije kao što su učenje i pamćenje (112-117). Obzirom na navedeno, drugi patofiziološki mehanizmi, kao što je ćelijska apoptoza, verovatno imaju veći uticaj na nastanak CICD, što se podudara sa kliničkim studijama vezanim za hipokampalno-nezavisne radnje (95).

1.7.1.3. Abnormalnosti bele moždane mase

Pretpostavlja se da je poremećaj intergriteta bele moždane mase potencijalno bitan mehanizam u razvoju CICD (118,119). Studije su pokazale abnormalnosti bele moždane mase i progresivno oštećenje puteva bele mase kod bolesnica sa karcinomom dojke koji su tretirani adjuvatnom hemioterapijom, što je povezivano sa kognitivnom simptomatologijom (120,121,122). Ove abnormalnosti bele mase su uočene posle upotrebe kako standardnih doza tako i visoko-dozne hemioterapije u vremenskom opsegu od nekoliko meseci nakon završetka terapije do 10 godina nakon terapije, (122,123). Takođe, uočeno je smanjenje zapremine bele moždane mase u grupi ispitanica kod kojih je primenjivana hemioterapija u komparaciji sa grupom koji nisu dobijali hemiterapiju (3,74).

1.7.1.4. Oksidativni stres

Efekti oksidativnog stresa, koji nastaju kao posledica disbalansa između produkcije slobodnih radikala i peroksida i antioksidativnih mehanizama, jedan su od dominantno predlaganih mehanizama razvitka CICD (95,124). Nekoliko studija ukazuje na mogućnost

veze između hemioterapijski posredovanog oštećenja DNK i smanjene antioksidantne sposobnosti, što zajedno sa povećenom produkcijom slobodnih radikala dovodi do oštećenja CNS (95,125,126). Nastanak hemioterapijski povezanog oksidativnog stresa uočen je u istraživanjima efekata nekoliko lekova, uključujući ciklofosamid, doksorubicin, citarabin i metotreksat, te je zbog ovoga dosta istraživanja posvećeno konkomitatnoj primeni antioksidativnih preparata u cilju ublažavanja efekata oksidativnog stresa i posledičnog poboljšanja kognitivnog statusa pacijenata.

1.7.1.5. Imunska disregulacija

Jedan od potencijalnih mehanizama patogeneze CICD je imunska disregulacija gde, kao posledica hemioterapijskog tretmana ili kao odgovor na postojanje samog karcinoma, dolazi do oslobađanja proinflamatornih medijatora. Hemioterapijski agensi mogu da stimulišu oslobađanje inflamatornih citokina, kao što su faktor tumorske nekroze α (TNF α) i interleukin 1 i 6 (IL-1,6), koji prolaze krvno-moždanu barijeru, potencijalno dovodeći do kognitivnog oštećenja (127,128). Oštećenje CNS-a može nastati kao posledica aktivacije centralnih inflamatornih citokina koji aktiviraju mikroglije, dovodeći do neuroinflamacije sa posledičnim negativnim efektima na neurogenezu i proces mijelinacije (83). Nekoliko kliničkih studija pokazalo je da se inflamatorni neurotoksični citokinski odgovor može javiti kod nekih formi karcinoma i pre započetog hemioterapijskog tretmana, tako da pitanje da li hemioterapija sama po sebi utiče na produkciju citokina ili je ona rezultat progresije karcinoma nije u potpunosti razjašnjeno (129-131).

1.7.1.6. Cerebrovaskularne alteracije

Oslabljen moždani krvni protok i redukcija gustine krvnih sudova se takođe pominje kao potencijalni mehanizam izmenjene neuronalne funkcije i posledične CICD (127). Ustanovljeno je da anti-angiogenetska svojstva i vaskularna toksičnost nekih hemioterapijskih agenasa smanjuju cerebralni krvni protok i utiču na moždani metabolizam glukoze (132-134). Bazirajući se na činjenici da su angiogeneza i neurogeneza blisko povezani, izneta je pretpostavka da hemioterapijski redukovana moždana cirkulacija, odnosno smanjen denzitet krvnih sudova mogu biti značajni faktori u mehanizmu redukcije hipokampalne ćelijske proliferacije koja je dokazana u brojnim studijama (83).

1.7.1.7. Hormonski izazvane promene

Pokazano je da promene hormonskog statusa nastale kao rezultat hemioterapijski indukovane menopauze negativno utiču na kognitivne funkcije, samim tim doprinoseći simptomatologiji hemioterapijski indukovane kognitivne disfunkcije kod pacijenata sa karcinomom (95,135). Nekoliko studija ukazalo je na neuroprotektivno dejstvo i antioksidatne efekte estrogena i testosterona, doprinoseći hipotezi da redukcija koncentracije ovih hormona koja nastaje kao rezultat anti-kancerske hormonske terapije može dovesti do razvitka CICD (90).

1.7.1.8. Biološki efekat karcinoma

Hipoteza uticaja samog karcinoma na kognitivni status bazirana je na studijama koje su ukazale na postojanje kognitivnih smetnji kod bolesnica sa karcinomom i pre započinjanja hemioterapije (136-138). Emotivni stres doživljen nakon postavljene dijagnoze karcinoma, sistemski inflamatorni odgovor koji pokreće neuroinflamatornu kaskadu, ili neki od

zajedničkih faktora rizika za kognitivno oštećenje i razvitak karcinoma, mogu u teoriji imati doprinos u razviku CICD. Anemija koja se javlja kao posledica prisustva karcinoma, i posledično smanjenje nivoa kiseonika u mozgu je takođe jedan od mogućih mehanizama u razvoju CICD, (139).

Bez obzira što tačan patofiziološki mehanizam nije poznat, pretpostavka da hemioterapijski indukovana kognitivna disfunkcija nastaje kao rezultat višestrukih promena u mozgu, bila je tema nekolicine novijih neuromidžing istraživanja (92). Pristup ovim istraživanjima može biti podeljen na funkcionalni i strukturalni. Dok se funkcionalni pristup bazira na *in vivo* proceni moždane aktivnosti prilikom specifičnih zadataka u cilju istraživanja potencijalno izmenjenih obrazaca moždane aktivacije, strukturalni pristup sastoji se iz kvantifikacije anatomskih, morfoloških i mikrostrukturalnih parametara sive i bele moždane mase u cilju procene potencijalnog strukturalnog oštećenja mozga vezanog za kognitivnu simptomatologiju (83). Neuromidžing tehnike omogućuju otkrivanje latentne povezanosti između hemioterapije i kognitivnog poremećaja koje inače ne bi mogle biti detektovane bihevioralnim tehnikama (140). Ovakav pristup vodi ka razvijanju dijagnostičkih i prediktivnih biomarkera kognitivnog oštećenja indukovanih hemioterapijom (140).

1.8. Difuzioni tenzorski imidžing (DTI)

Difuzino naglašeni magnetno rezonantni imidžing (*Diffusion weighted imaging –DWI*), je modalitet konvencionalnog magnetno-rezonantnog imidžinga baziran na samodifuziji molekula vode u tkivu. To je neinvazivni metod, koji koristi postojeću MR tehnologiju i ne zahteva primenu kontrastnih sredstava ili hemijskih obeleživača (141).

Nakon uvođenja i značajnog uspeha u kliničkoj neurodijagnostici, DWI postaje važan predmet istraživanja u poslednje dve decenije (142). Krajem 1980-ih, difuzioni imidžing

postaje moguć kombinovanjem merenja difuzije molekula vode sa imidžing tehnikama, omogućavajući mapiranje difuzionih konstanti i anizotropije unutar moždanog tkiva i time dobijajući bitne informacije o aksonalnoj arhitektonici (143). Početkom 1990-ih predstavljen je difuzioni tenzorski model koji omogućava evaluaciju stepena anizotropije i dobijanja kvantitavnih podataka o prostornoj orijentaciji struktura bele mase (144,145). Koncept na kome je zasnovan DTI-a je da difuzija molekula vode kroz tkivo u zavisi od tipa tkiva, njegovog integriteta, arhitektonike, prisustva barijera itd (146-149). DTI analizom moguće je za svaki vokal dobiti mape parametara kao što su srednja difuzivnost (*MD- mean diffusivity*), preferencijalne orijentacije difuzije odnosno frakcione anizotropije (*FA- fractional anisotropy*), inteziteta komponente difuzije duž pravca prostiranja aksona odnosno aksijalne difuzivnosti (*axial diffusion – AD*), inteziteta komponente difuzije duž pravca normalnog na prostiranja aksona ili radijalna difuzivnosti (*RD – radial diffusion*) kao i pomoćnih parametara (141). Vrednosti ovih parametara, pojedinačno ili u kombinaciji, mogu ukazati na stepen integriteta nervnih puteva, promene u njihovoj orijentaciji i, u nekim slučajevima, na prirodu procesa koji dovodi do promena u traktovima bele mase. Njihova orijentacija u prostoru reflektuje se na postojanje anizotropije u vrednostima difuzionog koeficijenta: tako je difuzija molekula vode u beloju moždanoj masi olakšana duž ose aksonskih vlakana, dok je duž pravca normalnog na njih smanjena, odnosno otežana. Zbog praktično homogene distribucije dendrita u sivoj masi nju karakteriše niska anizotropija, dok je u cerebrospinalnoj tečnosti u potpunosti izotropna (150-152). Na osnovu ovih pretpostavki, Basser i saradnici 1994 godine predložili su model u kome je anizotropija difuzije u svakom vokselu opisana preko difuzionog tenzora, odnosno simetrične matrice čije elemente sačinjavaju difuzioni koeficijenti duž različitih pravaca. (145,152).

DTI je stekao veliku popularnost u kliničkom radu i istraživačkoj delatnosti i trenutno predstavlja nezamenjiv modalitet u izučavanju mikrostrukture bele moždane mase kako u

zdravoj populaciji tako i u patološkim stanjima (141). Budući da je osetljiv na promene u mikrostrukturi tkiva optimalan je za evaluaciju anatomije i strukture bele moždane mase in vivo (141). To je omogućilo primenu DTI u studijama različitih neuropatoloških stanja, kao što su akutni moždani udar i tumori mozga, neurodegenerativne bolesti, demijelinaciona oboljenja, epilepsija, neuropsihijatriska oboljenja kao što su šizofrenija, razvojna i genetska oboljenja kao što su Williamsov sindrom i sindrom fragilnog X hromozoma, kao i u evaluaciji izmena u mikrostrukturi bele moždane mase tokom fiziološkog procesa starenja mozga (153-159).

Kompleksna tehnika izrade difuzionog tenzorskog imidžinga zahteva dobro poznavanje osnovnih MR principa, definicije protokola, neuroanatomije kao i tehničkih ograničenja i artefakata. Uticaj ovih faktora kao i korekcije na različite vrste smetnji, uzet je u obzir u okviru različitih softverskih paketa za analizu DTI snimaka. (141).

1.8.1. Fizički principi molekularne difuzije

Molekularnu difuziju, odnosno Braunovo kretanje, prvi put je teorijski analizirao Albert Ajnštajn davne 1905 godine. Termin molekularna difuzija odnosi se na nasumično, termalno kretanje molekula u datoj sredini. U čaši vode, molekuli vode se u potpunosti haotično kreću tako da je verovatnoća njihovog kretanja podejdnaka u svim pravcima i limitirana samo prisutvom zidova suda (142). Po Anštajnu difuzija se može definisati kao fenomen nasumičnog transporta čestice sa jedne lokacije na drugu za dato vreme. Dinamika ovog procesa opisana je jednačinom:

$D = \frac{\langle \Delta r^2 \rangle}{2n\Delta t}$	(1)
---	-----

gde su D difuzioni koeficijent (izražen u mm^2/s), $\langle \Delta r^2 \rangle$ kvadrat srednjeg pomeraja, n broj dimenzija i Δt vreme difuzije. (160). Difuzioni koeficijent čiste vode na 20° je oko $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i raste pri višim temperaturama (161). U odsustvu ograničenja srednji pomeraj molekula vode dat je Gausovom funkcijom:

$P(\Delta r, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi D \Delta t)^3}} \exp\left(\frac{-\Delta r^2}{4D \Delta t}\right)$	(2)
---	-----

gde je $P(\Delta r, \Delta t)$ verovatnoća da molekul vode u vremenskom periodu Δt ima pomeraj Δr . Difuzija molekula vode u biološkim tkivima se može podeliti na komponentu difuzije u ekstraćelijskom prostoru, unutarćelijsku komponentu, kao i komponentu koja opisuje difuziono kontrolisani transfer kroz ćelijsku membranu. Pristvo ćelijske membrane, membrana ćelijskih organela i kao i mikroarhitektonika unutar ćelije (kao što su neurofilamenti i neurotubule unutar nervih ćelija) značajno utiče na proces proces difuzije molekula vode, ograničavajući ga, ondosno povećavajući tortuozitet putanje difuzije i samim tim smanjujući srednju kvadratnu vrednost pomeranja. Povećana gustina ovih struktura koja se javlja kod procesa okarakterisanih hiperćelularnošću ili redukcijom ekstraćelijskog prostora koja nastaje kao posledica bubrenja ćelije (kao kod moždanog infarkta) utiče na redukciju srednjeg slobodnog pomeraja i difuzionog koeficijenta. Sa druge strane, nekrozu koja se javlja kao posledica degradacije tkiva karakteriše povećan difuzioni koeficijent (160).

Za heterogene sredine, kao što je živo tkivo, terminu difuzioni koeficijent dodaje se pridev „prividni“. Termin prividna difuzija datira iz ranih 1930-ih godina, gde su tadašnji hemičari приметli kako difuzioni koeficijenti različitih boja i drugih manjih čestica zavise kako od svojstava istraživanog medijuma tako i od eksperimentalnih uslova. Prepoznajući ove

limitacije počeli su koristiti termin prividni koeficijent difuzije (*ADC – apparent diffusion coefficient*). U savremenoj terminologiji, termin ADC se koristi u dva konteksta. U generalnom smislu ADC je sinoniman sa „meren“ odnosno „primećen“ koeficijent difuzije, odslikavajući pomenutu metodološku nesigurnost. U drugom smislu, ADC predstavlja srednju vrednost difuzije u vokselu odnosno srednju difuzivnost koja predstavlja srednju vrednost zbira dijagonalnih članova matrice svojstvenih vrednosti, koja se dobija rešavanjem svojstvenog problema difuzionog tenzora. Jedan od principalnih modaliteta u svakodnevnoj MR praksi, ADC mapa, bazirana je na prvom kontekstu (142).

U beloj moždanoj masi, difuzija molekula vode je relativno neometana u pravcu paralelnom sa aksonskim vlaknima i otežana u pravcu normalnom na orijentaciju vlakana. Rani eksperimenti bazirani na difuzionom imidžingu u cilju karakterisanja anizotropije koristili su merenja paralelne i perpendikularne difuzione komponente (162,163).

Primena difuzionog tenzora u cilju karakterizacije anizotropne difuzije predstavljen je od strane Basser-a i saradnika 1994 godine (145,150). U ovom modelu, difuzija je predstavljena kao multivarijantna normalna distribucija:

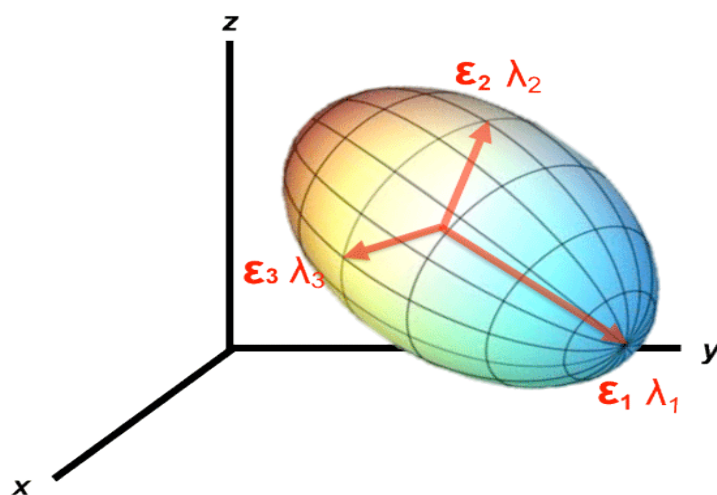
$$P(\vec{\Delta r}, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\Delta t)^3 |\mathbf{D}|}} \exp\left(\frac{-\vec{\Delta r}^t \mathbf{D}^{-1} \vec{\Delta r}}{4\Delta t}\right) \quad (3)$$

gde je difuzioni tenzor predstavljen kao 3 x 3 matrica kovarijance:

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (4)$$

koja opisuje kovarijansu difuzionog pomeraja u tri dimenzije normalizovanu vremenom difuzije. Dijagonalni elementi ($D_{ii} > 0$) su difuzione invarijanse duž x,y i z ose dok su van-dijagonalni elementi kovarijanse i simetrični su sa dijagonalnim ($D_{ij}=D_{ji}$). Dijagonalizacijom difuzionog tenzora, odnosno rešavanjem problema njegovih svojstvenih vrednosti, dobijaju se matrica svojstvenih vektora $\left(\begin{matrix} \rightarrow & \rightarrow & \rightarrow \\ \varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3 \end{matrix} \right)$ i matrica svojstvenih vrednosti $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ i difuzionog tenzora koji opisuju glavne ose (pravce) difuzije i prividne difuzivnosti duž tih osa.

Pomoću dobijenih svojstevih vektora i svojstvenih vrednosti konstruiše se difuzioni elipsoid, gde vektor sa najvećom vrednošću predstavlja glavnu osu elipsoida, a druga dva određuju elipsoid u pravcima normalnim na glavni (slika 1). Difuzija se smatra izotropnom kad su svojstvene vrednosti difuzionog tenzora međusobno jednake ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) pa se u tom slučaju difuzija opisuje loptom, kao što je difuzioni tenzor anizotropan kada se svojstvene vrednosti međusobno značajno razlikuju.



Slika br 3. Šematski prikaz difuzionog tenzora u vidu elipsoida. Principalne ose su definisane svojstvenim vektorima dok su prečnici elipsoida predstavljeni svojstvenim vrednostima.

Na veličinu svojstvenih vrednosti mogu uticati promene u lokalnoj tkivnoj mikrostrukturi uzrokovane različitim vrstama tkivnog oštećenja, oboljenja ili normalnim fiziološkim promenama, kao na primer u sklopu starenja (161). Zbog svega navedenog, difuzioni tenzor predstavlja osetljiv model za karakterizaciju normalne i abnormalne tkivne mikrostrukture.

Smatra se da je svojstveni vektor kome odgovara najveća svojstvena vrednost difuzivnosti paralelan sa orijentacijom trakta u regijama gde je bela moždana masa homogena. Ova pretpostavka čini osnovu za procenu trajektorija puteva bele moždane mase pomoću traktografskih algoritama (141).

1.8.2. Akvizicija podataka i protokol snimanja

Implementacija DTI studija u protokol snimanja podrazumeva dobro poznavanje specifičnih MRI akvizicionih tehnika kao i poznavanje artefakata i kako se suočiti sa njima. Artefakti u DWI skupovima podataka su većinom vezani za gradijentni sistem, pulsne sekvence, akvizicionu strategiju i pokrete glave prilikom snimanja (141). DWI podaci se prikupljaju snimanjem celog mozga ponavljanim akvizicijama sa varirajućom orijentacijom i/ili magnitudom difuzionih gradijenata, odnosno parametrom difuzione osetljivosti \mathbf{b} (141). DWI je tehnika sa niskom rezolucijom i niskim odnosom signala i šuma (*SNR – signal to noise ratio*), koja je vrlo osetljiva na kretanje, gde i najmanje pomeranje pacijenta ili kardijačna pulzacija, može značajno uticati na kvalitet slike (164-168).

Kako bi se smanjio uticaj artefakata nastalih kao posledica pomeranja, vreme snimanja se može skratiti uoptrebom EPI sekvence (*single shot echo planar imaging*) koja se danas i najčešće koristi kod akvizicije DWI podataka. EPI je pulsna gradijent spin-echo sekvenca sa

samo jednom pulsnom ekscitacijom (156). Najjednostavnija konfiguracija ove pulsne sekvence koristi par gradijentnih pulseva pozicioniranih na obe strane 180° refokusirajućeg pulsa. Prvi gradijentni puls defazira magnetizaciju u uzorku odnosno vokselu, dok drugi puls vraća magnetizaciju u fazu. Kod molekula koji se ne kreću, faze indukovane od strane oba gradijentna pulsa će se u potpunosti poništiti, magnetizacija će biti maksimalno koherentna, i neće doći do atenuacije signala. U slučaju koherentnog pomeranja u pravcu aplikovanog gradijenta, pomeranje će uzrokovati signal faze da se menja različitim intenzitetom za svaki puls, rezultujući ukupnom faznom razlikom magnetizacije i samim tim atenuacijom signala (141,161).

Pored osetljivosti na pomeranje subjekta, EPI snimci su vrlo osetljivi na druge artefakte koji nastaju kao posledica nehomogenosti glavnog magnetnog polja B_0 , posledične redukcije pada T_2^* i T_2 relaksacionih vremena i redukcije MR signala prilikom očitavanja. Pored toga brze promene amplituda gradijenata dovode do pojave vrtložnih struja i dalje distorzije snimaka, odnosno neusklađenosti DWI tomograma, što posledično može izazvati greške u kalkulaciji difuzionih mapa (143, 161). Do određene mere efekti vrtložnih struja se mogu umanjiti koristeći bipolarnu gradijente i zajedno sa efektima lokalne nehomogenosti magnetnog polja, retrosektivno korigovati pomoću tehnika preprocesiranja koje koriste generisanu mapu magnetnog polja (169-172).

