

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	16
1. Radiogenomica în cancerul mamar	18
1.1. Definiții	18
1.1.1. Alterări genetice	19
1.1.1.1. Gene cu penetranță înaltă	22
1.1.1.2. Gene cu penetranță moderată	25
1.1.1.3. Gene cu penetranță joasă	27
1.1.2. Imagistica pacienților cu mutații BRCA 1 and BRCA 2	27
2. Relaxometria RM	28
2.1. Definiție și implicații medicale	28
2.1.1. Achiziția RM	29
2.1.2. Implicații medicale	29
2.1.2.1. Relaxometria în imagistica cerebrală, pelvină și cardiacă	30
2.1.2.2. Relaxometria în imagistica sânelui	30
3. Elastografia multimodală	31
3.1. Definiții	31
3.1.1. Tipuri de elastografie	31
3.1.2. Elastografia strain	32
3.1.2.1. Scorul Tsukuba	32
3.1.2.2. Strain Ratio	33
3.1.2.3. Indicele de contrast de elasticitate (Samsung)	33
3.1.2.4. Elastografia 3D Strain	33
3.1.3. Elastografia Share-wave	34
3.1.3.1. Valori de cut-off în patologia mamară	34
3.1.4. Viscoelastografia	34
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	37

1. OBIECTIVE	39
2. Studiul 1 – Ecografia mamelonară	40
2.1. Introducere	40
2.2. Scop	40
2.3. Materiale și metode	40
2.4. Rezultate	41
2.5. Concluzii	55
3. Studiul 2 - Carcinomul mamar mucinos versus carcinomul mamar medular: rezultate mamografice, ecografice și RMN	56
3.1. Introducere	56
3.2. Scop	57
3.3. Materiale și metode	57
3.4. Rezultate	57
3.5. Concluzii	67
4. Studiul 3 - Rolul ecografiei în evidențierea metastazelor axilare la pacientele cu cancer de sân și risc înalt	68
4.1. Introducere	68
4.2. Scop	69
4.3. Materiale și metode	69
4.4. Rezultate	70
4.5. Discuții	73
4.1. Concluzii	76
5. Studiul 4 – Sunt pacienții purtători de mutații diferiți de pacienții non-purtători? Caracteristicile genetice, patologice și americane ale pacientelor cu cancer de sân	77
5.1. Introducere	77
5.2. Scop	78
5.3. Materiale și metode	78
5.4. Rezultate	80
5.5. Discuții	88
5.1. Concluzii	91
6. Studiul 5 - Predicția răspunsului precoce la terapia neoadjuvantă (NAT) cu ajutorul relaxometriei RM a sânului	92

6.1. Introducere	92
6.2. Scop	93
6.3. Materiale și metode	93
6.4. Rezultate	96
6.5. Discuții	101
6.1. Concluzii	103
7. Studiul 6 - Vizualizarea unei de forfecare în ecografia în scară de gri: experiență cu un chist mamar complex	104
7.1. Introducere	104
7.2. Prezentarea cazului	104
7.3. Discuții	105
7.4. Concluzii	106
8. Concluzii generale (rezumat)	107
9. Originalitate și contribuția inovatoare a tezei	108
REFERINȚE	109

CUVINTE CHEIE: cancer de sân, radiogenomică, relaxometrie, RM, elastografie.

REZUMAT

Obiectivul general al prezentei teze de doctorat poate fi împărțit în trei mari categorii, care rezumă titlul tezei în sine.

În ceea ce privește prima parte, cea de radiogenomică (studiile 2 și 3), am ajuns la concluzia că pacienții cu mutații genetice patogene dezvoltă cancere cu caracteristici imagistice diferite în comparație cu pacienții testați negativ pentru mutații genetice. Mai mult, că acești pacienți pot prezenta cancere cu un aspect "pseudo-benign" și pot pune probleme de diagnostic pentru radiologii neexperimentați. O altă concluzie importantă este contribuția modestă pe care o are ecografia axilară la acești pacienți cu risc ridicat și cu mutații patogene pentru diagnosticul metastazelor axilare. Acest lucru are implicații importante pentru managementul pacienților la care ecografia axilară a avut în procent mai mare, rezultate fals negative. În viitor, alte tehnici de evaluare axilară pot fi indicate în acest subgrup de pacienți, cum ar fi tehnica ganglionului sentinela.

Cea de-a doua parte a titlului, relaxometria RMN (studiul 4) s-a dovedit a fi utilă în predicția răspunsului precoce la terapia neoadjuvantă la pacientele cu cancer mamar nemetastatic. Am obținut rezultate comparabile cu IRM de sân cu substanță de contrast, cu o AUC de 0,826 [IC 95%: 0,66-0,90, p -valoare < 0,001] și o sensibilitate de 88% și o specificitate de 69,2%, dar cu o tehnica ce nu folosește substanța de contrast.

Cea de-a treia parte a titlului tezei, elastografia multimodală, a fost încorporată și analizată în studiul 1, studiul 2 și studiul 3. În plus, am inclus diferite tehnici de elastografie (cum ar fi strain sau shear-wave) de la diferiți furnizori și în diferite patologii mamare (cancere mamare rare sau cancere determinate genetic). În general, am concluzionat că elastografia ar putea fi utilă în reprezentarea, caracterizarea și diagnosticarea

maselor mamare. Mai mult, am constatat că aspectul "albastru-verde-roșu BGR", care a fost asociat în mod obișnuit cu chisturile, să fie întâlnit și în cancerul mamar medular (subtip extrem de agresiv asociat cu mutația BRCA1). Am sugerat termenul "pseudo-BGR" pentru a fi utilizat pentru aceste cazuri particulare.

În general, originalitatea tezei a fost asigurată în primul rând prin includerea și analiza unor tehnici noi la nivel național (cum ar fi radiogenomica), dar și la nivel internațional (cum ar fi relaxometria RM). Pentru prima dată, am analizat asocierea dintre caracteristicile imagistice și modificările genetice, altele decât binecunoscutele BRCA1 și BRCA2, și am inclus în studii pacienți testați cu panouri de cancer ereditar care totalizează 133 de gene. Am observat că pacientele testate pozitiv pentru mutații genetice non-BRCA (RAD sau PALB) pot prezenta cancere cu aspecte "pseudo-benigne".

Împreună cu Facultatea Tehnică (Departamentul de Fizică RM), am dezvoltat o secvență de relaxometrie RM și un software capabil să integreze imaginile RM, astfel încât să obținem o hartă de relaxometrie RM. Datele extrase din această hartă s-au dovedit a fi utile în predicția timpurie a răspunsului la terapia NAT. În plus, puține studii evaluează răspunsul precoce (după doar două cicluri de chimioterapie) la terapie, majoritatea acestora concentrându-se pe