Distorzija slike koja nastaje kao posledica nehomogenosti magnetnog polja izaziva iskrivljen prikaz moždane anatomije u pravcu faznog kodiranja. Ovi efekti mogu biti naročito izraženi u regijama blizu koštano-vazdušnih prelaza kao što su baza lobanje, prefrontalne regije i inferiorni aspekt temporalnog režnja, blizu auditornog kanala. Ove distorzije su proporcionalne jačini magnetnog polja i mogu biti veoma izražene na MR uređajima od 3T (161).

Artefakti koji nastaju u akviziciji DWI podataka dovode do grešaka u evaluaciji tenzora i posledično u samim difuzionim mapama frakcione anizotropije i srednje difuzivnosti. Optimizacija DWI sekvenci je, prema tome, od ključne važnosti za dobijanje relevantnih podataka (141).

Ne postoji precizno definisan konsenzus o optimalnim akvizicionim parametrima za DTI studiju. Parametri umereno variraju sa konfiguracijom hardvera, jačinom magnetnog polja, vremenom dostupnog za skeniranje, proizvođačem MR uređaja, kao i regijom mozga od interesa, odnosno potrebe snimanja celog mozga (141). Najčešće, DWI podaci se snimaju obuhvatajući ceo mozak aksijalnim presecima bez razmaka između preseka. Estimacija difuzionog tenzora zahteva visoke vrednosti b parametra (700-1300, najčešće oko 1000 s/mm^2), najmanje 6 orijentacija difuzijskog gradijenta uz najmanje jedan presek sa minimalnom b vrednošću 0 (173,174). Izbor b vrednosti takođe zavisi od odnosa signala i šuma, vremena eha, efekata vrtložnih struja i u specifičnim slučajevima se može prilagođavati populaciji i strukturama. Optimalna b vrednost multiplicirana sa vrednošću ADC bi trebala iznositi približno 1 (141,175). Širina prozora prilikom snimanja (*FOV – Field of view*) se najčešće kreće između 240 i 256 mm, akvizicioni matriks od 96 x 96 – 128 x 128, vreme eha (*TE*) 50-70 ms, dok je repeticiono vreme (*TR*) najčešće 8.5-12 s. (141).

Pouzdanost dobijenih DTI podataka može se poboljšati povećanjem broja orijentacija difuzionog gradijenta. Selekcija broja pravaca zavisi od dostupnosti i mogućnosti hardvera i softvera, dozvoljenog vremena skeniranja kao i maksimalnog broja preseka koji se mogu dobiti po studiji (161). Izbor optimalnog DTI protokola zavisi od toga da li je on namenjen kliničkoj primeni ili je namenjen naučnim istraživanjima. Za većinu rutinskih kliničkih aplikacija, uz optimalnu prostornu rezoluciju dovoljan je manji broj (do 20) difuzionih pravaca. Za naučnu primenu, koja zahteva preciznu kvantifikaciju promena, poželjna je visoka prostorna rezolucija i veći broj difuzinih pravaca (161). DTI studija visokog stepena

kvaliteta, koja anatomski pokriva ceo mozak sa 2.5 mm izotropnom rezolucijom i 64 difuziona pravca može biti načinjena za približno 15 minuta na većini kliničkih uređaja od 1.5 T, odnosno za četvrtinu tog vremena na 3T aparatima ali uz naglašenije distorzije slike i potrebu za dodatnom korekcijom (176,177).

1.8.3. Interpretacija DTI vrednosti

Dva glavna indeksa difuzivnosti, srednja difuzivnost (Mean diffusivity – MD) i frakciona anizotropija (Fractional anisotropy – FA) dobijaju se svojstvenim vrednostima koji predstavljaju intenzitet difuzije duž glavnih pravaca difuzije (136). Srednja difuzivnost je orijentaciono invarijansna i može se izračunati pomoću jednačine:

$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$	(5)
--	-----

Stepen zavisnosti jačine difuzivnosti od pravaca kodiranja difuzije predstavljen je parametrima difuzione anizotropije. Najšire upotrebljivana mera anizotropije je frakciona anizotropija (FA) koja je prvi put uvedena od strane Bassera- i Pierpaolija (178):

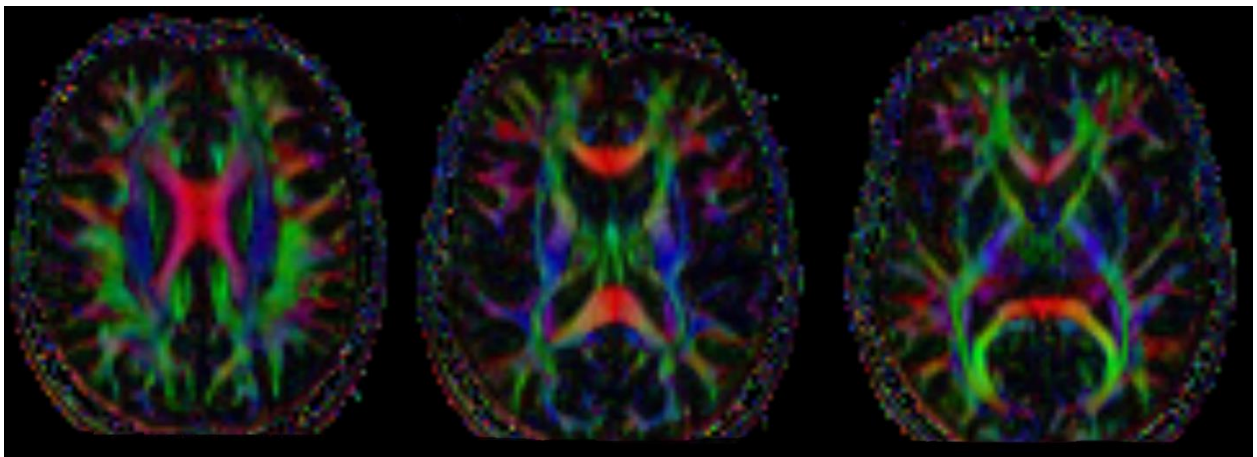
$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - D)^2 + (\lambda_2 - D)^2 + (\lambda_3 - D)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$	(6)
--	-----

FA – vrednost frakcione anizotropije; $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ - svojstvene vrednosti; D- srednja difuzivnost

U zdravom tkivu bele moždane mase, vrednosti FA se mogu kretati od 0.1 do 1.0. pri čemu

većina ovih varijacija je rezultat preplitanja aksonskih vlakana, odnosno ukrštanja puteva bele moždane mase (161). Tipično, srednja difuzivnost (MD) je veća u oštećenim tkivima kao posledica povećane sveukupne slobodne difuzije dok je vrednost frakcione anizotropije manja kao rezultat gubitka koherencije u pravcu najveće difuzivnosti (141).

Orijentacija difuzionog tenzora, predstavljena pravcem dominantnog svojstvenog vektora, je bitan paramter u interpretaciji DTI snimaka. U tkivima sa visokom anizotropijom, kao što je bela moždana masa, pravac dominantnog svojstvenog vektora se pretpostavlja paralelnim sa pravcem vlakana traktova bele mase što je predstavljeno kolornim kodiranjem na mapama frakcione anizotropije (179,180). Na ovim mapama crvena boja prestavlja orijentaciju dominantnog svojstvenog vektora u latero-lateralnoj orijentaciji, zelena boja antero-posteriornoj, dok plava boja predstavlja supero-inferiornu orijentaciju dominantnog vektora (Slika 4).



Slika 4. Kolor kodirana mapa frakcione anizotropije. Crvena boja predstavlja latero-lateralnu orijentaciju dominantnog svojstvenog vektora, zelena antero-posteriornu, dok plava boja označava kranio-kadualnu orijentaciju.

Pored već navedenih, relevantni parametri su i aksijalni difuzivnost, koja je izvedena iz

najveće svojsvene vrednosti i meri stepen difuzije u longitudinalnom pravcu, odnosno duž aksonskih vlakana i radijalna difuzivnost, izvedena iz druge i treće svojsvene vrednosti i meri transversalni element difuzivnosti (141,178, 181).

1.8.4. Kvantitativna analiza DTI podataka

Nakon akvizicije podataka i parametrijskih mapa, u cilju vršenja individualnih ili grupnih statičkih analiza, sledeći korak je ekstrakcija DTI vrednosti iz specifičnih regija od interesa ili celokupnog moždanog parenhima (141). U ove svrhe, pristupi koji su u najčešćoj primeni su analiza bazirana na vokselima, histogramska i ROI (*region of interest*) metoda, dok se u novije vreme, kao preciznija metoda češće primenjuje prostorna statistika bazirana na predefinisanim traktovima odnosno TBSS (*tract-based spatial statistics*).

ROI analiza je bazirana na manuelnom obeležavanju specifičnih regija od interesa i merenjem parametara (FA, MD...) u obeleženoj zoni. ROI analize zahtevaju vreme i dobro poznavanje anatomije; primena ove tehnike je problematična u slučaju kraćih i tanjih traktova uz određenu limitaciju i u longitudinalnim studijama (141, 175,182-185).

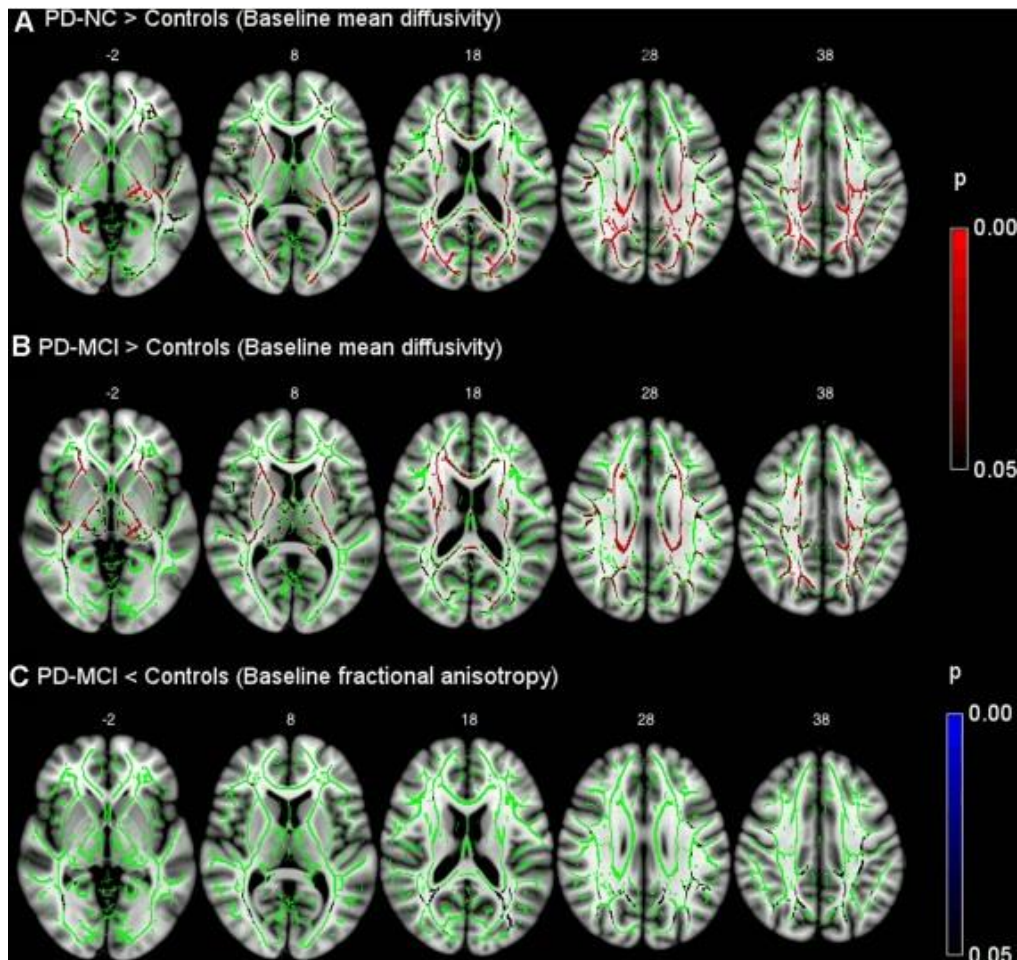
Analiza bazirana na vokselima (*VBA- voxel based analysis*) je automatizovana metoda koja ne zahteva prethodno obeležavanje kao kod ROI metode. Metoda je zasnovana na registrovanju difuzionih mapa u standardni anatomski prostor (npr. MNI ili Talarah prostor) što je neophodno zbog postizanja korespodencije između ispitanika za dati voksel odnosno anatomsku strukturu. Ovo omogućava komparaciju difuzionih parametara između grupa i korelaciju sa kovarijansama od interesa (141,174,184,185,186).

TBSS je automatizovan metod za grupnu statičku analizu podataka, baziran na skeletonizaciji dobijenih FA mapa. Metoda je novija, preciznija alternativa klasičnom vokselom pristupu i prvi put je predstavljena od strane Smith-a i saradnika 2006 godine

(187). U svom radu, autori su ukazali na nedostatke klasičnog vokselskog pristupa baziranog na morfometriji (*VBM – voxel based morphometry*) i predstavili novu metodu u pokušaju prevazilaženja nekih od ograničenja VBM pristupa. Naime, postoje dva glavna ograničenja VBM pristupa od kojih je prvo vezano sa nemogućnošću utvđivanja da svaki voksel kod svakog ispitanika sadrži podatke vezane za odgovarajuću anatomsku strukturu sa ostalim ispitanicima u grupi. Najbolji primer ovoga je vezan za individualne varijacije ventrikularnog sistema, gde u slučaju većeg volumena komora kod ispitivane grupe u odnosu na kontrolnu, periventrikularni traktovi neće biti lokalizovani u istim koreposdentnim vokselima kao u kontrolnoj grupi te će i detektovane promene parametara biti nepouzdanae obzriom da neće sadržati podatke iz iste strukture u datom vokselu. Primer ovakvog istraživanja je studija Simona i saradnika gde su autori interpretirali dobijene rezultate kao verovatni uticaj varijacija veličine komora, a ne alteracija u mikrostrukтури (188). Još jedan sličan primer je u slučaju studije Vangberga i saradnika, gde rezultati ukazuju na pomeranje kortikospinalnog trakta usled veličine komora za razliku od promena u mikrostrukтури bele moždane mase (189). Druga limitacija VBM pristupa vezana je za nivo “peglanja” signala (*smoothing*), odnosno nepostojanja načina da se predvidi koji nivo je potreban kako bi se postigla optimalna senzitivnost, odnosno odsustvo predefinisanoeg načina za odabir vrednosti ovog faktora (188). Vršeno je nekoliko studija koje su testirale različite nivoe izravnjavanja u zavisnosti od stepena i dobile značajno izmenjene rezultate među grupama (190,191).

TBSS pristupom, pokušavaju se prevazići ove limitacije, kombinovanjem prednosti VBM i traktografskog pristupa. TBSS podrazumeva pozicioniranje FA (i ostalih DTI parametara) podataka svih ispitanika u zajednički prostor koristeći nelineranu registraciju nakon čega se pravi prosečna FA slika grupe sa istanjivanjem, odnosno supresijom perpendikularno na strukturu lokalnog trakta, u cilju kreiranja skeletonizovanog srednjeg FA prikaza koji predstavlja centre svih traktova zajedničkih za grupu. Postavlja se prag vrednosti FA

parametra u cilju eliminacije iz analize regija sa niskim vrednostima FA nakon čega se podaci svakog pojedinačnog ispitanika projektuju u zajednički skelet, tako što se skelet popunjava FA vrednostima iz centara najbližih traktova. Ovo se postiže traženjem maksimalne FA vrednosti normalno na skelet za svaki voksel, nakon čega se vrši vokeski bazirana statistika na skeletonizovanim podacima (TBSS) i prikazuje rezultat u vidu diferencionih mapa (slika 5).



slika 5. TBSS metoda. Mape statistički značajnih razlika između pacijenata sa Parinsonovom bolešću i kontrolne grupe u MD i FA parametrima.

Preuzeto iz (192): Minnet T, Su L, Mak E, Williams G, Firbank M, Lawson RA et al. Longitudinal Diffusion imaging changes in early Parkinson's disease: ICICLE-PD study. Journal of Neurology. 2018;265:1528-1539.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Osnovni ciljevi sprovedenog istraživanja su:

1. Izvršiti poređenje integriteta projekcionih, asocijativnih i komisuralnih puteva bele moždane mase preterapijski i nakon završetka hemioterapije.
2. Izvršiti poređenje stepena integriteta projekcionih, asocijativnih i komisuralnih puteva bele moždane mase, odnosno stepena mikrostrukturnog oštećenja u zavisnosti od vremena proteklog od završetka hemioterapije.
3. Proceniti značaj DTI parametara frakcione anizotropije, radijalne difuzivnosti, aksijalne difuzivnosti i srednje difuzivnosti u detekciji mikrostrukturnih promena nastalih kao posledica neurotoksičnog dejstva adjuvantne hemioterapije.

Očekivani rezultati istraživanja su:

1. Mikrostrukturalne promene koje se manifestuju promenom DTI parametara nakon sprovedene adjuvantne hemioterapije, ukazaće na snižen integritet puteva bele moždane mase u komparaciji sa preterapijskim statusom.
2. Stepem mikrostrukturalnog oštećenja puteva bele moždane mase biće obrnuto proporcionalan sa vremenom proteklim od završetka adjuvantne hemioterapije.
3. U proceni značaja DTI parametara u detekciji mikrostrukturalnog oštećenja bele moždane mase, nastale kao rezultat neurotoksičnog dejstva adjuvatne hemioterapije, radijalna difuzivnost je pouzdaniji parametar u odnosu na frakcionu anizotropiju, aksijalnu i srednju difuzivnost.

3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Konstrukcija uzorka

U istraživanje je uključeno ukupno 40 bolesnica kod kojih je hirurškim putem odstranjen karcinom dojke i kod kojih je primenjena adjuvantna hemioterapija. Zbog pandemije Kovid infekcije studija je realizovana samo na redukovanoj kohorti pacijentkinja koja je uključivala 32 ispitanice (od planiranih 40) kod kojih je u celosti sproveden planirani protokol ispitivanja. MR snimanje je vršeno kod svih ispitanica pre i nakon primene adjuvantne hemioterapije sa prosečnim vremenom između dva snimanja od 290 dana. Ispitanice su regrutovane od strane Instituta za onkologiju Vojvodine. Ekskluzioni kriterijumu su bili: istorija traume glave, postojanje primarnog ili sekundarnog tumora mozga, akutnih ili hroničnih neuroloških oboljenja druge etiologije (multipla skleroza, infektivna oboljenja). Sve ispitanice uključene u studiju su bile upoznate sa ciljevima studije, popunile kratki anketni upitnik i potpisale informisani pristanak i saglasnost pacijenta.

3.2. Metode ispitivanja

Pregledi ispitanica su vršeni na aparatu za magnetnu rezonancu, jačine magnetnog polja 1.5 T (SIEMENS Magnetom Aera , Erlangen, Nemačka) u Centru za imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Snimanje je obavljano prema konvencionalnom multisekvencionalnom i multiplanarnom MR protokolu, koji podrazumeva DTI aksijalne tomograme (20 enkodiranih pravaca, b vrednosti 0 i 1000 s²/mm, TR=8000 ms, TE=83ms, FA=90°, debljina preseka 3 mm, razmak između preseka 3.3 mm, FOV 230x230 mm, NEX 3, matriks 128x128, sa tri ponavljanja), T2W TSE aksijalne tomograme (TR=4100 ms, TE107 ms, FA=150°, debljina preseka 5 mm, razmak 5.5 mm, FOV 220x164 mm, matriks

384x288), FLAIR aksijalne tomograme (TR=9000ms, TI=2500ms, TE=127ms, debljina preseka 5 mm, razmak 5.5 mm, FOV 220x164 mm, matriks 384 x 288), 3D T1 MPRAGE sagitalne tomograme (TR=1640ms, TI=1100 ms, TE=2.75 ms, FA=15°, debljina preseka 1 mm, matriks 288x264).

Postprocessing je vršen u nekoliko koraka počinjući sa konverzijom dicom u NifTI format (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) koristeći dcm2nii sofver (Chris Rorden, McCausland Center for Brain Imaging, <https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html>).Narednih nekoliko koraka je načinjeno koristeći FSL v6.0 softverski paket (FMRIB Software Library, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK). Prvo, proverena je orijentacija DTI snimaka u odnosu na standardnu MNI orijentaciju, koristeći fslreorient2std skript. U drugom koraku, procena je vršena koristeći FSL topup skript i dva DWI snimka sa b=0 i anterior-posterior i posterior-anterior (AP i PA) orijentacijama ose faznog kodiranja. Korekcije na artefakte koji potiču od pomeranja ispitanika, vrtložnih struja i nehomogenosti magnetnog polja izvršene su koristeći FSL eddy openmp rutine koja takođe vrši korekcije na orijentacije difuzijskog gradijenta. Nakon ovoga vršena je ekstrakcija moždane maske koristeći FSL BET skript. Korigovani podaci su služili kao ulazni za FSL dtifit skriptu koja kao izlaz daje rekontruisanu sliku difuzionog tenzora i mape difuzijskih parametara.

Analiza mapa frakcione anizotropije (FA), radijalne difuzivnosti (RD), srednje difuzivnosti (MD) i aksijalne difuzivnosti (AD) vršena je koristeći metodu TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) koja je deo FSL softverskog paketa. Najpre, FA podaci svih ispitanika su registrovani u zajednički prostor koristeći nelinearnu registraciju pomoću FNIRT alatke. Sledeće, napravljena je prosečna FA slika grupe i istanjena u cilju kreiranja skeletonizovanog FA prikaza koji predstavlja centre svih traktova zajedničkih za grupu. Nakon postavljanja praga FA skeletonizovanih podataka za vrednost od 0.3, FA podaci svakog pojedinčanog ispitanika

su projektovani u zajednički kostur. Vrednosti RD, MD i AD su takođe projektovane u zajednički kostur koristeći istu proceduru.

Mape koje su dobijene ovom metodom su uvršćene u upareni Student t-test korišćenjem FSL randomise skripte u cilju detektovanja signifikantnih promena indeksa anizotropije između dve vremenska tačke u kojima su snimanja vršena; korišćena je permutaciono bazirana statistička analiza sa 2500 iteracija. Korekcije rezultata na višestruka poređenja vršene su na bazi TFCE (*threshold-free cluster enhancement*) metode sa FWE (*family wise error*) i pragom statističke značajnosti $p < 0.05$.

Ekstrakcija ROI (Region of Interest) podataka iz skeletonizovanih FA, RD, MD i AD mapa vršena je koristeći ENIGMA DTI protokol (<http://enigma.ini.usc.edu/protocols/dti-protocols>) koji koristi FSL JHU (*John Hopkins University, USA*) atlas bele moždane mase. Atlas se sastoji iz 24 označena trakta bele moždane mase (tabela 1)

Oznaka trakta	Trakt
GCC	Genu corpus callosum-a
BCC	Telo corpus callosum-a
SCC	Spenium corpus callosum-a
FX	Forniks
CST	Kortikospinalni trakt
ML	Medijalni leminiskus
ICP	Inferorni cerebelarni pedunkul
SCP	Superiorni <u>cerebelarni pedunkul</u>
CP	<u>Cerebralarni pedunkul</u>
ALIC	Anteriorni krak kapsule interne
PLIC	Posteriorni krak kapsule interne
RLIC	Rentrolenikularni deo kapsule interne
ACR	Anteriorna korona radiata
SCR	Superiorna korona radiata
PCR	Posteriorna korona radiata
PTR	Posteriorna talamička radijacija sa optičkom radijacijom
SS	Sagitalni stratum (uključuje inferiorni longitudinalni fascikulus and inferiorni fronto-okipital fascikulus)
EC	Kapsula eksterna

CGC	Cingulatni girus
CGH	Cingulum (hipokampus)
FX/ST	Forniks/stria terminalis
SLF	Superiorni longitudinalni fascikulus
SFO	Superiorni fronto-okcipitalni fascikulus
IFO	Inferior fronto-okcipitalni fascikulus
UNC	Uncinatni fascikulus

Tabela 1. JHU oznake traktova bele moždane mase. Za sve traktove osim označenih podebljanim fontom su označeni traktovi koji su nezavisno analizirani u obe hemisfere (odgovarajuće oznake traktovi imaju dodatak -L i -R)

Vrednosti dobijene iz ROI-a u dve vremenske tačke snimanja su poređene su kosišćenjem uparenog Student t-testa u R statističkom paketu.

Korelacije između procentualnih razlika u parametrima anizotropije definisanih kao

$\% \Delta PA = \frac{2(TP_1 - TP_2)}{(TP_1 + TP_2)}$	(7)
---	-------

gde su TP_1 i TP_2 paramteri anizotropije dobijeni analizom DTI snimaka iz dva pregleda , i kliničkih parametara vremena proteklog od snimanja dobijene su koristeći Pearsonov korelacioni test u okviru corstars rutine u statističkom paketu R.

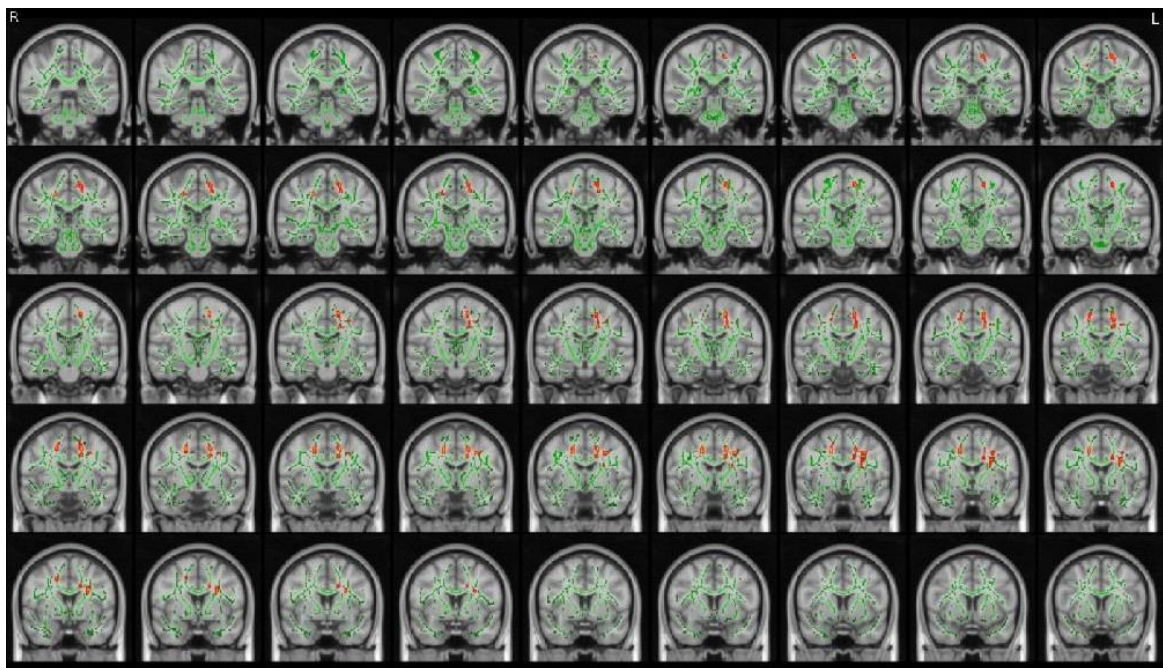
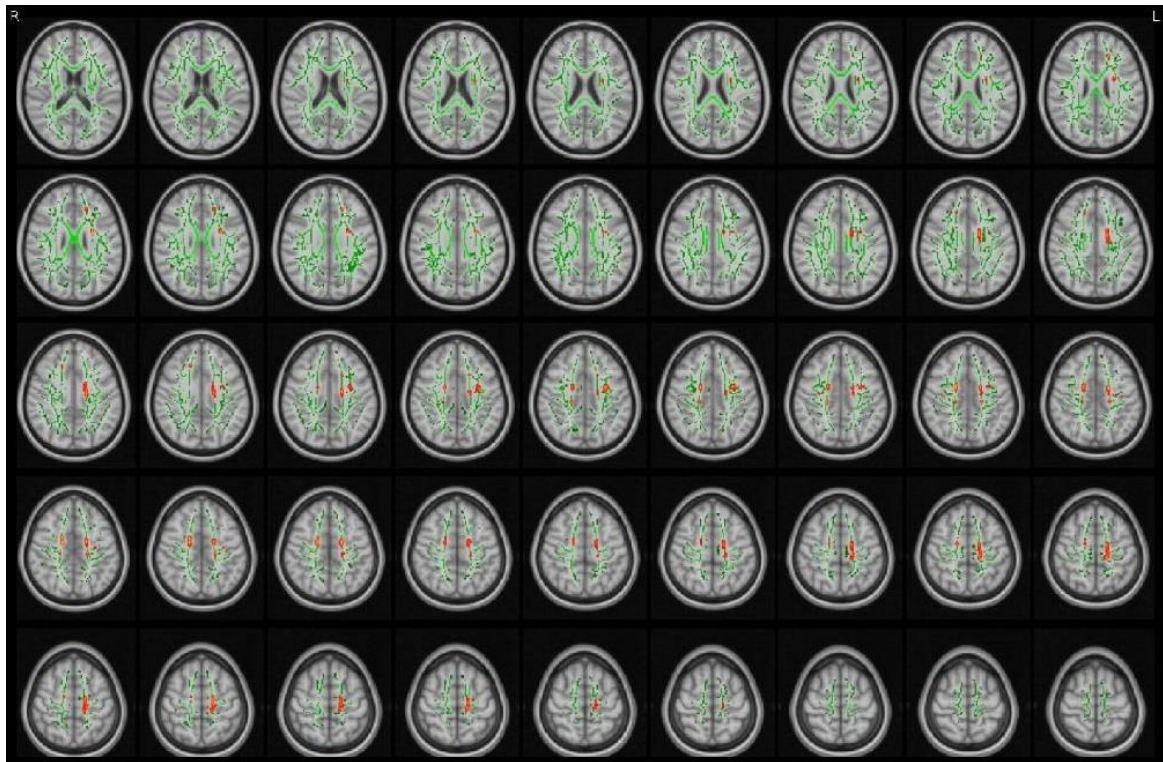
4. REZULTATI

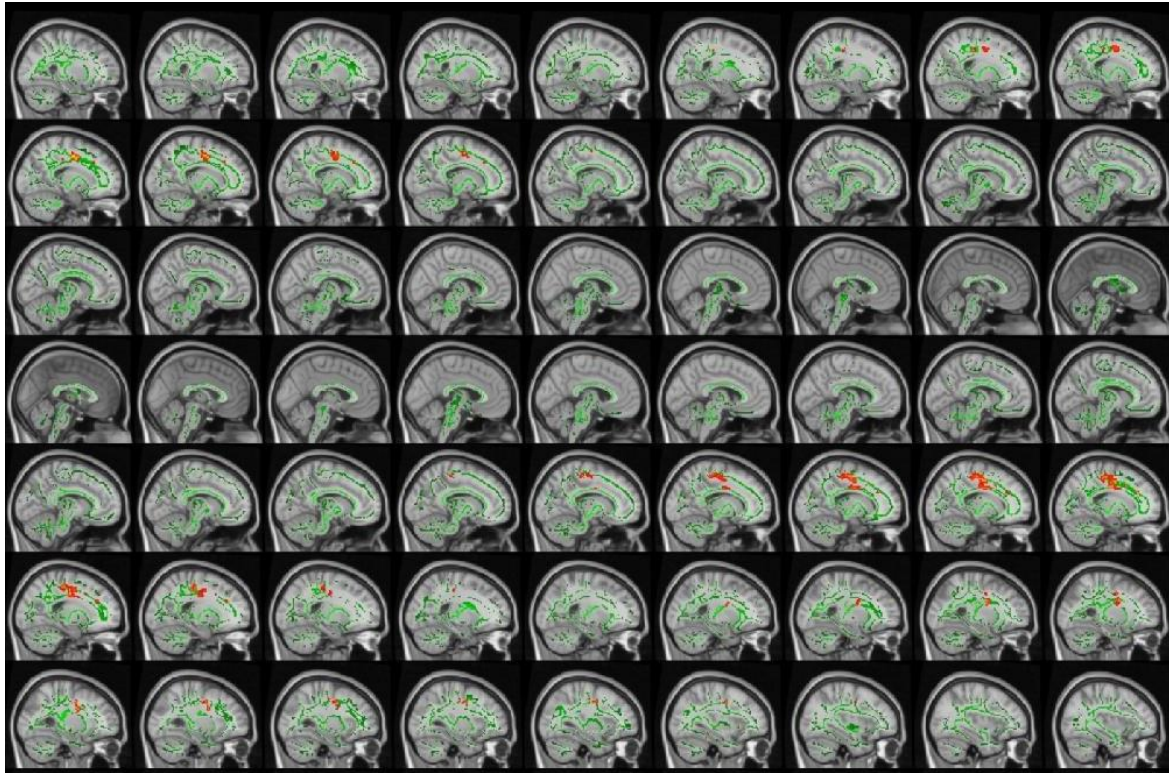
Dobijeni rezultati iz TBSS metode prema uparenom T testu sa TFCE korekcijom predstavljani su u vidu mapa statistički značajnih razlika u transverzalnoj, koronalnoj i sagitalnoj ravni preseka. Ekstrakcija ROI podakata vršena je uz pomoć ENIGMA protokola gde se predstavljani numerički rezultati pre i nakon aplikovane Bonferroni korekcije na višestruka poređenja uz grafički prikaz u vidu Box-Whiskers grafikona za vrednosti anizotropskih parametara koje su prošle korekciju .

4.1 Rezultati statističke analize na nivou traktova (TBSS analiza)

Rezultati TBSS analize su date u obliku kolor-kodiranih (skala crveno-žuta skala) mapa statistički značajnih razlika u parametrima anizotropije koje su dobijene primenom uparenog Student t-testa sa sa TFCE korekcijom na višestruka ponavljanja. Mape su projektovane na usrednjeni kostur za dati parametar anizotropije.

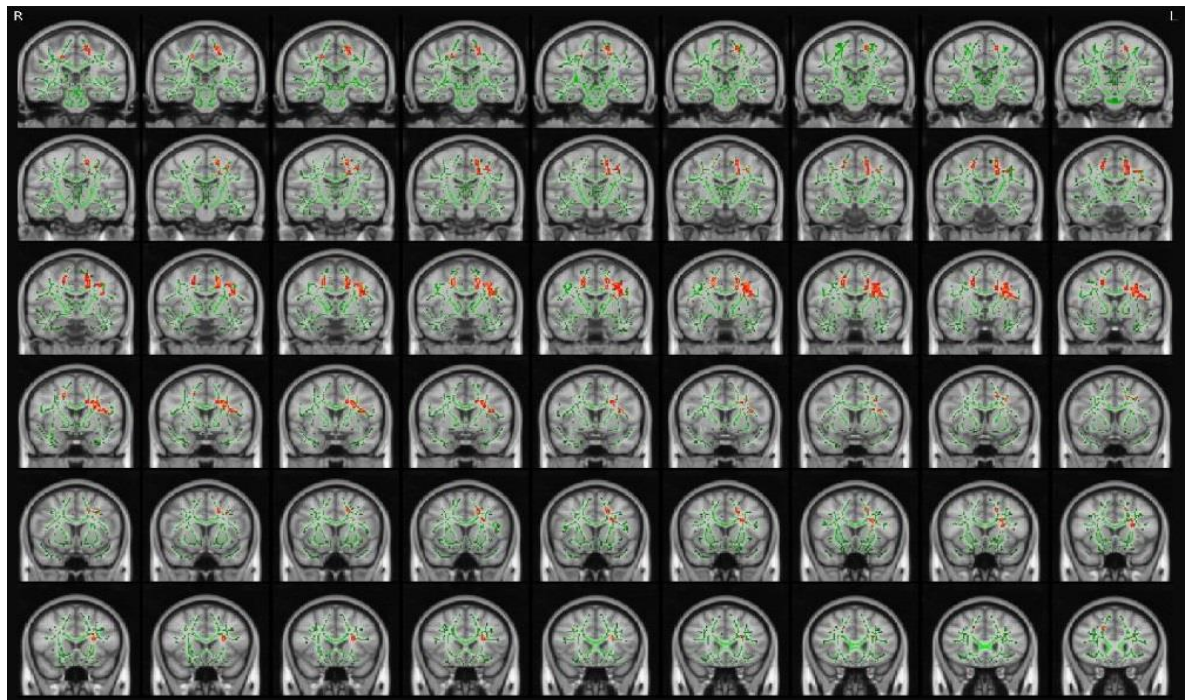
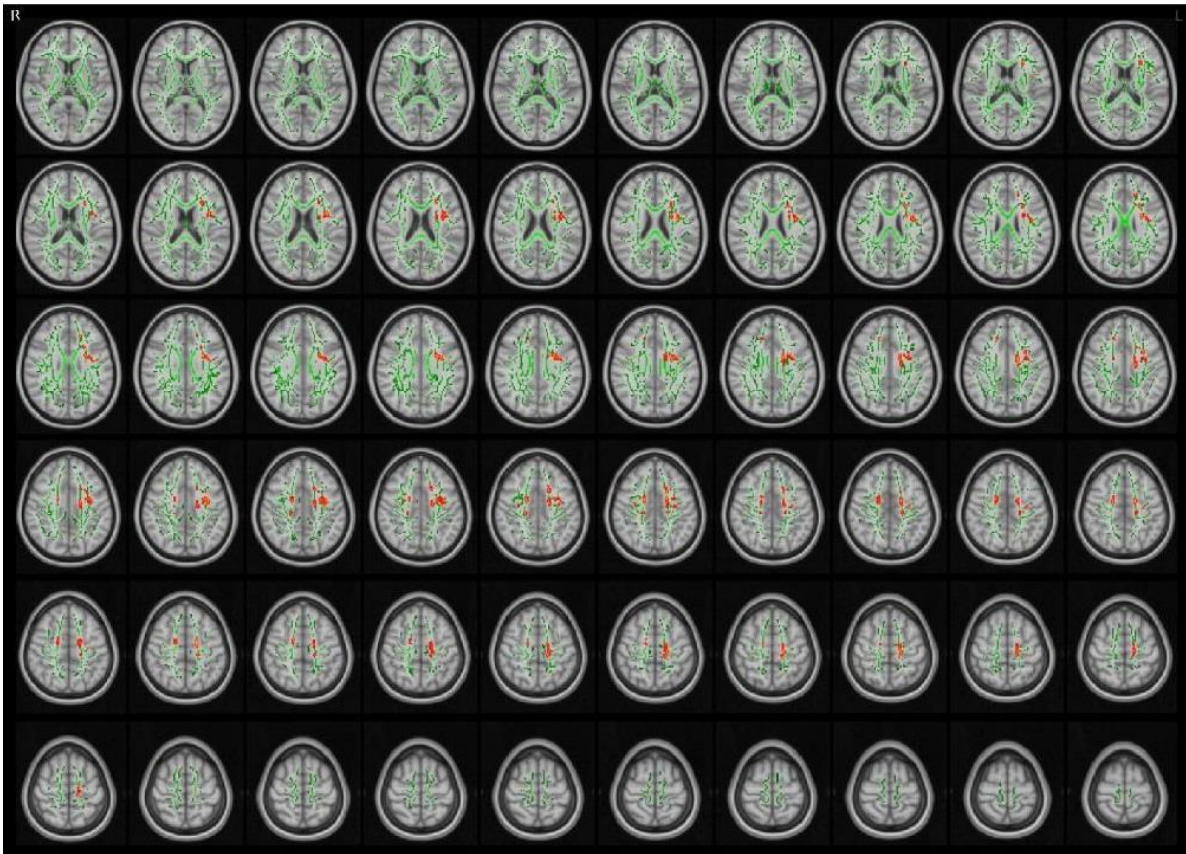
4.1.1 Mapa statistički značajnih razlika u radijalnoj difuzivnosti

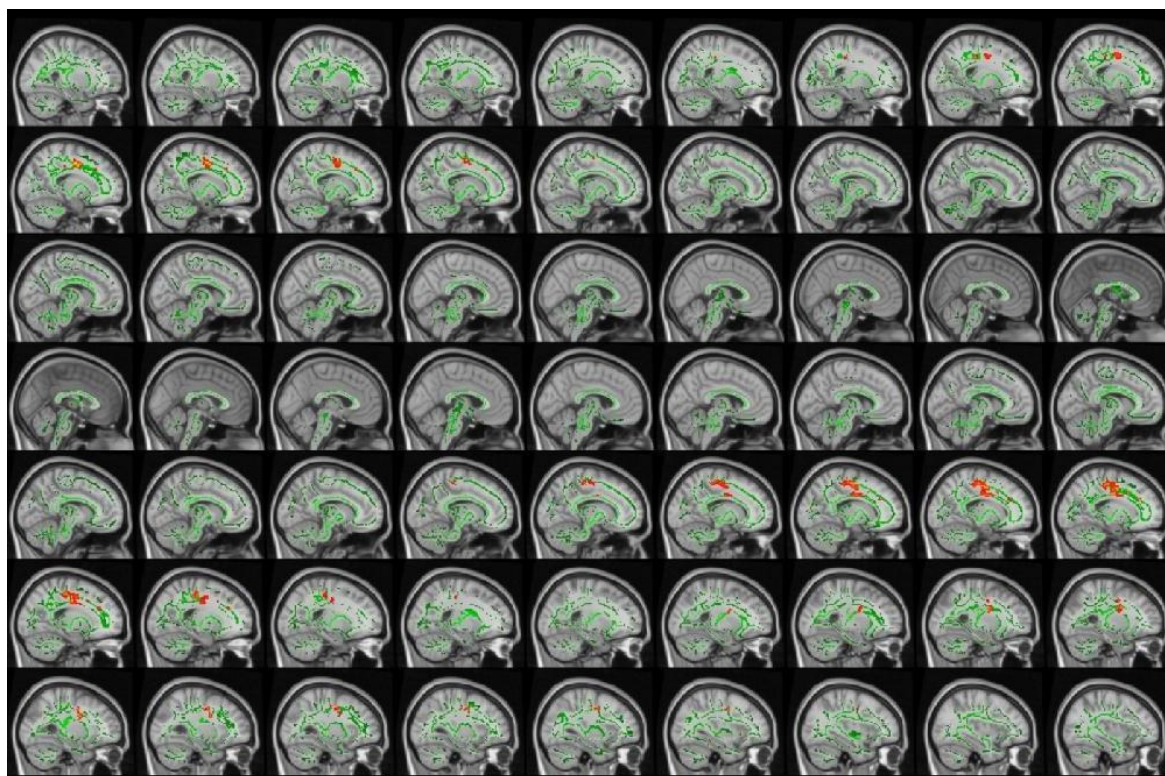




Slika x.1 Mape statistički značajnih razlika u radijalnoj difuzivnosti projektovane na srednji RD skelet u aksijalnoj, koronalnoj i sagitanoj ravni. Statistička značajnost je kolor-kodirana pomoću crveno-žute skale pri čemu žuta boja predstavlja najveću statističku značajnost. Statistički značajne razlike uočavaju se dominantno u gornjoj koroni radijati obostrano, a detektabilne su i u prednjoj koroni radijati obostrano, gornjem longitudinalnom fascikulusu obostrano, telu korpus kalozuma, cingulumu sa leve strane, levoj kapsuli intreni kao i levom uncinatnom fascikulusu.

4.1.2 Mapa statistički značajnih razlika u srednjoj difuzivnosti





Slika x.2 Mape statistički značajnih razlika u srednjoj difuzivnosti projektovane na srednji MD skelet u aksijalnoj, koronalnoj i sagitalnoj ravni. Statistička značajnost je kolor-kodirana pomoću crveno-žute skale pri čemu žuta boja predstavlja najveću statističku značajnost. Statistički značajne razlike uočavaju se dominantno u gornjoj koroni radijati obostrano kao i levom gornjem longitudinalnom fascikulusu a detektabilne su u i telu korpus kalozuma, cingulumu sa leve strane, prednjoj koroni radijati obostrano kao i u levom prednjem kraku kapsule interne.

4.2. Statistička analiza vrednosti parametara anizotropije dobijenih iz regiona od interesa (ROI) definisanih DTI ENIGMA protokolom

Nađene su statistički značajne razlike između vrednosti radialne difuzivnosti za drugo snimanje u odnosu na prvo snimanje i to u prednjoj i srednjoj koroni radijati obostrano, gornjoj koroni radijati, cingulumu, gornjem fronto-okcipitalnom fascikulusu desno i donjem fronto-okcipitalnom fascikulusu obostrano, posteriornom kraku kapsule interne desno, fornixu, kao i u kolenu kaloznog tela (tabela1).

struktura	p vrednost
ACR	0.024
ACR.L	0.038
ACR.R	0.021
CGC	0.019
CR	0.04
CR.L	0.04
CR.R	0.05
FX	0.011
GCC	0.007
IFO	0.0007
IFO.L	0.013
IFO.R	0.003
PLIC.R	0.05
SCR	0.017
SCR.L	0.03

SCR.R	0.014
SFO.R	0.044

Tabela 1. Statistički značajne razlike u radijalnoj difuzivnosti pre i nakon sprovedene hemioterapije u ispitanica u delovima traktova segmentiranih na osnovu DTI ENIGMA protokola.

Kada se radi o aksijalnoj difuzivnosti statistički značajne razlike nađene su u prednjoj koroni radijati, cingulumu, desnom kortiko-spinalnom traktu, kao i splenijumumu korpus kalozuma (tabela 2).

struktura	P vrednost
ACR.R	0.04
CGC	0.022
CST.R	0.032
SCC	0.021

Tabela 2. Rezultati merenja aksijalne difuzibilnosti pre i nakon sprovedene hemioterapije u ispitanica u delovima traktova segmentiranih na osnovu DTI Enigma protokola.

Što se tiče srednje difuzivnosti (MD), statistički značajne razlike nađene su u prednjoj i gornjoj kororni radijati, u cingulumu obostrano, splenijumu korpus kalozuma i fornixu, kao i u donjem fronto-okcipitalnom fascikulusu obostrano (tabela 3).

struktura	P vrednost
ACR	0.03
ACR.R	0.02
CGC	0.03
CGC.L	0.04
CGC.R	0.04
FX	0.02
IFO	0.0008
IFO.L	0.01
IFO.R	0.011
SCC	0.025

Tabela 3. Rezultati merenja srednje difuzibilnosti pre i nakon sprovedene hemioterapije u ispitanica u delovima traktova segmentiranih na osnovu DTI ENIGMA protokola.

Statistički značajne razlike u vrednostima frakcione anizotropije nađene su u telu korpus kalozuma, gornjoj i srednjoj koroni radijti izraženije levo, kapsuli eksterni sa desne strane, fornixu, posteriornom kraku kapsule interne obostrano, retro-lentikularnom segmentu kapsule interne levo.

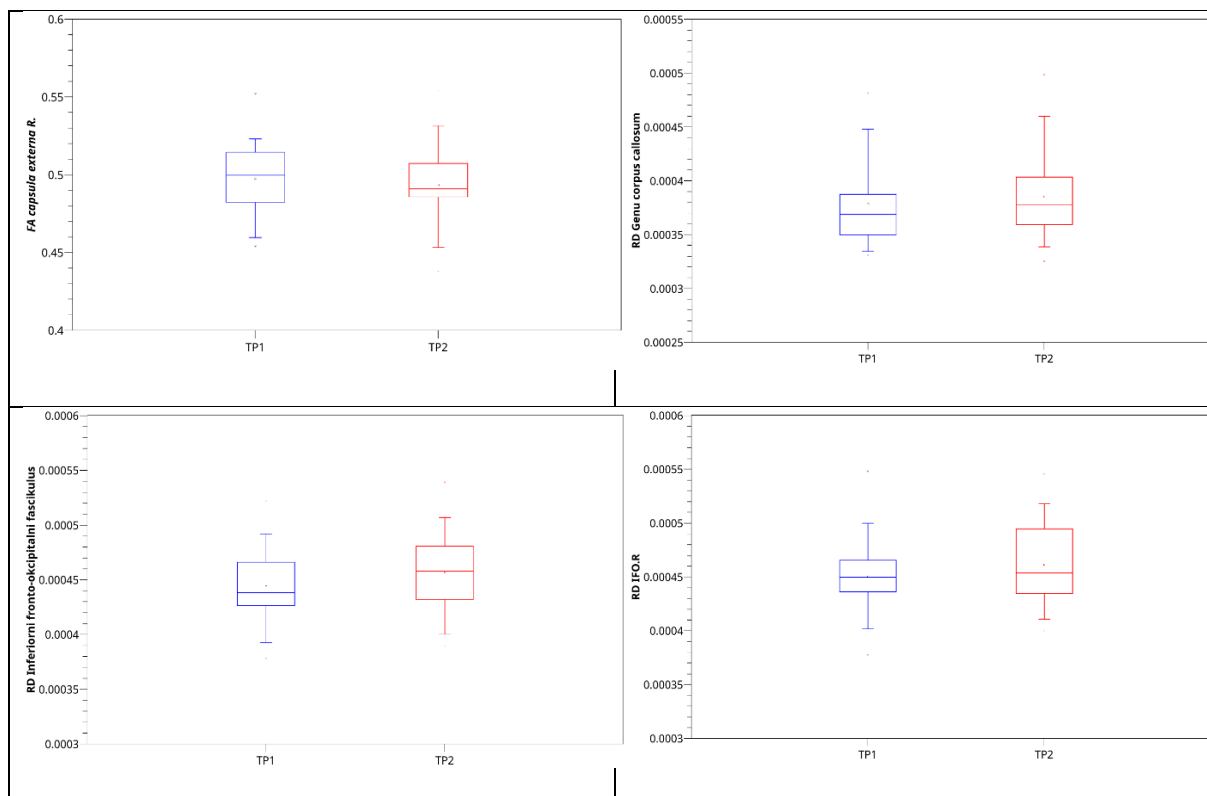
struktura	P vrednost
BCC	0.035
CR	0.05
EC	0.02
EC.R	0.0138
FX	0.0402
PLIC	0.013
PLIC.L	0.025
PLIC.R	0.012
RLIC.L	0.035
SCR	0.013
SCR.L	0.035
SCR.L	0.013
CR	0.04
CR.R	0.04

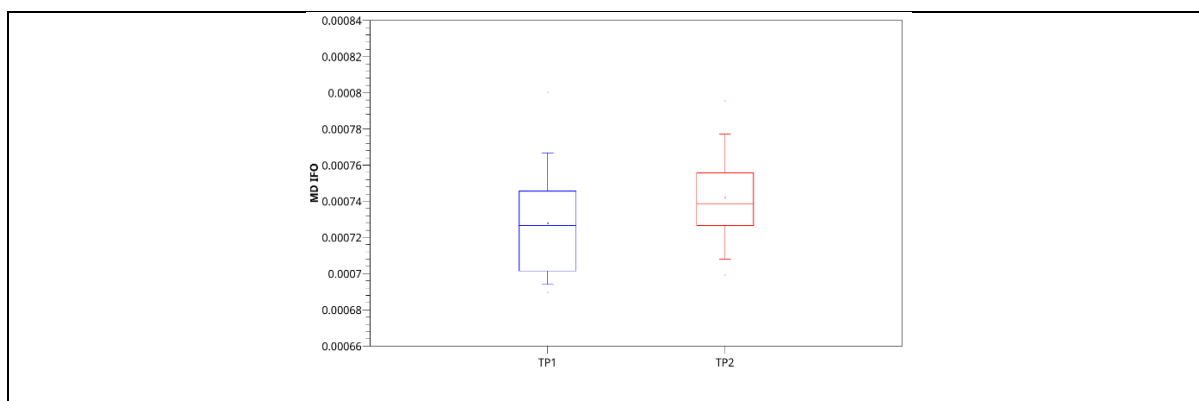
CR.L	0.05
------	------

Tabela 4. Rezultati merenja frakcione anizotropije pre i nakon sprovedene hemioterapije u ispitanica u delovima traktova segmentiranih na osnovu DTI ENIGMA protokola.

4.3. Ekstrakcija ROI vrednosti uz pomoć DTI ENIGMA protokola sa primenom Bonferroni korekcije

Nakon primenjene Bonferroni korekcije za višestruka poređenja statistički značajne razlike dobijene su za FA u kapsuli eksterni desno, za RD u inferiornom fronto-okcipitalnom fascikulusu, izraženije sa desne strane kao i u kolenu kaloznog tela, dok je za MD verifikovana značajna razlika samo u inferiornom fronto-okcipitalnom fascikulusu (grafici 1-5).





Slika x3. Box-Whiskers dijagrami za traktove za koje su nađene statistički značajne razlike u paramterima anizotropije

4.4. Rezultati korelacija procentualnih razlika sa vremenom između pregleda i ostalim kliničkim parametrima

Rezultati analize su predstavljeni u obliku tabela

FA											
trakt	tint	age	ter	hormon	t.fh	trakt	tint	age	ter	hormon	t.fh
ACR	0.42*	0.38*	0.02	0.2	0.35	IFO	0.41*	0.31	-0.11	0.09	0.37*
ACR.L	0.26	0.42*	0.02	0.11	0.32	IFO.L	0.32	0.34	-0.07	-0.16	0.3
ACR.R	0.54**	0.28	0.01	0.11	0.33	IFO.R	0.33	0.16	-0.1	-0.12	0.29
ALIC	0.12	0.29	-0.08	0.09	0.04	PCR	0.26	-0.09	0.27	-0.14	0.14
ALIC.L	0.09	0.38*	-0.08	-0.09	0.14	PCR.L	0.40*	0.04	0.29	0.37*	0.26
ALIC.R	0.12	0.16	-0.06	-0.04	-0.04	PCR.R	0.1	-0.18	0.2	0.25	0.02
FA	0.29	0.21	0.06	-0.11	0.12	PLIC	0.34	-0.07	0.36	0.40*	0.26
BCC	-0.15	0.18	-0.05	0.08	-0.09	PLIC.L	0.2	-0.09	0.33	0.3	0.15
CC	-0.13	0.2	-0.08	-0.14	-0.12	PLIC.R	0.49**	-0.04	0.36	0.27	0.39*
CGC	-0.15	-0.01	-0.12	-0.17	-0.2	PTR	0.14	0.04	0.27	0.31	-0.03
CGC.L	-0.19	-0.13	-0.06	0.03	-0.22	PTR.L	-0.05	-0.15	0.3	0.12	-0.11
CGC.R	-0.02	0.18	-0.16	0	-0.08	PTR.R	0.32	0.28	0.09	0.16	0.1

CGH	0.22	0.09	-0.09	0.05	0.07	RLIC	-0.09	-0.36	0.22	-0.01	0.07
CGH.L	0.23	0.05	-0.06	-0.07	0.11	RLIC.L	-0.09	-0.29	0.25	0.11	0.08
CGH.R	0.17	0.1	-0.1	-0.09	0.02	RLIC.R	-0.06	-0.36	0.09	0.11	0.03
CR	0.58**	0.22	0.18	-0.04	0.39*	SCC	0.18	-0.02	0.13	0.07	0.1
CR.L	0.48**	0.28	0.15	0.23	0.36	SCR	0.67****	0.07	0.28	-0.03	0.39*
CR.R	0.62****	0.13	0.2	0.16	0.37*	SCR.L	0.59****	0.07	0.21	0.23	0.3
CST	-0.05	-0.1	0.28	0.27	0.17	SCR.R	0.68****	0.06	0.31	0.13	0.43*
CST.L	0.12	0.03	-0.01	0.39*	0.17	SFO	0.27	0.18	-0.29	0.3	0.41*
CST.R	-0.19	-0.17	0.41*	0.17	0.05	SFO.L	0.33	0.26	-0.35	-0.02	0.43*
EC	0.31	0.45*	-0.17	0.35	0.29	SFO.R	0.12	0.04	-0.15	-0.09	0.29
EC.L	0.23	0.42*	-0.12	-0.01	0.18	SLF	0.15	0.16	0.05	0.07	-0.05
EC.R	0.33	0.38*	-0.18	-0.03	0.34	SLF.L	0.1	0.25	0.06	-0.01	-0.07
FX	-0.27	-0.03	-0.28	0.02	-0.27	SLF.R	0.2	-0.01	0.02	-0.09	-0.01
FX.ST.L	-0.11	-0.22	-0.05	-0.03	-0.39*	SS	-0.1	-0.21	0.29	0.12	-0.17
FX.ST.R	0.11	-0.16	0.19	0.08	0.17	SS.L	-0.06	-0.17	0.23	0.17	-0.08
FXST	0	-0.23	0.09	0.2	-0.12	SS.R	-0.12	-0.21	0.3	0.19	-0.25
GCC	-0.22	0.25	-0.3	0.17	-0.3	UNC	-0.11	-0.14	0.2	0.19	-0.15
IC	0.19	-0.03	0.21	-0.24	0.16	UNC.L	-0.26	-0.2	0.24	-0.1	-0.33
IC.L	0.09	-0.02	0.22	0.13	0.15	UNC.R	0.02	-0.04	0.1	0.28	0.02
IC.R	0.29	-0.04	0.16	0.16	0.16						

Tabela 5. Rezultati korelacija procentualnih razlika vrednosti frakcione anizotropije sa vremenom između pregleda kao i ostalim kliničim parametrima. Značajne korelacije sa intervalom između dva snimanja (tint) nađene su dominantno u gornjoj koroni radijati obostrano a evidentne su i prednjoj koroni radijati sa desne strane, posteriornoj koroni radijati sa leve strane i posteriornom kraku kapsule interne sa desne strane kao i donjem fronto-okcipitalnom fascikulusu. Kada se gleda starost ispitanica (age), blage korelacije nađene su u prednjoj koroni radijati obostrano, prednjem kraku kapsule interne levo, kao i kaspuli eksterni obostrano. Korelacije sa tipom adjuvatne hemioterapije (ter) nađene su samo u kortikospinalnom traktu sa desne strane dok sa primenom hormonske terapije postoji korelacija u levom kortikospinalnom traktu. Što se tiče intervala proteklog od završetka hemioterapije do drugog snimanja (t.fh), korelacije su nađene u gornjoj koroni radijati sa leve

strane, gornjem fronto-okcipitalnom fascikulusu sa leve strane, posteriornom kraku kapsule interne sa leve strane, fornixu sa leve strane i donjem fronto-okcipitalnom fascikulusu.

RD											
trakt	tint	age	ter	hormon	t.fh	trakt	tint	age	ter	hormon	t.fh
ACR	-0.41*	-0.21	-0.21	-0.33	-0.36	IFO	-0.31	-0.26	0.07	0.12	-0.3
ACR.L	-0.3	-0.24	-0.21	-0.35	-0.32	IFO.L	-0.29	-0.3	0.04	0.1	-0.28
ACR.R	-0.50**	-0.16	-0.19	-0.27	-0.38*	IFO.R	-0.15	-0.03	0.08	0.06	-0.15
ALIC	-0.26	-0.22	-0.16	-0.18	-0.17	PCR	-0.2	0.3	-0.51**	-0.55**	-0.21
ALIC.L	-0.38*	-0.32	-0.19	-0.2	-0.29	PCR.L	-0.39*	0.07	-0.47*	-0.41*	-0.37
ALIC.R	-0.08	-0.07	-0.1	-0.1	0	PCR.R	-0.03	0.43*	-0.47**	-0.58***	-0.06
FA	-0.34	-0.03	-0.38*	-0.37*	-0.31	PLIC	-0.15	0.11	-0.44*	-0.37*	-0.17
BCC	0.03	-0.19	-0.13	-0.04	-0.01	PLIC.L	-0.13	0.1	-0.38*	-0.34	-0.15
CC	-0.11	-0.2	-0.18	-0.07	-0.1	PLIC.R	-0.17	0.11	-0.48**	-0.38*	-0.19
CGC	-0.07	0.12	-0.29	-0.32	0.01	PTR	-0.08	0.22	-0.63***	-0.44*	-0.07
CGC.L	0.05	0.16	-0.23	-0.33	0.1	PTR.L	-0.06	0.22	-0.62***	-0.34	0.01
CGC.R	-0.19	0.04	-0.3	-0.25	-0.1	PTR.R	-0.08	0.18	-0.55**	-0.49**	-0.14
CGH	-0.16	0.09	-0.38*	-0.35	-0.26	RLIC	-0.08	0.26	-0.44*	-0.40*	-0.2
CGH.L	-0.14	0.04	-0.3	-0.28	-0.22	RLIC.L	-0.15	0.18	-0.34	-0.35	-0.27
CGH.R	-0.13	0.11	-0.35	-0.31	-0.23	RLIC.R	0.05	0.32	-0.47**	-0.36	-0.02
CR	-0.39*	0.01	-0.37*	-0.41*	-0.34	SCC	-0.31	0.06	-0.27	-0.1	-0.26
CR.L	-0.38*	-0.11	-0.32	-0.35	-0.34	SCR	-0.41*	0.09	-0.41*	-0.37	-0.32
CR.R	-0.39*	0.13	-0.40*	-0.46*	-0.32	SCR.L	-0.38*	-0.02	-0.33	-0.26	-0.28
CST	0.33	0.02	-0.24	0.03	0.15	SCR.R	-0.40*	0.21	-0.46*	-0.46*	-0.33
CST.L	0.2	0.02	-0.04	-0.1	-0.01	SFO	-0.32	-0.33	0.03	-0.07	-0.40*
CST.R	0.31	0.01	-0.32	0.13	0.22	SFO.L	-0.29	-0.34	0.03	0.03	-0.35
EC	-0.25	-0.21	-0.24	-0.22	-0.29	SFO.R	-0.27	-0.21	0	-0.19	-0.36
EC.L	-0.23	-0.29	-0.18	-0.12	-0.22	SLF	-0.29	0.05	-0.43*	-0.37*	-0.19
EC.R	-0.22	-0.03	-0.29	-0.33	-0.33	SLF.L	-0.32	-0.1	-0.34	-0.23	-0.22
FX	-0.06	0.2	0.32	-0.09	0.14	SLF.R	-0.2	0.25	-0.50**	-0.52**	-0.12
FX.ST.L	0	0.02	-0.2	-0.17	0.1	SS	-0.01	0.16	-0.46*	-0.38*	0
FX.ST.R	-0.29	0.34	-0.36	-0.39*	-0.39*	SS.L	-0.04	0.08	-0.40*	-0.27	-0.09

FXST	-0.15	0.2	-0.33	-0.33	-0.14	SS.R	0.03	0.24	-0.44*	-0.46*	0.12
GCC	-0.11	-0.36	0.01	0	-0.03	UNC	0.11	0.42*	-0.39*	-0.19	0.13
IC	-0.18	0.05	-0.39*	-0.35	-0.2	UNC.L	0.15	0.38*	-0.42*	-0.12	0.18
IC.L	-0.24	-0.01	-0.35	-0.34	-0.26	UNC.R	0.06	0.33	-0.26	-0.18	0.06
IC.R	-0.09	0.12	-0.40*	-0.32	-0.09						

Tabela 6. Rezultati korelacija procentualnih razlika vrednosti radijalne difuzivnosti sa vremenom između pregleda kao i ostalim kliničim parametrima. Značajne korelacije sa intervalom između dva snimanja (tint) nađene su u prednjoj koroni radijati sa desne strane, u manjoj meri i u posteriornoj koroni radijati sa leve strane kao i u gornjoj koroni radijati obostrano. Kada se gleda starost ispitanica (age), blage korelacije nađene su u posteriornoj koroni radijati sa desne strane kao i uncinatnom fascikulusu sa leve strane. Najizraženije korelacije sa tipom adjuvatne hemioterapije (ter) nađene su u posteriornoj talamičkoj radijaciji, izraženije sa leve strane, a prisutne su bile i u retrolentikularnoj kapsuli interni sa desne strane, posteriornoj koroni radijati, izraženije sa desne strane, posteriornom kraku kapsule interne, izraženije sa desne strane, kao i gornjoj koroni radijati sa desne strane. Korelacije sa primenom hormonske terapije dominantno su prisutne bile u posteriornoj koroni radijati, izraženije sa desne strane a bile su prisutne i u posteriornoj talamičkoj radijaciji sa desne strane, gornjoj koroni radijati sa desne strane, gornjem longitudinalnom fascikulusu sa desne strane, sagitalnom strijatumu sa desne strane, kao i posteriornom kraku kapsule interne sa desne strane. Što se tiče intervala proteklog od završetka hemioterapije do drugog snimanja (t.fh), blage korelacije su nađene u prednjem kraku kapsule interne sa desne strane, fornixu/striji terminalis sa desne strane, i gornjem fronto-okcipitalnom fascikulusu.

MD

trakt	tint	age	ter	hormon	t.fn	trakt	tint	age	ter	hormon	t.fn
ACR	-0.34	-0.1	-0.29	-0.36	-0.31	IFO	-0.07	0.01	-0.13	-0.04	-0.14
ACR.L	-0.3	-0.13	-0.31	-0.39*	-0.29	IFO.L	-0.09	-0.11	-0.08	0	-0.15
ACR.R	-0.35	-0.06	-0.24	-0.31	-0.31	IFO.R	0.05	0.24	-0.11	-0.09	-0.01
ALIC	-0.3	-0.15	-0.27	-0.29	-0.28	PCR	-0.16	0.28	-0.51**	-0.54**	-0.2
ALIC.L	-0.42*	-0.23	-0.29	-0.3	-0.36	PCR.L	-0.33	0.04	-0.44*	-0.41*	-0.32
ALIC.R	-0.11	-0.04	-0.19	-0.22	-0.14	PCR.R	-0.02	0.41*	-0.50**	-0.57**	-0.09
FA	-0.27	0.01	-0.39*	-0.39*	-0.28	PLIC	0.04	0.12	-0.41*	-0.36	-0.07
BCC	0.07	-0.14	-0.14	-0.09	0.01	PLIC.L	0	0.06	-0.33	-0.31	-0.09
CC	-0.08	-0.12	-0.24	-0.17	-0.11	PLIC.R	0.07	0.19	-0.49**	-0.40*	-0.03
CGC	-0.25	0.08	-0.46*	-0.46*	-0.21	PTR	-0.02	0.3	-0.67****	-0.52**	-0.11
CGC.L	-0.34	0.01	-0.37*	-0.41*	-0.29	PTR.L	-0.09	0.2	-0.65****	-0.41*	-0.1
CGC.R	-0.14	0.13	-0.49**	-0.45*	-0.12	PTR.R	0.04	0.34	-0.59****	-0.55**	-0.11
CGH	-0.1	0.19	-0.49**	-0.52**	-0.29	RLIC	-0.11	0.08	-0.42*	-0.49**	-0.2
CGH.L	-0.12	0.1	-0.36	-0.43*	-0.25	RLIC.L	-0.27	-0.02	-0.3	-0.44*	-0.34
CGH.R	-0.05	0.26	-0.54**	-0.51**	-0.27	RLIC.R	0.12	0.18	-0.47**	-0.44*	0.03
CR	-0.27	0.06	-0.40*	-0.42*	-0.26	SCC	-0.31	0.09	-0.36	-0.23	-0.28
CRL	-0.29	-0.06	-0.37*	-0.37*	-0.28	SCR	-0.23	0.12	-0.41*	-0.38*	-0.23
CR.R	-0.23	0.18	-0.40*	-0.45*	-0.24	SCR.L	-0.23	-0.01	-0.35	-0.3	-0.22
CST	0.32	0.03	-0.17	0.07	0.17	SCR.R	-0.2	0.27	-0.44*	-0.45*	-0.21
CST.L	0.13	0.01	-0.12	-0.09	-0.08	SFO	-0.26	-0.26	-0.22	-0.11	-0.23
CST.R	0.37*	0.04	-0.16	0.16	0.3	SFO.L	-0.14	-0.3	-0.17	0.02	-0.12
EC	-0.17	-0.01	-0.37	-0.32	-0.24	SFO.R	-0.31	-0.14	-0.21	-0.24	-0.29
EC.L	-0.21	-0.15	-0.28	-0.21	-0.24	SLF	-0.26	0.09	-0.47*	-0.43*	-0.21
EC.R	-0.08	0.18	-0.43*	-0.42*	-0.22	SLF.L	-0.33	-0.05	-0.38*	-0.3	-0.26
FX	-0.09	0.15	0.29	-0.1	0.1	SLF.R	-0.14	0.26	-0.52**	-0.54**	-0.11
FX.ST.L	-0.12	-0.15	-0.21	-0.13	-0.09	SS	-0.03	0.05	-0.42*	-0.42*	-0.06
FX.ST.R	-0.22	0.32	-0.31	-0.39*	-0.32	SS.L	-0.13	-0.09	-0.44*	-0.32	-0.25
FXST	-0.2	0.08	-0.31	-0.31	-0.24	SS.R	0.08	0.19	-0.31	-0.44*	0.15
GCC	-0.17	-0.25	-0.15	-0.17	-0.16	UNC	0.13	0.37*	-0.36	-0.16	0.11
IC	-0.12	0.02	-0.40*	-0.41*	-0.19	UNC.L	0.04	0.3	-0.39*	-0.21	0.05
IC.L	-0.23	-0.06	-0.34	-0.38*	-0.28	UNC.R	0.13	0.31	-0.24	-0.09	0.11
IC.R	0.02	0.12	-0.42*	-0.39*	-0.06						

Tabela 7. Rezultati korelacija procentualnih razlika vrednosti srednje difuzivnosti sa vremenom između pregleda kao i ostalim kliničim parametrima. Korelacije sa intervalom između dva snimanja (tint) nađene su u prednjem kraku kapsule interne sa leve strane kao i kortiko-spinalnom traktu sa desne strane. Kada se gleda starost ispitanica (age), korelacije su nađene u posteriornoj koroni radijati sa desne strane kao i uncinatnom fascikulusu. Izražene korelacije sa tipom adjuvantne hemioterapije (ter) postojale su u posteriornoj talamičkoj radijaciji obostrano, dok su značajne korelacije nađene u hipokampalnom delu cinguluma sa desne strane kao i u girusu cinguli, retrolentikularnom delu kapsule interne sa desne strane, posteriornom kraku kapsule interne obostrano, gornjem longitudinalnom fascikulu obostrano, izraženije desno, posteriornoj koroni radijati obostrano, izraženije desno, uncintanom fascikulusu levo, sagitalnom strijatumu obostrano i gornjoj koroni radijati sa desne strane. Značajne korelacije sa primenom hormonske terapije postojale su u posteriornoj talamičkoj radijaciji sa desne strane kao i u nešto manjoj meri sa leve strane, gornjem longitudinalnom fascikulusu sa desne strane, posteriornoj koroni radijati obostrano, izraženije sa desne strane, hipokampalnom delu cinguluma izraženije sa desne strane a bile su prisutne i u prednjoj koroni radijati sa leve strane, girusu cinguli obostrano, kapsuli eksterni sa desne strane, fornixu/striji terminalnis sa desne strane, retrolentikularnom delu kaspule interne obostrano, gornjoj koroni radijati sa desne strane, sagitalnom strijatumu sa desne strane. Nisu nađene značajne korelacije sa periodom proteklom od završetka hemioterapije.

AD

trakt	tint	age	ter	hormon	t.fh	trakt	tint	age	ter	hormon	t.fh
ACR	-0.19	0.06	-0.33	-0.34	-0.19	IFO	0.21	0.29	-0.26	-0.17	0.08
ACR.L	-0.24	0.04	-0.39*	-0.36	-0.19	IFO.L	0.12	0.13	-0.18	-0.1	0.01
ACR.R	-0.12	0.07	-0.25	-0.3	-0.17	IFO.R	0.22	0.36	-0.22	-0.17	0.14
ALIC	-0.26	-0.04	-0.31	-0.33	-0.32	PCR	-0.09	0.22	-0.46*	-0.47*	-0.17
ALIC.L	-0.40*	-0.09	-0.35	-0.36	-0.37*	PCR.L	-0.21	0	-0.35	-0.35	-0.22
ALIC.R	-0.09	0.01	-0.21	-0.24	-0.22	PCR.R	-0.01	0.34	-0.48**	-0.49**	-0.13
FA	-0.18	0.06	-0.36	-0.37*	-0.23	PLIC	0.23	0.11	-0.32	-0.29	0.06
BCC	0.11	-0.07	-0.13	-0.13	0.03	PLIC.L	0.15	0	-0.21	-0.21	-0.01
CC	-0.04	-0.05	-0.25	-0.23	-0.1	PLIC.R	0.29	0.22	-0.41*	-0.35	0.12
CGC	-0.29	0	-0.42*	-0.39*	-0.3	PTR	0.03	0.33	-0.60***	-0.52**	-0.15
CGC.L	-0.47**	-0.14	-0.28	-0.25	-0.45*	PTR.L	-0.12	0.14	-0.54**	-0.41*	-0.21
CGC.R	-0.04	0.15	-0.48**	-0.45*	-0.09	PTR.R	0.13	0.40*	-0.52**	-0.49**	-0.07
CGH	0	0.22	-0.40*	-0.46*	-0.2	RLIC	-0.11	-0.1	-0.29	-0.44*	-0.15
CGH.L	-0.06	0.15	-0.33	-0.45*	-0.21	RLIC.L	-0.31	-0.21	-0.16	-0.39*	-0.3
CGH.R	0.06	0.24	-0.40*	-0.39*	-0.15	RLIC.R	0.13	0.04	-0.36	-0.40*	0.05
CR	-0.08	0.13	-0.39*	-0.39*	-0.15	SCC	-0.25	0.1	-0.37*	-0.3	-0.25
CR.L	-0.15	0.02	-0.39*	-0.37*	-0.18	SCR	0.04	0.14	-0.36	-0.34	-0.08
CR.R	-0.02	0.22	-0.36	-0.38*	-0.12	SCR.L	0	0	-0.34	-0.31	-0.11
CST	0.29	0.06	-0.13	0.08	0.16	SCR.R	0.08	0.28	-0.34	-0.33	-0.03
CST.L	0.04	0.02	-0.17	-0.06	-0.13	SFO	-0.06	-0.07	-0.41*	-0.11	0.07
CST.R	0.36	0.06	-0.03	0.16	0.31	SFO.L	0.1	-0.1	-0.33	-0.01	0.2
EC	-0.05	0.19	-0.42*	-0.35	-0.15	SFO.R	-0.22	-0.01	-0.35	-0.19	-0.1
EC.L	-0.14	0.04	-0.35	-0.27	-0.21	SLF	-0.2	0.14	-0.48**	-0.45*	-0.21
EC.R	0.06	0.34	-0.46*	-0.40*	-0.06	SLF.L	-0.32	0.03	-0.42*	-0.36	-0.3
FX	-0.14	0.08	0.22	-0.12	0.02	SLF.R	-0.06	0.25	-0.48**	-0.50**	-0.09
FX.ST.L	-0.21	-0.3	-0.17	-0.07	-0.27	SS	-0.05	-0.11	-0.26	-0.35	-0.12
FX.ST.R	-0.11	0.21	-0.18	-0.26	-0.17	SS.L	-0.21	-0.29	-0.31	-0.25	-0.36
FXST	-0.2	-0.05	-0.22	-0.21	-0.28	SS.R	0.12	0.11	-0.13	-0.34	0.16
GCC	-0.17	-0.11	-0.25	-0.25	-0.21	UNC	0.13	0.28	-0.29	-0.09	0.06
IC	-0.04	0	-0.35	-0.39*	-0.14	UNC.L	-0.13	0.1	-0.25	-0.27	-0.15
IC.L	-0.19	-0.11	-0.28	-0.37	-0.25	UNC.R	0.2	0.26	-0.19	0.02	0.13
IC.R	0.12	0.1	-0.37*	-0.37*	-0.02						

Tabela 8. Rezultati korelacija procentualnih razlika vrednosti aksijalne difuzivnosti (AD) sa vremenom između pregleda kao i ostalim kliničim parametrima. Značajne korelacije sa intervalom između dva snimanja (tint) nađene su u girusu cinguli sa leve strane kao i u nešto manjoj meri u prednjem kraku kapsule interne sa leve strane. Korelacija sa starosti ispitanica (age) nađena je samo u posteriornoj talamičkoj radijaciji sa desne strane. Sa adjuvantnom hemioterapijom (ter) značajno su korelirale promene u posteriornoj talamičkoj radijaciji obostrano, gornjem longitudinalnom fascikulusu, izraženije sa desne strane, girusu cinguli sa desne strane a korelacije su postojale i u hipokampalnom delu cinguluma sa desne strane, posteriornoj koroni radijati sa desne strane, prednjoj koroni radijati sa desne strane, kapsuli eksterni sa desne strane, kapsuli interni sa desne strane i splenijumu korpus kalozuma. Značajne korelacije sa primenom hormonske terapije postojale su u posteriornoj koroni radijati sa desne strane, posteriornoj talamičkoj radijaciji izraženije sa desne strane, gornjem longitudinalnom fascikulusu sa desne strane a evidentne su bile i u manjoj meri u girusu cinguli sa desne strane, hipokampalnom delu cinguluma obostrano, retrolentikularnom delu kapsule interne obostrano. Gledajući interval od završetka hemioterapije do drugog snimanja (t.fh), korelacije su nađene u prednjem kraku kapsule interne sa leve strane kao i girusu cinguli sa leve strane.

5. DISKUSIJA

Ova disertacija se bavi primenom metode difuzionog tenzorskog imidžinga u svrhu procene mikrostrukturnih oštećenja bele mase koja mogu nastati kao posledica primene adjuvantne hemioterapije kod bolesnika sa karcinomom dojke. Istraživanje je sprovedeno u vidu longitudinalne studije gde je akvizicija DTI snimaka vršena pre i nakon završetka hemioterapije, dok su dobijeni parametri anizotropije (FA, RD, AD i MD) analizirani primenom statističke analize na nivou traktova (TBSS).

Primena DTI tehnike u svrhu evaluacije neželjenih efekata adjuvantne hemioterapije na moždani parenhim, bila je predmet nekoliko studija čiji su rezultati publikovani u relevantnim časopisima (3,14,86,115,118,120). U njima su korišćeni različiti pristupi, počevši od preprocesinga DTI snimaka, preko ekstrakcije parametara anizotropije, pa do finalne statističke analize. Pri tome je TBSS pristup, i pored svoje veće pouzdanosti u poređenju sa VBA tehnikama, retko korišćen (187). Naročito su odskudni podaci vezani za ovu tematiku, koji se odnose na odnos potencijalnih mikrostrukturnih promena sa vremenom proteklom od završetka hemioterapije, odnosno ispitavanja eventualne reverzibilnosti samog procesa mikrostrukturnog oštećenja.

Tong i saradnici su u skorašnjoj studiji koja je rađena na 50 ispitanica, od kojih je 25 činilo grupu kod kojih je primenjena hemioterapija (C+), dok je drugih 25 činilo kontrolnu grupu bez primenjene hemioterapije, našli snižene vrednosti frakcije anizotropije u posteriornom cingulumu obostrano u grupi kod kojih je primenjivana hemioterapija, i to u drugoj vremenskoj tački snimanja, odnosno nakon završetka primene hemioterapije (86). Prilikom prvog snimanja, odnosno pre hemioterapije, nisu nađene statistički značajne razlike u FA između grupa. Obzirom da je drugo snimanje u ovoj studiji vršeno neposredno po završetku sesije

hemioterapije (prosečno dve-tri nedelje), moguće je da izolovane promene FA u postertiornom cingulumu ukazuju na njegovu izrazitu osetljivost, potencijalno kao posledica anatomske pozicije, neposredno uz bočne moždane komore gde je krvno moždana barijera nekompletna, te postoji rizik od direktnog neurotoksičnog efekta hemioterapijskih agenasa. Drugi mogući razlog je pozicija cinguluma između dve velike arterije mozga, odnosno ACA i ACM (86). U našem istraživanju nisu nađene statistički značajne razlike u FA i AD prametrima u girusu cinguli dok su u RD i MD nađene razlike ali pre primenjene Bonferoni korekcije. Moguće objašnjenje leži u tome što je prosečno vreme između dva snimanja kod našeg istraživanja iznosilo 290 dana, dok je kod napomenutog istraživanja Tong-a i saradnika to bilo 180 dana kod praktično svih ispitanika, odnosno svi ispitanici su drugo snimanje vršili neposredno nakon završenog hemioterapijskog ciklusa, što kod našeg istraživanja nije bio slučaj. Ovim bi mogao da se uzme u obzir i potencijalni efekat reverzibilnosti, obzirom na širi opseg drugog snimanja naše studije, što bi potencijalno moglo objasniti delimične razlike u rezultataima.

Abraham i saradnici su u studiji preseka pronašli snižene vrednosti frakcione anizotropije u kolenu korpus kalozuma u grupi ispitanika kod kojih je primenjivana hemioterapija u komparaciji sa zdravom kontrolnom grupom (120). U našoj studiji nađene su statistički značajne razlike u GCC (genu korpus kalozuma) u parametru radijalne difuzivnosti, što je perzistiralo i nakon primenjene Bonferoni korekcije, dok u prametrima FA, MD i AD nisu nađene značajne razlike.

Studije preseka rađene sa zdravim kontrolnim grupama, mogu imati limitirajući faktor u evaluaciji efekta same hemioterapije na moždani parenhim, obzirom da se po nekim autorima u potencijalne mehanizme kognitivne disfunkcije, ubrajaju i efekti koji nisu vezani za same hemioterapijske agense, kao što je na primer direktan biološki efekat kancera i oslobađanje proinformatornih citokina (193,194). Obzirom da je naša studija rađena u vidu longitudinalne studije sa tačkama preseka pre i nakon završetka hemioterapije, sa relativno kratkim

vremenskim intervalom između snimanja, navedena problematika bi trebala biti, makar umereno, redukovana.

U studiji preseka u kojoj je bilo uključeno 17 ispitanica u ranoj fazi razvoja raka dojke nakon primenjene hemioterapije (C+), 18 zdravih kontrola i 10 ispitanica sa karcinomom dojke bez primenjene hemioterapije (C-), Deprez i saradnici su pronašli signifikantno snižene vrednosti FA u frontalnim (gornji fronto-okcipitalni fascikulus, prednji krak kapsule interne, gornja korona radijata) kao i temporalnim (donji longitudinalni i donji fronto-okcipitalni fascikulus) traktovima bele moždane mase u grupi ispitanica sa primenjenom hemioterapijom (C+) u komparaciji sa zdravom kontrolnom grupom. Takođe, u poređenju sa C- grupom, C+ grupa je imala signifikantno niže vrednosti FA kao i više vrednosti MD i RD u prethodno navedenim regionima (3). Rezultati naše studije delimično koreliraju sa ovim, pri čemu su statistički značajne razlike nađene u donjem fronto-okcipitalnom fascikulusu (IFO) u RD i MD parametru, koje perzistiraju i nakon primenjene Bonferroni korekcije, dok su u gornjoj koronari radijati (SCR) uočene razlike u FA i RD parametru ali bez korekcije.

Ista grupa belgijskih autora, neposredno nakon prve studije, načinilo je i longitudinalnu studiju, do tada prvu objavljenu u literaturi koja se bavila ovom tematikom, koja je obuhvatala 35 ispitanica u ranoj fazi razvoja karcinoma dojke kod kojih je planirana adjuvantna hemioterapija, 18 ispitanica sa karcinomom dojke kod kojih nije planirana hemioterapija i kontrolnu grupu od 22 zdrave ispitanice (195). Uparenim T testom na bazi voksela uočene su signifikantno snižene vrednosti FA u grupi ispitanica kod kojih je primenjena hemioterapija u drugoj tački snimanja u poređenju sa bazalnim vrednostima i to u regiji koja zahvata koronu radijatu i korpus kalozum kao i u traktovima frontalne (gornji longitudinalni fascikulus), parijetalne (gornji longitudinalni fascikulus) i okcipitalne (forceps major) bele moždane mase. Navedena studija bavila se isključivo merenjem vrednosti parametra frakcione anizotropije korsiteći vokselski baziran pristup pre i nakon primenjene adjuvantne hemioterapije. U

komparaciji sa ovom studijom naša studija je obuhvatala merenje više parametara (FA,MD,RD,AD) koristeći metodu baziranu na traktovima (TBSS) uz ekstrakciju ROI numeričkih vrednosti preko ENIGMA protokola koristeći FSL JHU atlas bele moždane mase. U našoj studiji statistički značajne razlike u FA parametru koje su prošle Bonferroni korekciju nađene su samo u kapsuli eksterni, dok je pre korekcije razlika bila detektabilna i u posteriornom kraku kapsule interne, retrolentikularnom delu kapsule interne, korpusu kalozumu, koroni radijati, forniksi.

Grupa Holandskih autora, na bazi prethodno pomenutih otkrića svojih Belgijskih kolega, izvršili su drugu longitudinalnu studiju čiji se uzorak inicijalno sastojao od 32 ispitanice sa karcinomom dojke kod kojih je planirana hemioterapija (BC+SYST), 33 ispitanice sa karcinomom dojke bez plana za sistemska terapiju (BC) i 38 ispitanica koji su činile kontrolnu grupu, koje nisu imale istoriju karcinoma (NC) (196). Finalni uzorak, kod kojih je do kraja sprovedeno oba snimanja je bio nešto manji i sastojao se iz 26BC+SYST, 23BC i 30NC ispitanica. Nisu nađene signifikantne razlike kako u FA tako ni MD vrednostima u drugoj tački snimanja između grupe koja je primila hemioterapiju i grupe kod koje nije primenjena hemioterapija. Nađene su blago snižene vrednosti FA i povišene vrednosti MD u obe grupe, što je tada pretpostavljeno kao posledica starenja na nivou godinu dana. Međutim, analizom regija od interesa (ROI), dokazano je signifikatno sniženje vrednosti FA u desnom gornjem longitudinalnom fascikulusu i povećanje vrednosti MD parametra u desnom kortikospinalnom traktu. Grupa ispitanica sa karcinomom dojke kod kojih nije primenjena hemioterapija pokazivala je blago smanjene vrednosti FA u komparaciji sa kontrolnom grupom bez karcinoma u kolenu karpus kalozuma. Takođe, nije dokazana korelacija mikorstrukturnih oštećenja bele moždane mase sa vremenom proteklom od završetka hemioterapije. Razlike u dobijenim rezultatima između ove dve longitudinalne studije mogu biti rezultat nekoliko faktora. Pre svega upotreba 5-fluoro uracila u studiji koji su vršili Deprez i saradnici, za koji se

zna da ima negativne efekte na belu moždanu masu i kognitivne funkcije kod pacova i ljudi je mogla uzrokovati izraženija mikrostrukturalna oštećenja (123,197-202). Druga bitna stavka, su različiti antraciklinski agensi koji su korišćeni u ove dve studije, Deprez i saradnici su koristili epirubicin , dok su Mening i saradnici koristili doxorubicin. U obe studije primenjivani su i taksanski preparati u oko 2/3 slučajeva, prevashodno Docetaxel, kao i u našoj studiji, dok u našoj studiji nije primenjivan 5 Fluoro-uracil. Obzirom da se TBSS metdom kod Meninga i saradnika nisu dobile statistički značajne razlike u FA u drugoj tački snimanja, koje su u studiji Deprez bile prisutne u beloj masi frontalnih i parijetalnih režnjeva (gornji longitudinalni fascikulus) kao i okcipitalnom režnju (forceps major), dok su u slučaju naše studije bile prisutne samo u desnoj kapsuli eksterni nakon primenjene Bonferoroni korekcije, moguće je da se zbilja radi o izraženijem neurotoksičnom efektu 5FU ili u eventualnoj posledici različite veličine uzorka, prosečnom vremenu između dva snimanja (Deprez 142 dana, Mening 201 dan, naša studija 189 dan) a moguće i različitim DTI metodama. Za razliku od Meninga i saradnika, koji TBSS metodom nisu dobili statistički značajne razlike u MD parametru, u našoj studiji su nađene značajne razlike u donjem fronto-okcipitalno fascikulusu što je verifikovano Bonferroni korekcijom, dok se bez korekcije uočavaju i značajne razlike u prednjoj i gornjoj koroni radijati, cingulumu i fornixu. Još jedna bitna razlika između rezultata našeg istraživanja i ove studije, odnosni se i na korelacije sa proteklom vremenom. Dok u studiji Meninga i saradnika nisu nađene korelacije između vremena proteklog od završetka hemioterapije u FA i MD parametrima, u našoj studiji su dobijene signifikantne negativne korelacije između vremena proteklog od završetka hemioterapije i parametara mikrostrukturnog oštećenja uz još naglašenije rezultate kada se gledao interval između dve tačke snimanja (Tint). Što se tiče FA parametra, najizraženije korelacije dokazane su u koroni radijati obostrano, donjem fronto-okcipitalnom fascikulusu i posteriornom kraku kapsule interne sa desne strane, kao i gornjem fronto-okcipitalnom fascikulusu sa leve strane. Što se MD vrednosti tiče, nisu nađene značajne

korelacije sa vremenom proteklom od završetka hemioterapije ali su nađene korelacije sa vremenom proteklom od prvog snimanja u prednjem kraku kapsule interne sa leve strane i kortikospinalnom traktu sa desne strane. U RD vrednosti značajne korelacije sa vremenom proteklom od završetka hemioterapije nađene su u prednjoj koroni radijati sa desne strane, fornixu/stria terminalis sa desne strane kao i gornjem fronto-okcipitalnom fascikulusu dok su značajne korelacije sa vremenom proteklom između dva snimanja nađene u prednjoj koroni radijati sa desne strane, prednjem kraku kapsule interne sa leve strane, srednjoj i gornjoj koroni radijati obostrano kao i posteriornoj koroni radijati sa leve strane. Značajne korelacije parametra aksijalne difuzivnosti (AD) i vremena proteklog između dva snimanja kao i vremena proteklog od završene hemioterapije detektovane su u prednjem kraku kapsule interne sa leve strane kao i u cingulumu sa leve strane. Obzirom na izraženije korelacije u našoj studiji dobijene sa intervalnom između dva snimanja u poređenju sa vremenom proteklom od završetka hemioterapije do drugog snimanja, naročito u slučaju frakcione anizotropije, postavlja se pitanje da li bi i u studiji Meninga i saradnika ipak postojale korelacije mikrostrukturnog oštećenja bele moždane mase sa vremenom proteklom između dva snimanja iako nisu dobijene kada se uzimao vremenski interval od završetka hemioterapije do drugog snimanja što podrazumeva nešto kraći period. Dobijeni rezultati naših korelacija indirektno ukazuju na reverzibilnost procesa mikrostrukturnog oštećenja ali se ne može sa jasnoćom utvrditi kada tačno taj proces počinje, te je moguće da prilikom odabira završetka hemioterapije i druge tačke snimanja kao ispitivanog vremenskog intervala taj period nije dovoljno dugačak da bi se date promene uočile dok period između dva snimanja obuhvata duži interval, uključujući i period primene hemioterapije te omogućava značajnije ispoljavanje korelacije sa vremenom.

U literaturi postoji svega nekoliko studija vezano za difuzioni tenzorski imidžing koje su se bavili dugoročnim efektima hemioterapije na mikrostrukturu mozga kod ispitanica koje su

imale karcinom dojke. U jednoj takvoj studiji de Ruiten i saradnici su u grupi od 17 ispitanica uočili signifikantno povećanje MD i AD parametara mereći prosečne vrednosti na nivou celog kostura bele moždane mase u komparaciji sa kontrolnom grupom koju je činilo 15 ispitanica, 10 godina nakon primene visoko dozne hemioterapije (74). Koristeći vokselski bazirano permutaciono testiranje skeletonizovanih podataka iz TBSS uočene su signifikantno niže fokalne vrednosti FA (prosečno za oko 8.6%) u levoj prednjoj koroni radijati, levoj kapsuli eksterni, levom sagitalnom stratumu (uključujući donji longitudinalni fascikulus i donji frontookcipitalni fascikulus) kao i bilateralno u posteriornoj talamičkoj radijaciji (uključujući optičku radijaciju). Što se tiče MD parametra uočeno je sigfikantno povećanje (prosečno za oko 7.3%) u grupi kod kojih je primenjena hemioterapija i to bilateralno u retrolentikularnom delu kapsule interne, bilateralno u posteriornoj talamičkoj radijaciji (uključujući i optičku radijaciju), bilateralno u sagitalnom stratumu (uključujući inferiorni longitudinalni fascikulus i inferiorni fronto-okcipitalni fascikulus), posteriornom kraku kapsule interne sa desne strane, bilateralnoj prednjoj koroni radijati, bilateralnoj gornjoj koroni radijati, bilateralnom gornjem longitudinalnom fascikulusu i kolenu korpus kalozuma. Porast u RD parametru (prosečno oko 11.8%) u grupi ispitanica kod kojih je primenjivana hemioterapija u komparaciji sa kontrolnom grupom bio je evidentan u levoj prednjoj koroni radijati, levoj kapsuli eksterni, levom sagitalnom stratumu (uključujući donji longitudinalni fascikulus i donji frontookcipitalni fascikulus), levom retrolentikularnom delu kapsule interne, levoj posteriornoj i gornjoj koroni radijati i kao i obostrano i posteriornoj talamičkoj radijaciji (uključujući optičku radijaciju). Rezultati fokalnih alteracija se delimično preklapaju s nalazima studije Deprez i saradnika zonalno u sagitalnom stratumu, korpus kalozumu, gornjem longitudinalnom fascikulusu i gornjoj koroni radijati, kao i u manjoj meri sa našom studijom, što se odnosi na promene u gornjoj koroni radijati i donjem fronto-okcipitalnom fascikulusu. Od velikog značaja je napomenuti da se pomenuta studija odnosila na ispitanice kojima je primenjivan specifični

režim visoko-dozne hemioterapije koji se više ne primenjuje u tretmanu karcinoma dojke, tako da bazirano na ovoj studiji se ne može sa sigurnošću tvrditi da li su efekti koji su uočljivi i 10 godina nakon primene terapije rezultat ovog specifičnog visoko-doznog režima ili generalno hemioterapijskih agenasa.

Grupa ispitanica iz prethodno navedene studije, kod kojih je primenjivana visoko dozna hemioterapija naknadno je u drugoj studiji komparirana sa grupom ispitanica kod kojih je primenjivana standardna doza hemioterapije u vidu antraciklinskog režima (n=24), pri čemu je u studiju bila uključena i grupa ispitanica kod kojih je primenjivana samo lokalna radioterapija (n=15), kao i grupa od 27 zdravih kontrola (203). Nađene su signifikantno veće prosečne vrednosti u MD parametru duž celog skeleta bele moždane mase u grupi kod kojih je primenjivana visoko dozna hemioterapija u komparaciji sa grupom gde je primenjivan konvencionalni režim. Nisu nađene signifikantne razlike u vrednostima FA. Takođe, TBSS metodom, otkrivene su značajne razlike u telu i kolenu korpus kalozuma, prednjoj i gornjoj koroni radijati, kapsuli eksterni i interni kao i gornjem frontookcipitalnom i gornjem longitudinalnom fascikulusu u grupi gde je primenjena visoko-dozna hemioterapija. Pored navedenog, u komparaciji visoko dozne grupe sa grupom gde je primenjivana samo lokalna radijaciona terapija nađene su značajne razlike u telu i kolenu korpus kalozuma, cingulumu, zadnjoj i gornjoj koroni radijati, kapsuli eksterni i interni i gornjem fronto-okcipitalnom fascikulusu. Interesantno, uočene su i signifikantno povišene vrednosti MD u gornjem longitudinalnom fascikulusu u grupi kod kojih je primenjivana samo lokalna radioterapija u komparaciji sa zdravom kontrolnom grupom. Rezultati ove studije ukazuju na snižen integritet bele moždane mase kod visoko dozne hemioterapije dok nisu pronađene značajne alteracije integriteta u grupi kod koje je primenjivana konvencionalna doza hemioterapije. Obzirom na dug vremenski interval koji je protekao od završetka hemioterapije do drugog snimanja kod obe grupe, moguće je da statistički značajne razlike nisu nađene kod grupe sa

konvencionalnom dozom kao posledica potencijalnog reverzibilnog efekta, koji je između ostalog jedna od naših hipoteza, dok su u slučaju visoko dozne hemioterapije, mikrostrukturalna oštećenja ipak ireverzibilna. Osim navedenog, značajne razlike u MD koje su nađene u gornjem longitudinalnom fascikulusu kod ispitanica koje su imale karcinom dojke i primile samo lokalnu radioterapiju u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom, mogu potencijalno biti rezultat drugih predloženih uzroka mikrostrukturalnog oštećenja kod ove grupacije, kao što je na primer direktan neurotoksičan efekat karcinoma.

Ista grupa autora sprovela je i veću studiju koja se ovoga puta odnosila na ispitanice kod kojih je do 20 godina ranije primenjena konvencionalna doza hemioterapije za razliku od studije koja se odnosila na visoko-dozni režim (204). Ova studija obuhvatala je 187 ispitanica koje su imale karcinom dojke i kod kojih je primenjena konvencionalna doza hemioterapije u komparaciji sa kontrolnom grupom od 374 ispitanice bez istorije karcinoma. Nisu nađene statistički značajne razlike u FA, MD, RD, AD ni u celoj normalnoj beloju moždanoj masi (normal appearing white matter – NAWM) kao ni u TBSS skeletonizaciji ali je nađena negativna korelacija unutar C+ grupe između vremena proteklog od terapije i strukturalnog integriteta bele moždane mase, odnosno više vrednosti MD i snižene vrednosti FA u korelaciji sa proteklom vremenom od terapije. Međutim, obzirom na izrazito dug period od završetka hemioterapije i uzimajući u obzir i druge faktore koji mogu uzrokovati mikrostrukturalna oštećenja za ovako dug period, između ostalog i efekte fiziološkog starenja mozga, na osnovu ovih podataka ne može se sa sigurnošću tvrditi o postojanju dugorogčnih oštećenja kao posledice konvencionalnog hemioterapijskog režima.

Jedina do sada longitudinalna studija sa tri vremenske tačke preseka (t1,t2,t3), objavljena je od strane grupe belgijskih autora 2017 godine, iste grupe koja je objavila i rezultate prve sprovedene longitudinalne studije 2012 godine (195, 205). U ovoj studiji, na istoj grupaciji ispitanica na kojima je sprovedeno inicijalno istraživanje, pre i nakon završetka hemioterapije

(3-5 meseci nakon završetka terapije), sprovedeno je i treće MR snimanje, 3-4 godine kasnije. Od inicijalnog uzorka koji se sastojao od 34 ispitanice koje su primile hemioterapiju (C+), 16 ispitanica koje nisu primile hemioterapiju i 19 zdravih kontrola (HC), treće snimanje je sprovedeno kod 25 ispitanica iz C+ grupe, 14 ispitanica iz C- grupe i 15 ispitanica iz kontrolne grupe. Ekstrahovane su ROI vrednosti srednje FA u sve tri tačke preseka (t1,t2,t3) iz 4 regije gde su prethodno uočene statistički značajne razlike: regija koja obuhvata koronu radijatu i korpus kalozum, frontalna bela masa (gornji longitudinalni fascikulus), parijetalna bela masa (gornji longitudinalni fascikulus), okcipitalna bela masa (forceps major). Post-hoc testovi sa Bonferroni korekcijom upotrebljeni su za komparaciju između vremenskih tačaka. Uočene su signifikantne razlike između vrednosti FA u tačkama merenja u sve 4 regije od interesa C+ grupe i to u vidu signifikatnog smanjenja FA između t1 i t2 i signifikatnog povećanja između t2 i t3. Nisu nađene statistički značajne razlike u vrednostima FA zdravih kontrola. Takođe, u komparaciji C+ i C- grupe, kao i zdravih kontrola, nisu nađene statistički značajne razlike u parametru FA. Pored navedenog u regiji od interesa 1 i 2 uočena je korelacija sa proteklom vremenom od t2-t3, odnosno od završetka hemioterapije ali bez korekcije na multiple ROI (regije od interesa). Rezultati ovog istraživanja ukazuju na reverzibilnost procesa mikrostrukturnog oštećenja bele moždane mase što se podudara sa našom drugom hipotezom iako u slučaju naše studije nije rađeno treće snimanje usled akteulne situacije sa Covid-19 pandemijom i vremenskih limitacija, već su istraživane korelacije sa vremenom proteklom od bazalnog snimanja kao i završetka hemioterapije. U našoj studiji nađene su značajne korelacije sa navedenim vremenskim intervalnom u praktično svim parametrima mikrostrukturnog oštećenja ali dominantno frakcione anizotropije što delimično korelira sa rezultatima korelacija Billeta i saradnika. Planiramo u našoj studiji kroz određen vremenski period da načinimo i treće snimanje čiji će rezultati onda biti komparirani na sličan način uz ponovljene vremenske korelacije. U tom slučaju imali bi više parametara na raspolaganju (U Billetvoj

studiji je meren samo FA parametar) i moglo bi se dalje razmatrati o tipu mikrostrukturnog oštećenja.

Tačan podležući patološki suptrat hemioterapijskih indukovano mikrostrukturnog oštećenja bele moždane mase nije u potpunosti razjašnjen. Na osnovu prethodnih predkliničkih i kliničkih ispitivanja jedna od dominantnih hipoteza je da se radi o procesu demijelinacije ili dismijelinacije (206). Obzirom da se parametar radijalne difuzivnosti smatra povezanim sa oštećenjem mijelinskog omotača, dok se aksijalna difuzivnost vezuje za aksonalno oštećenje, rezultati naše studije podržavaju hipotezu da se zaista radi o procesu demijelinacije ili dismijelinacije, obzirom na statistički značajne razlike koje smo zabeležili u RD parametru i to u koroni radijati obostrano, prednjoj i gornjoj koroni radijati obostrano, levom prednjem kraku kapsule interne, gornjem longitudinalnom fascikulusu sa leve strane, telu korpus kalozuma, kao i donjem fronto- okcipitalnom fascikulusu obostrano dok nakon primenjene Bonferroni korekcije razlike perzistiraju u donjem fronto-okcipitalnom fascikulusu i kolenu korpus kalozuma(206). Razlike u AD parametru uočene su ekstraksijom ROI podataka ali bez primenjene korekcije, u prednjoj koroni radijati i kortikospinalnom traktu sa desne strane, cingulumu kao i splenijumu korpus kalozuma, dok se nakon primenene Bonferroni korekcije razlike ne uočavaju, što potencijalno isključuje aksonalno oštećenja kao dominantni mehanizam. Od naročitog je interesovanja i zanimljivosti planirano treće snimanje naše grupe ispitanica u budućnosti (t3), gde ukoliko dođe do smanjenja vrednosti RD u korespondentnim regijama i vraćanja ka bazalnim vrednostima, bi potencijalno ukazivalo remijelinaciju. Na osnovu dosadašnjih istraživanja uključujući i naše ne može se sa sigurnošću utvrdi kada se tačno inicira reverzija procesa mikrostrukturnog oštećenja i koji vremenski period je potreban za potpuni povratak na bazalne vrednosti odnosno kompletnu reverziju. Studija Billeta i saradnika jedina je longitudinalna studija sa tri vremenske tačke snimanja i samim tim direktno ukazuje na reverzibilnost. Međutim treće snimanje (t3) je u ovoj studiji načinjeno nakon 3-4

godine od drugog snimanja, što je moguće bilo i znatno više od potrebnog vremena za potpuni oporavak. U budućim istraživanjima ove prirode, od značaja bi bilo smanjiti vremenski period između t2 i t3 i dobijene rezultate uporediti sa rezultatima Billetove studije. U našoj studiji, u vremenskom prozoru od godinu dana nakon završetka hemioterapije, dobijene su korelacije mikrostrukturnog oštećenja sa proteklom vremenom, koje ukazuju na veći stepen mikrostrukturnog oštećenja kod ispitanica kod kojih je snimanje vršeno u kraćem vremenskom intervalu od završetka hemioterapije nego kod onih kod kojih je to načinjeno kasnije, što indirektno ukazuje na revzibilnost. Uzimajući ovo u obzir bi značilo da je reverzija procesa već inicirana, te bi potencijalna t3 tačka mogla biti načinjena u kraćem vremenskom intervalu. Takođe, obzirom da su u Billetovoj studiji merene samo vrednosti FA, ukoliko se bude radilo o kraćem vremenskom intervalu između t2-t3 u našoj studiji, gde ne bude u potpunosti ispoljena reverzija promena, moći će se eventualno tumačiti o tome koji je najosetljiviji parametar na reverziju promena, obzirom da smo vršili merenja 4 parametra difuzivnosti (RD, AD, MD, FA). Ukoliko to bude radijalna difuzivnost, odnosno parametar merenja difuzivnosti perpendikularno na osu nervnog vlakna, to bi ukazivalo na proces remijelinacije kao dominantan mehanizam oporavka. Još jedna MR metoda koja nije bazirana na procesu molekularne difuzije a mogla bi biti od koristi u proceni demijelinacije kao potencijalnog uzroka mikrostrukturnih promena je MWI (myelin water imaging). Primena ove metode omogućava indirektnu ali više specifičnu procenu mijelinskog sadržaja (207,208). Billet i saradnici primenili su ovu metodu u svojoj poslednjoj studiji, komparirajući grupu ispitanica sa primenjenom hemioterapijom 3-4 godine nakon završetka hemioterapije (C+) sa grupom kod koje nije primenjena hemioterapija (C-) kao i zdravom kontrolnom gde je rezultat bio da nisu nađene statistički značajne razlike u 4 korespondentne ROI zone kao ni u slučaju sa FA. Obzirom na statistički značajne razlike između t2 i t3 u vrednostima FA, kao i izostanak značajnih razlika između C+, C- kao i kontrolne grupe, nalazi MWI u ovom slučaju samo

potvrđuju da u trenutku trećeg snimanja nema značajnih razlika u količini mijelina između ispitivanih grupa, odnosno podržavaju hipotezu reverzibilnosti. U budućim studijama, od većeg značaja bi bilo primeniti MWI tehniku u vidu longitudinalne studije, gde bi se komparirale vrednosti pre i nakon završetka hemioterapije čime bi se, u slučaju postojanja signifikantnih razlika, praktično potvrdila hipoteza demijelinacije kao dominantnog uzroka mikrostrukturnog razređenja bele moždane mase kod ove grupacije. Drugi način bio bi u vidu studije preseka ali koja bi bila vršena neposredno nakon završetka hemioterapije, gde bi se komparirala grupa ispitanica sa primenjenom hemioterapijom, sa grupom kod kojih nije primenjena hemioterapija kao i grupom zdraviih kontrola.

Neurotoksično dejstvo hemioterapijskih agenasa nije ograničeno samo na mikrostrukturna oštećenja bele mase. Rezultati dosadašnjih studija ukazuju kako na strukturalne tako i na metaboličke i funkcionalne promene koje se vezuju za kognitivnu disfunkciju kod ovih bolesnica (86,195,209-212). Strukturalne alteracije su se odnosile na rezultate DTI i volumetrijskih studija, dok su metaboličke promene uočene magnetno rezonantnom spektroskopijom. Pored već pomenutih promena strukture bele moždane mase, primenom volumetrijskih i morfometrijskih metoda uočene su i signifikantne alteracije sive moždane mase u smislu smanjenog volumena određenih regija nakon hemioterapijskog režima pri čemu su neke od studija takođe pokazale reverziju promena kao što je to bio slučaj sa belom moždanom masom u prethodno navedenim studijama (209-215). Funkcionalne studije su se ogledale u in vivo proceni moždane aktivnosti u mirovanju ili prilikom specifičnih zadataka u cilju procene potencijalno izmenjenih aktivacionih šablona nakon hemioterapijskih režima (96,209,212). Zajedno ovakve strukturalne i funkcionalne moždane alteracije povezane su sa izmenjenom kognitivnom funkcijom koja je decenijama unazad registrovana kod ove grupe bolesnica na bazi neuropsiholoških testiranja (3,74,86,89,90,95,135, 205,213). Longitudinalne studije pokazale su snižene kongnitivne performanse nakon hemioterapije u

komparaciji sa zdravima kontrolnim grupama kao i u komparaciji sa grupama sa odstranjenim karcinomom ali bez primene hemioterapije (195). Takođe, u nekoliko studija uočeno je perzistiranje kognitivnih poremećanja i više od 10-20 godina nakon završetka hemioterapije. U jednoj takovoj studiji, uočeno je slabije kognitivno funkcionisanje u domenu verbalne memorije, brzine interpretacije, izvršnog funkcionisanja i psihomotorne brzine i nakon 10-20 godina nakon dijagnoze i terapije karcinoma dojke u komparaciji sa uzorkom žena bez istorije karcinoma (203,204). Ove kognitivne funkcije su regulisane od strane kortikalnih (na pr. prefrontalni i motorni kortkes) i subkortikalnih (na pr. limbički sistem, bazalne ganglije) struktura sive mase između kojih se informacije prenose preko traktova bele moždane mase (216,217). Limitacije ovakve studije su nepostojanje grupe sa karcinomom dojke kojih je primenjena samo lokalna terapija tako da se praktično ne mogu razdvojiti efekti hemioterapijskog režima od odloženih potencijalnih efekata samog karcinoma. Još jedna studija iste grupe autora koja se bavila komparacijom odloženih efekata visoko dozne i konvencionalne hemioterapije kod bolesnica sa karcinomom dojke (više od 10 godina nakon završetka terapije) sa grupom zdravih kontrola kao i onih kod kojih je primenjivana samo radioterapija, pokazala je lošije kognitivne funkcije kod grupe ispitanica kod kojih primenjivana visoko-dozna hemioterapija u komparaciji sa konvencionalnom dozom, koja je imala slične rezultate sa grupom kod kojih je primenjivana samo radijaciona terapija (203). Postojanje kognitivnih poremećaja i više decenija nakon završetka hemioterapijskog režima nije u korelaciji sa reverzibilnošću mikrostrukturnih promena bele mase koju diskutujemo ali se može se potencijalno objasniti na nekoliko načina. Prvo, jedna od ovih studija, koristila je režim visoko dozne hemioterapije, pri čemu je naknadno utvrđeno da su kognitivni poremećaji značano manje izraženi kod primene konvencionalno-dozne hemioterapije, te je moguće, da su posledice ovakovog, visoko-doznog hemioterapijskog režima ireverzibilne, dok kod konvencionalnog režima ipak postoji određen stepen reverzibilnosti. Drugo, obzirom da su ove

studije rađene kao studije preseka, ne može sa sigurnošću uvrditi da su direktan rezultat hemioterapije, već mogu biti uzrokovane i procesom starenja, pretrpelim emotivnim stresom kao i toksičnim efektima samom karcinoma.

Billet i saradnici su u svojoj studiji, gde su uočene signifikantne razlike u FA između t1 i t2 tačaka snimanja, kao i između t2 i t3 u smislu reverzije mikrostrukturnog oštećenja prema FA parametru, pronašli i signifikantno poboljšane rezultate u t3 na kognitivnim testovima što podržava hipotezu podležuce reverzibilnosti mikrostrukturnog oštećenja. Promene u FA međutim, nisu korelirale sa subjektivnim tegobama ispitanica između t2 i t3 (205). Takođe, subjektivne tegobe nisu korelirale sa rezultatima neuropsiholoških skorova ali jesu sa skorovima anksioznosti i depresije kao i sa zamorom. Ovakvi rezultati koreliraju sa rezultatima drugih studija (218-221) koje ukazuju da su subjektivne kognitivne smetnje više asocirane sa emotivnim faktorima i umorom nego objektivnim kognitivnim rezultatima.

Postoji nekoliko kvantitativnih metoda primene difuzinog tenzorskog imidžinga koje su korišćene u dosadašnjim ispitivanjima mikrostrukturnog oštećenja bele moždane mase kao posledica hemioterapijskog režima a kod bolesnica sa karcinom dojke. Metode dobijanja DTI parametara koje su primenjivane u dosadašnjim istraživanjima su ROI (regija od interesa) baziran pristup, vokselski bazirana analiza (VBA-voxel based analysis) i prostorna statistika bazirana na traktovima (TBSS-tract based spatial statistics) koja je primnjena i u našoj studiji. Od dosadašnjih studija one koju su se bazirale na TBSS metodi su istraživanja holandske grupe autora koja su se bavila odležinm efektima hemioterapije (74, 203, 204), kao i studija Meninga i saradnika iz 2018 godine (196). Obzirom da se studija Meninga i saradnika jedina bavila efektima hemioterapije u prvih godinu dana nakon završetka tretmana, dok su prethodno navedene tri studije izučavale efekte na grupi ispitanica i više od 10 godina nakon završetka hemioterapijskog režima, to znači da uz našu studiju, ovo je jedina studija u poznatoj liritaturi koja je koristila TBSS metodu a bazirana je na efektima hemioterapije na mikrostrukturu bele

moždane mase kod bolesnica sa karcinomom dojke u prvoj godini nakon završetka terapijskog režima. Pored TBSS-a, upotreбили smo ENIGMA protokol u cilju ekstrakcije ROI podataka iz skeletonizovanih podataka, uz segmentaciju traktova prema JHU atlasu bele moždane mase koji prepoznaje 24 trakta. Posebna tačka interesa su rezultati ENIGMA protokola dobijeni u parametrima radijalne i srednje difuzivnosti u donjem fronto-okcipitalnom fascikulusu (IFO- Inferior fronto-occipital fasciculus) koji su se pokazali kao izrazito statički značajni (za RD $P=0.0007$, MD $P=0.0008$) a nisu se pokazali na TBSS diferencijalnim mapama. Dobijeno je rezultat različitih atlasa koji se koriste u FSL TBSS protokolu i ENIGMA protokolu i samim tim različite segmentacije regija od interesa po traktovima. Prema zvaničnim podacima ENIGMA konzorcijuma, ROI obeležen kao „IFO“ je zapravo drugačiji od istog ROI-a obeležnog prema poslednjoj verziji FSL JHU atlasa. Ovo je bilo drugačije u starijoj verziji atlasa korišćenog za pravljenje ENIGMA protokola ekstrakcije ROI podataka. Navedeni ROI, prema aktuelnom FSL JHU atlasu, zapravo odgovara uncinatnom fascikulusu, te navedeni trakt praktično odgovara statički značajnim numeričkim vrednostima koje smo dobili označene kao IFO (222).

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju saznanja iz drugih studija da je DTI metoda svakako pouzdana u detekciji mikrostrukturnih promena bele moždane mase. Takođe, dobijeni rezultati ukazuju da primena adjuvantne hemioterapije kod bolesnica sa karcinomom dojke za posledicu može izazvati značajne promene u mikrostrukтури bele moždane mase koje mogu imati važnu ulogu u patogenezi poremećaja kognitivnih funkcija koje se ne retko javljaju kod bolesnica. U našem istraživanju, jasno je pokazano da su dobijene promene struktura bele moždane mase uzrokovane primenom adjuvantne hemioterapije, potencijalno reverzibilnog karaktera, odnosno da već u prvoj godini nakon primene ove terapije dolazi smanjenja stepena oštećenja. Svakako, obzirom da je naša studija podrazumevala vremenski interval od godinu dana nakon hemioterapije, bilo bi značajno u cilju procene da li su uočena oštećenja u

potpunosti reverzibilnog karaktera, sprovesti dodatno ispitivanje koje bi podrazumevalo naknadno praćenje u dužem vremenskom periodu.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih sprovedenim istraživanjem mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Kod bolesnica sa karcinomom dojke nakon sprovedene adjuvantne hemioterapije dolazi do značajnih promena DTI parametara koji ukazuju na postojanje mikrostrukturalnih oštećenja, odnosno smanjenja integriteta puteva bele moždane mase.
2. Mikrostrukturalna oštećenja bele moždane mase koje se javljaju nakon sprovedene adjuvantne hemioterapije kod bolesnica sa karcinomom dojke su potencijalno reverzibilnog karaktera.
3. Određeni stepen reverzibilnosti mikrostrukturalnih oštećenja bele moždane mase u bolesnica sa karcinomom dojke, nastalog nakon sprovedene adjuvatne hemioterapije, ispoljava se već u prvoj godini po završetku adjuvantne hemioterapije.

4. Mikrostrukturalna oštećenja bele moždane mase nakon sprovedene adjuvantne hemioterapije bila su najizraženija u uncinatnom fascikulusu, kapsuli eksterni i korpus kalozumu.
5. U detekciji mikrostrukuralnog oštećenja bele moždane mase nastalog kao rezultat dejstva adjuvantne hemioterapije, u okviru DTI ispitivanja radijalna difuzivnost je pouzdaniji parameter u odnosu na frakcionu anizotropiju, srednju difuzivnost i aksijalnu difuzivnost.
6. Rezultati određivanja radijalne difuzivnosti ukazuju da je oštećenje mijelinskog omotača verovatno dominantni mehanizam mikrostrukuralnog oštećenja bele moždane mase nastalog kao posledica primene adjuvantne hemioterapije u bolesnica sa karcinomom dojke.
7. Mikrostrukturalna oštećenja bele moždane mase koja nastaju kao posledica primene adjuvantne hemioterapije u bolesnica sa karcinomom dojke mogu imati značajnu ulogu u patogenezi poremećaja kognitivnih funkcija koji se ne retko javljaju kod ovih bolesnica.
8. Difuzioni tenzorski imidžing (DTI) je vijabilna metoda za ispitivanje integriteta projekcionih, asocijativnih i komisuralnih puteva bele moždane mase odnosno za detekciju mikrostrukuralnih oštećenja bele mase moždanog parenhima

7. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Servick K. Breast cancer: a world of differences. *Science.* 2014;343:1452-3.
3. Deprez S, Amant F, Ygit R, Porke K, Verhoeven J, Van den SJ, Smeets A et al. Chemotherapy induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Hum Brain Mapp.* 2011;32:480-493.
4. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-1397.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lorret-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin.* 2015;65:87-108.
6. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International variation in female breast cancer and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(10):1495-1505.
7. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015;385:977-1010.
8. El Saghir NS, Adebamowo CA, Anderson BO, Carlson RW, Bird PA, Corbex M et al. Breast cancer management in low resource countries (LRCs): consensus statement from the Breast

Health Global initiative. *Breast*. 2011;20 Suppl 2:S3-11.

9. Unger-Saldana K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol*. 2014;5:4655-77.
10. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NA, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:237-48.
11. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res*. 2004;6:229-239.
12. Hon JDC, Singh B, Sahin A, Du G, Wang J, Wang VY et al. Breast cancer molecular subtypes: from TNBC to QNBC. *Am J Cancer Res*. 2016;6(9):1864-1872.
13. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1784-1792.
14. Reuter-Lorenz PA, Cimprich B. Cognitive function and breast cancer: promise and potential insights from functional brain imaging. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;137:33-43.
15. Andres AL, Gong X, Di K, Bota DA. Low-doses of cisplatin injure hippocampal synapses: A mechanism for “chemo” brain? *Experimental Neurology*. 2014;255:137-144.
16. Asasaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci*. 2008;34:51-61.
17. Majeed W, Aslam B, Javed I, Khaliq T, Muhammad F, Asghar A et al. Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *APJCP*. 2014;15:3353-3358.

18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7-30.
19. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;50:33.
20. Kruk J. Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case-control study in the region of Western Pomerania(Poland). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:5327-32.
21. Brewer HR, Jones ME, Schomaker MJ, Ashworth A, Swerdlow A. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:193-200.
22. Key T, Verkasalo P, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The lancet Oncol.* 2001;2:133-40.
23. Balmana J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:31-34.
24. Paluch-Simon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016;27:103-110.
25. Deng DX. BRCA 1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acid Res.* 2006;34:1416-1426.
26. Dine J, Deng CX. Mouse models of BRCA 1 and their application to breast cancer research. *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32:25-37.
27. Sanchez H, Paul MW, Grosbart M, van Rossum-Fikkert SE, Lebbink JHG, Kanaar R et al. Architectural plasticity of human BRCA2-RAD51 complexes in DNA break repair.

Nucleic Acid Res. 2017;45:4507-4518.

28. Martinez JS, von Nicolai C, Kim T, Ehlen A, Mazin AV, Kowalczykowski SC et al. BRCA2 regulates DMC1-mediated recombination through the BRC repeats. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113:3515-3520.
29. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, Buys SS, Catalano E, Daly MB et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. Am J Surg Pathol. 2007;31:121-128.
30. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. The Lancet. 2017;389:1134-1150.
31. Alanazi IO, Khan Z. Understanding EGFR signaling in breast cancer and breast cancer stem cells: Overexpression and therapeutic implications. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2016;17:445-453.
32. Zhang D, LaFotune TA, Krishnamurthy S, Esteva FJ, Cristofanilli M, Liu P. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor reverses mesenchymal to epithelial phenotype and inhibits metastasis in inflammatory breast cancer. Clin Cancer Res. 2009;15:6639-6648.
33. Kato S, Sato S, Watanabe T, Takemasa S, Masuhiro Y, Ohtake F. Function of nuclear sex hormone receptors in gene regulation. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:4-9.
34. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. Women's Health Medicine. 2006;3:8-14.
35. Radvin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States . N Eng J Med. 2007;356:1670-1674.

36. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Cale EE, Heath CW et al. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87:1234-1245.
37. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *International journal of epidemiology*. 2016;45:916-928.
38. Makarem N, Chandram U, Bandera EV, Parekh N. Dietary fat in breast cancer survival. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:319-348.
39. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2017;141:916-924.
40. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *International journal of epidemiology*. 2017;46:881-893.
41. McKenzie F, Ellison-Losschman L, Jeffreys M, Firestone R, Pearce N, Romieu I. Cigarette smoking and risk of breast cancer in New Zealand multi-ethnic case control study. *PLoS one*. 2013;8:e63132.
42. Kispert S, Mc Howat J. Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2017;9:127-132.
43. Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four or more? *J Natl Cancer Inst*. 2014;106: pii: dju165.
44. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300.

45. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817-2826.
46. Perou CM, Sorile T, Eisen MB, Jeffrey SS, Rees CA, Pollak JR et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406:747-752.
47. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295(21):2492-2502.
48. Lin CS, Van't Veer LJ. Clinical relevance of the triple negative breast cancer concept: genetic basis and clinical utility of the concept. *Eur J Cancer.* 2009;45:11-26.
49. Badve SS, Baehner FL, Gray RP, Childs BH, Maddala T, Liu ML et al. Estrogen- and progesterone- receptor status in ECOG 2197: comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2473-2481.
50. Wang L. Early diagnosis of breast cancer. *Sensors.* 2017;17:1572-1592.
51. Hellquist BN, Czene K, Hjalml A, Nystrom L, Jonsson H. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40-49 years with a high or low risk of breast cancer: Socioeconomic status, parity and age at birth of first child. *Cancer.* 2012;118:1170-1171.
52. Onega T, Goldman LE, Walker RL, Miglioretti DL, Bruist DS, Taplin S et al. Facility Mammography Volume in Relation to Breast Cancer Screening Outcomes. *Journal of Medical Screening.* 2016;23(1):31-37.

53. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: An update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:727-737.
54. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S et al. Diagnostic performance of digital versus film mamography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005;353:1773-1783.
55. Lewis TC, Pizzitola VJ, Giurescu ME, Eversman WG, Lorans R, Robinson KA et al. Contrast enhanced digital mamography: A single-institution experience of the first 208 cases. *Breast J.* 2017;23:67-76.
56. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: State of the art. *Radiology.* 2013;268:642-659.
57. Scheble EJ, Graham LJ, Shupe MP, Flynt FL, Banks KP, Kirkpatrick AD et al. Future directions for the early detection of recurrent breast cancer. *J Cancer.* 2014;5:291-300.
58. Chen T, Artis F, Dubuc D, Fournie JJ, Poupot M, Grenier K. Microwave biosensor dedicated to the dielectric spectroscopy of a single alive biological cell in its culture medium. In Proceedings of the 2013 IEEE MTT-S International Microwave symposium Digest (IMS), Seattle, WA, USA, 2-7 June 2013.
59. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. National Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3. 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

60. Kraig DN, Anderson SJ, Julian TB. Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-933.
61. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese R, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow up of randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J Med.* 2002;347(16):1233-1241.
62. Darby S, McGale P, Correa C. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716.
63. Hammond MR, Hayes DF, Dowsett M, Allred C, Hagerty KL, Badve SL et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-2795.
64. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16):1659-1672.
65. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowset M, Mc Shane L, Allison KH et al; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J*

Clin Oncol. 2013;31 (31):3997-4013.

66. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. *Lancet*. 2017;389(10087):2430-2442.
67. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(20):1938-1948.
68. Joshi H, Press MF. Molecular oncology of breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, eds. *The Breast*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:22.
69. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784.
70. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, Mc Gale P et al. EBCTCG. 20-Year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-1846.
71. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer C, Jacobs SA et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132 and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2647-2655.
72. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson Ne et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-1684.
73. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283.

74. de Ruyter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltmen DJ, Caan M, Douaud G et al. Late effects of high dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:2971-2983.
75. Valastyan S, and Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell.* 2011; 147: 275-292.
76. Caughran J, Braun TM, Breslin TM, Smith DR, Kreinbrink JL, Parish GK et al. The effect of the 2009 USPSTF breast cancer screening recommendations on breast cancer in Michigan: a longitudinal study. *Breast J.* 2018;24(5):730-737.
77. McCready T, Littlewood D, Jenkinson J. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. *J Clin Nurs.* 2005;14:570–8.
78. Gursoy A, Hindistan S, Nurall N. A comparison of three educational interventions on breast self examination knowledge and health belief. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10:765–72.
79. Taha H, Halabi Y, Berggren V. Educational intervention to improve breast health knowledge among women in Jordan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11:1167–73.
80. Sauter ER. Breast Cancer Prevention: Current approaches and Future directions. *Eur J Breast Health.* 2018;14:64-71.
81. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, Davidson NE et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2013;31:2942-2962.
82. Metcalfe KA. Oophorectomy for breast cancer prevention in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Womens Health (Lond)* 2009; 5: 63-68.

83. Mounier NM, Abdel-Maged AES, Wahdan S, Gad AM, Azab SS. Chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI): An overview of etiology and pathogenesis. *Life Sciences*. 2020;258(3):118071.
84. Vardy J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007;63 (3) :183–202.
85. Bernstein LJ, McCreath GA, Komeylian Z, Rich JB. Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and cognitive domains assessed: a multilevel meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;83:417–428.
86. Tong, Lu H, Zong J, Q Lv, Chu X. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on MRS and DTI analysis. *Breast Cancer.* 2020;27(5):893-902.
87. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(5):761–767.
88. Ferguson R, Ahles T. Chemotherapy associated cognitive impairment in patients with cancer and cancer survivors. *Curr Neurol Neurosci.* 2003;3: 215–222.
89. Levine PM, Silverfarb PM, Lipowski SJ. Mental disorders in cancer patients: A study of 100 psychiatric referrals. *Cancer.* 1978;42:1385-1391.
90. Greer S, Silverfarb PM. Psychological concomitants of cancer: current state of research. *Psychol med.* 1982;12:563-573.
91. Oxman TE, Siverfarb PM. Serial cognitive testing in cancer patients receiving chemotherapy. *Am J Psychiatry.* 1980;137:1263-1265.
92. Amidi A, Wu LM. Structural brain alterations following adult non-CNS cancers: a

- systematic review of the neuroimaging literature. 2019;58:522-536.
93. Lange M, Giffard B, Noal S, Rigal O, Kurtz JE, Heutte N et al. Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50:2181–2189.
94. Barton D, Loprinzi C. Novel approaches to preventing chemotherapy-induced cognitive dysfunction in breast cancer: the art of the possible. *Clin Breast Cancer*. 2002;3 (Suppl. 3) S121–S127.
95. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7 (3):192–201.
96. Seigers R, Fardell R. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35 (3):729–741.
97. Madhyastha S, Somayaji SN, Rao MS, Nalini K, Bairy KN. Hippocampal brain amines in methotrexate-induced learning and memory deficit. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80 (11):1076–1084.
98. Lyons L, ElBeltagy M, Umka J, Marwick R, Startin C, Bennet G et al. Fluoxetine reverses the memory impairment and reduction in proliferation and survival of hippocampal cells caused by methotrexate chemotherapy. *Psychopharmacology*. 201;215 (1):105–115.
99. Raffa RB. A proposed mechanism for chemotherapy-related cognitive impairment ('chemo-fog'). *J Clin Pharm Ther*. 2011;36 (3):257–259.
100. Christie LA, Archarya MM, Parihar VK, Nguyen A, Martirosian V, Limoli CL. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(7):1954–1965.
101. Briones TL, Woods J. Dysregulation in myelination mediated by persistent neuroinflammation: possible mechanisms in chemotherapy-related cognitive impairment.

Brain Behav Immun. 2014;35:23–32.

102. Briones TL, Woods J, Wadowska M. Retracted: involvement of insulin-like growth factor-1 in chemotherapy-related cognitive impairment. *Behav Brain Res.* 2015; 279 :112–122.
103. Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist.* 2008;13(12):1285–1295.
104. Castellon SA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26:955-969.
105. Troy L, McFarland K, Power S, Kelly B, Walpole E, Wyld D et al. Cisplatin-based therapy: a neurological and neuropsychological review. *Psychooncology.* 2000;9(1):29–39.
106. Mustafa S, Walker A, Bennet G, Wigmore PM. 5-Fluorouracil chemotherapy affects spatial working memory and newborn neurons in the adult rat hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2008;28(2):323–330.
107. Nokia MS, Anderson ML, Shors TJ. Chemotherapy disrupts learning, neurogenesis and theta activity in the adult brain, *Eur J Neurosci.* 2012;36(11):3521–3530.
108. Winocur G, Wojtowicz JM, Huang J, Tannock IF . Physical exercise prevents suppression of hippocampal neurogenesis and reduces cognitive impairment in chemotherapy-treated rats. *Psychopharmacology.* 2014;231 (11):2311–2320.
109. Winocur G, Wojtowicz JM, Merkley CM, Tannock IF. Environmental enrichment protects against cognitive impairment following chemotherapy in an animal model. *Behav Neurosci.* 2016;130(4):428–436.
110. Winocur G, Becker S, Luu P, Rosenzweig S, Wojtowicz JM. Adult hippocampal neurogenesis and memory interference. *Behav Brain Res.* 2012;227(2):464–469.

111. Winocur G, Berman H, Nguyen M, Binns MA, Henkelman M, van Eede M et al . Neurobiological mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment in a transgenic model of breast cancer. *Neuroscience*. 2018; 369:51–65.
112. Madsen TM, Kristjansen PEG, Bolwig TG, Wortwein G. Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat. *Neuroscience*. 2003;119(3):635–642.
113. Raber J, Rola J, LeFevour A, Morhardt D, Curley J, Mizumatsu S et al. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res*. 2004;162(1):39–47.
114. Snyder JS, Hong NS, McDonald RJ, Wojtowicz JM . A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience*. 2005;130 (4):843–852.
115. Shors TJ, Townsend DA, Zhao M, Kozorovitskiy Y, Gould E. Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning, *Hippocampus*. 2002;12(5):578–584.
116. Winocur G, Wojtowicz JM, Sekeres M, Snyder JS, Wang S. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus*. 2006;16(3):296–304.
117. Wojtowicz JM, Askew ML, Winocur G. The effects of running and of inhibiting adult neurogenesis on learning and memory in rats. *Eur J Neurosci*. 2008;27(6):1494–1502.
118. Han R, Yang Ym, Dietrich J, Luebke A, Proschel MM, Noble M. Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *J Biol*. 2008;7(4):12.

119. Seigers R, Schagen SB, Tellingens OV, Dietrich J. Chemotherapy-related cognitive dysfunction: current animal studies and future directions. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;7(4):453–459.
120. Abraham J, Haut MW, Moran MT, Filburn S, Lemiux S, Kuwabara H. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: effects on cerebral white matter seen in diffusion tensor imaging. *Clin Breast Cancer*. 2008;8:88-91.
121. Monje M, Dietrich J. Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult neurogenesis. *Behav Brain Res*. 2012;227(2):376–379.
122. Brown MS, Simon JH, Stemmer SM, Stears JC, Scherzinger A, Cagnoni PJ et al. MR and proton spectroscopy of white matter disease induced by high-dose chemotherapy with bone marrow transplant in advanced breast carcinoma. *Am J Neuroradiol*. 1995;16 (10):2013–2020.
123. Choi SM, Lee HL, Yang YS, Byeong CK, Kim MK, Cho KH. 5-Fluorouracil-induced leukoencephalopathy in patients with breast cancer. *J Korean Med Sci*. 2001;16 (3):328–334.
124. Blasiak J, Arabski M, Krupa R, Wozniak K, Rykala J, Kolacinska A et al. Basal, oxidative and alkylative DNA damage, DNA repair efficacy and mutagen sensitivity in breast cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2004;554 (1):139–148.
125. Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid β -peptide. *Trends Mol Med*. 2001;7 (12):548–554.

126. Wardell TM, Ferguson E, Chinnery PF, Borthwick GM, Taylor RW, Jackson G et al. Changes in the human mitochondrial genome after treatment of malignant disease. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2003;525(1):19–27.
127. Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*. 2002;10(6):319–327.
128. Cleeland CS, Bennet GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*. 2003;97(11):2919–2925.
129. Cheung YT, Shwe NgM, Ho HK, Foo KM, Cham MT, Lee JA. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1446–1451.
130. Patel SK, Wong AL, Wong FL, Breen EC, Hurria A, Smith M. Inflammatory biomarkers, comorbidity, and neurocognition in women with newly diagnosed breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015;07(8).
131. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860-867.
132. de Vos FYFL, Willemsse PHB, Vries EGE, Gietama JA. Endothelial cell effects of cytotoxics: balance between desired and unwanted effects. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(6):4.
133. Siswanto S, Arozal W, Juniantito V, Grace A, Agustini FD, Nafrialdi N. The effect of mangiferin against brain damage caused by oxidative stress and inflammation induced by doxorubicin. *HAYATI Journal of Biosciences*. 2016;23(2):51–55.
134. Seigers R, Timmermans J, van der Horn HJ, Vries EFJ, Dierckx RA, Visser L et al.

Methotrexate reduces hippocampal blood vessel density and activates microglia in rats but does not elevate central cytokine release. *Behav Brain Res.* 2010; 207(2):265–272.

135. Bender CM, Paraska KK, Sereika SM, Ryan CM, Berga SL. Cognitive function and reproductive hormones in adjuvant therapy for breast cancer: a critical review. *J Pain Symptom Manag.* 2001;21(5):407–424.
136. Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer.* 2007;109 (9):1905–1913.
137. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Buzdar AU, Cruickshank S, Meyers CA. ‘Chemobrain’ in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer.* 2004;101(3):466–475.
138. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer.* 2004;100(11):2292–2299.
139. Heras P, Argyriou AA, Papapetropoulos S, Karagiannis S, Argyriou K, Mitsibounas D. The impact of weekly dosing of epoetin alfa on the haematological parameters and on the quality of life of anaemic cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005;14 (2):108–112.
140. Edelstein K, Bernstein L. Cognitive dysfunction after chemotherapy for breast cancer. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20:351-356.
141. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker’s guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci.* 2013;7:31.
142. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: From scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics.* 2006;26:s205-s223.

143. Tournier JD, Mori S, Lemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med.* 2011;65(6):1532-1556.
144. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66:259–267.
145. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994;103: 247–254.
146. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG . Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology.* 1990;177:401–405.
147. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med.* 1990;14:330–346.
148. Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15: 923–929.
149. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system– a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15:435–455.
150. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology.* 1996;201:637–648.
151. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage.* 200;17:1429–1436.
152. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from

- the NMR spin echo. *J Magn Reson.* 1994;103:247–254.
153. Moseley M, Bammer R, Illes J. Diffusion-tensor imaging of cognitive performance. *Brain Cogn.* 2002;50:396–413.
154. Sundgren PC, Dong Q, Gomez Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology.* 2004;46:339–350.
155. Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol.* 2008;7:715–727.
156. Imfeld A, Oechslin MS, Meyer M, Loenneker T, Jancke L. White matter plasticity in the corticospinal tract of musicians: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage.* 2009;46:600–607.
157. Madden DJ, Bennett IJ, Song AW. Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. *Neuropsychol Rev.* 2009;19:415–435.
158. Fung SH, Roccatagliata L, Gonzalez RG, Schaefer PW. MR diffusion imaging in ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am.* 2011;21:345–377.
159. Voineskos AN, Rajji TK, Lobaugh NJ, Miranda D, Shenton ME, Kennedy JL et al. Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: a DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiol Aging.* 2012;33:21–34.
160. Einstein A. *Investigations on the theory of the Brownian movement.* New York: Dover Publications. 1956:17.
161. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007;4:316-329.

162. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*. 1990;176:439–445.
163. Chenevert T, Brunberg J, Pipe J. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. 1990;177:401–405.
164. Skare S, Andersson JL. On the effects of gating in diffusion imaging of the brain using single shot EPI. *Magn Reson Imaging*. 2001;19: 1125–1128.
165. Pierpaoli C, Marenco S, Rohde G, Jones D, Barnett A. Analyzing the contribution of cardiac pulsation to the variability of quantities derived from the diffusion tensor. In: *International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, Canada 2003*. p 70.
166. Jones DK, Pierpaoli C. Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. *Magn Reson Med*. 2005;53:1143–1149.
167. Nunes RG, Jezzard P, Clare S. Investigations on the efficiency of cardiac-gated methods for the acquisition of diffusion-weighted images. *J Magn Reson*. 2005;177:102–110.
168. Turner R, Le Bihan D. Single-shot diffusion imaging at 2.0 tesla. *J Magn Reson*. 1990;86:445–452.
169. Alexander AL, Tsuruda JS, Parker DL. Elimination of eddy current artifacts in diffusion-weighted echo-planar images: the use of bipolar gradients. *Magn Reson Med*. 1997;38:1016–1021.
170. Reese TG, Heid O, Weisskoff RM, Wedeen VJ. Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magn Reson Med*. 2003;49:177–182.

171. Andersson JL, Skare S. A model-based method for retrospective correction of geometric distortions in diffusion-weighted EPI. *Neuroimage*. 2002;16:177–199.
172. Rohde GK, Barnett AS, Basser PJ, Marengo S, Pierpaoli C. Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med*. 2004;51:103–114.
173. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:632–641.
174. Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:843–852.
175. Xing D, Papadakis NG, Huang CL, Lee VM, Carpenter TA, Hall LD. Optimised diffusion-weighting for measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) in human brain. *Magn Reson Imaging*. 1997;15:771–784.
176. Alexander AL, Lee JE, Wu YC, Field AS. Comparison of diffusion tensor imaging measurements at 3.0 T versus 1.5 T with and without parallel imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2006;16: 299 –309.
177. Jones DK, Williams SC, Gasston D, Horsfield MA, Simmons A, Howard R. Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. *Hum Brain Mapp*. 2002;15:216 –230.
178. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. 1996;111:209 –219.

179. Makris N, Worth AJ, Sorensen AG, Papadimitrou GM, Stakes JW, Caviness VS, et al. Morphometry of in vivo human white matter association pathways with diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1997;42:951–962.
180. Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med.* 1999;42:526–540.
181. Abe O, Takao H, Gono W, Sasaki H, Murakami M, Kabasawa H et al. Voxel-based analysis of the diffusion tensor. *Neuroradiology.* 2010;52:699–710.
182. Snook L, Plewes C, Beaulieu, C. Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment. *Neuroimage.* 2007;34:243–252.
183. Chanraud S, Zahr N, Sullivan EV, Pfefferbaum A. MR diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain. *Neuropsychol Rev.* 2010;20:209–225.
184. Jones DK, Cercignani M. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR Biomed.* 23, 803–820.
185. Astrakas LG, Argyropoulou MI. Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping. *Pediatr Radiol.* 2010;40:1857–1867.
186. Van Hecke W, Leemans A, De Backer, S, Jeurissen B, Parizel PM, Sijbers J. Comparing isotropic and anisotropic smoothing for voxel-based DTI analyses: a simulation study. *Hum Brain Mapp.* 2010;31:98–114.
187. Smith SM, Jenkinson M, Johanes-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006;31:1487-1505.

188. Simon T, Ding L, Bish J, McDonald-McGinn D, Zackai E, Gee J. Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: an integrative study. *NeuroImage*. 2005; 25:169 – 180.
189. Vangberg, T, Kristoffersen , Tuch D, Dale A, Skranes J, Brubakk AM, Larsson H, Haraldseth O. White matter diffusion anisotropy in adolescents born prematurely. *Proc Int Soc of Magnetic Resonance in Medicine*. 2005,;13 pp. 296.
190. Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *NeuroImage*. 2005;26:546 – 554.
191. Park HJ, Westin CF, Kubicki M, Maier S, Niznikiewicz M, Baer A et al. White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study. *NeuroImage*. 2004;23:213 – 223.
192. Minnet T, Su L, Mak E, Williams G, Firbank M, Lawson RA et al. Longitudinal Diffusion imaging changes in early Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Journal of Neurology*. 2018;265:1528-1539.
193. Lange M, Giffard B, Noal S, Rigal O, Kurtz JE, Heutte N et al. Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50:2181–2189.
194. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn Aj, Meyers CA. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*. 2003;97:2919–2925.

195. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, Verhoeven JS et al. Longitudinal assessment of chemotherapy induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol*. 2012;30:274-281.
196. Mennig S, de Ruiter MB, Veltman DJ, Boogerd W, Oldenburg HAS, Reneman L. Changes in brain white matter integrity after systemic treatment for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Brain Imaging and Behavior*. 2018;12:324-334.
197. Akitake R, Miyamoto S, Nakamura F, Horimatsu, T, Ezoe Y, Muto M et al. Early detection of 5-FU-induced acute leukoencephalopathy on diffusion-weighted MRI. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2011;41(1):121–124.
198. Han R, Yang YM, Dietrich J, Luebke A, Mayer-Pröschel M, Noble M. Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *Journal of Biology*. 2008;7(4):12.
199. Israel ZH, Lossos A, Barak V, Soffer D, Siegal T. Multifocal demyelinating leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole. *Acta Oncologica*. 2000;39(1):117–120.
200. Seigers R, Loos M, Van Tellingen O, Boogerd W, Smit AB, Schagen SB. Cognitive impact of cytotoxic agents in mice. *Psychopharmacology*. 2015; 232(1):17–37.
201. Weng Q, Tan B, Wang J, Wang J, Zhou H, Shi J, et al. 5-fluorouracil causes severe CNS demyelination by disruption of TCF7L2/HDAC1/HDAC2 complex in adolescent mice. *Toxicology*. 2014;325:144–150.

202. Winocur G, Vardy J, Binns MA, Kerr L, Tannock I. The effects of the anti-cancer drugs, methotrexate and 5-fluorouracil, on cognitive function in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2006;85(1):66–75.
203. Stouten-Kemperman MM, de Ruiter MB, Koppelmans V, Boogerd W, Reneman L, Schagen SB. Neurotoxicity in breast cancer survivors ≥ 10 years post treatment in dependent on treatment type. *Brain Imaging Behav*. 2015;9(2):275-84.
204. Koppelmans V, de Groot M, de Ruiter MB, Boogerd W, Seynaeve C, Vernooij MW et al. Global and focal white matter integrity in breast cancer survivors 20 years after adjuvant chemotherapy. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:889–899.
205. Billet T, Emsell L, Vandebulcke M, Peeters R, Christiaens D, Leemans A et al. Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors? *Brain Imaging and Behaviour*. 2018;12:64-77.
206. Winklewski PW, Sabisz A, Naumczyk P, Jodzio K, Szurowska E, Szarmach A. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes-what do we know? 2018;27.
207. MacKay A, Laule C, Vavasour I, Bjarnason T, Kolind S, Madler B. Insights into brain microstructure from the T2 distribution. *Magn Reson Imaging*. 2006;24(4):515–525.
208. Laule C, Vavasour IM, Kolind SH, Li DK, Traboulsee TL, Moore GR et al. Magnetic resonance imaging of myelin. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):460–484.
209. de Ruiter MB, Schagen SB. Functional MRI studies in non-CNS cancers. *Brain Imaging and Behavior*. 2013; 7(4):388–408.

210. Deprez S, Billiet T, Sunaert S, Leemans A. Diffusion tensor MRI of chemotherapy-induced cognitive impairment in non-CNS cancer patients: a review. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;7(4):409–435.
211. Pomykala KL, de Ruiter MB, Deprez S, McDonald BC, Silverman DH. Integrating imaging findings in evaluating the post-chemotherapy brain. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;7(4): 436–452.
212. Saykin AJ, de Ruiter MB, McDonald BC, Deprez S, Silverman DH. Neuroimaging biomarkers and cognitive function in non-CNS cancer and its treatment: current status and recommendations for future research. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;7(4):363–373.
213. McDonald BC, Conroy SK, Smith DJ, West JD, Saykin AJ. Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: a replication and extension study. *Brain Behav Immun*. 2013;30:S117–S125.
214. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:819–828.
215. Koppelmans V, de Ruiter MB, van der Lijn F, Seynaeve C, van der Lugt A et al. Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132: 1099–1106.
216. de Zubicaray GI, Rose SE, McMahon KL. The structure and connectivity of semantic memory in the healthy older adult brain. *Neuroimage*. 2011;54:1488–1494.
217. Ystad M, Hodneland E, Adolfsdottir S, Haasz J, Lundervold AJ, Eichele T, Lundervold A. Cortico-striatal connectivity and cognition in normal aging: A combined DTI and resting

- state fMRI study. *Neuroimage*. 2011;55:24–31.
218. Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2007;11(1):6–15.
219. Biglia N, Bounous VE, Malabaila A, Palmisano D, Torta DM, D'Alonzo M et al. Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012; 21(4):485–492.
220. Bower JE, Ganz PA. Symptoms: fatigue and cognitive dysfunction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;862:53–75.
221. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):123–138.
222. Enigma DTI protocols [internet]. [place unknown; publisher unknown; date unknown]. Available from: <http://enigma.ini.usc.edu/protocols/dti-protocols/>

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укорицити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Примена дифузионог тензорског имицинга у евалуацији могућих нежељених ефеката адјувантне хемиотерапије на мождани паренхим код болесница са карциномом дојке
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Центар за имицинг дијагностику Института за онкологију Војводине б) в)
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије – клиничка медицина
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p>Докторска дисертација</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Проспективна студија која обухвата 32 испитанице са две временске тачке МРИ снимања</p> <p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни</p> <p>б) квалитативни</p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови</p>

б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи

в) генотипови: навести врсту _____

г) административни подаци: навести врсту _____

д) узорци ткива: навести врсту _____

ђ) снимци, фотографије: МРИ снимци

е) текст, навести врсту _____

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека .xlsx

б) SPSS фајл, датотека .sav

с) PDF фајл, датотека .pdf

д) Текст фајл, датотека .docx

е) JPG фајл, датотека .jpg

ф) Остало, датотека DICOM

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли: велики број варијабли

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) 32 испитанице по два снимања, укупно 64 МРИ снимањања

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак измедју поновљених мера је просечно 290 дана

- б) варијабле које се више пута мере односе се на радијалну, аксијалну и средњу дифузивност као и фракциону анизотропију
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване датумом снимања

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип: проспективна студија

б) корелационо истраживање, навести тип: _____

ц) анализа текста, навести тип _____

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

SIEMENS Magnetom Aera, Ерланген Немачка , МРИ апарат јачине 1.5 Т

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Снимање свих испитаница је вршено под надзором аутора, док је накнадна обрада и анализа добијених података вршена од стране аутора уз сугестије ментора. Квалитет података је контролисан детаљном постпроцедуралном обрадом, адекватним статистичким методама и поређењем са релевантним публикацијама.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података вршена применом адекватних статистичких метода и поређењем са литературним подацима.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у **репозиторијуму Универзитета у Новом Саду**.
репозиторијум.

3.1.2. URL адреса : <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) **Да**
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? трајно

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

12.04.2018. Етички одбор Института за онкологију Војводине

19.04.2018. Етичка Комисија Медицинског факултета у Новом Саду

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

б) Подаци су анонимизирани

ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство је некомерцијално. Дозвољено је умножавање, дистрибуција и јавно саопштавање дела и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Срђан Стошић srdjanstosic86@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Срђан Стошић srdjanstosic86@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Срђан Стошић srdjanstosic86@gmail.com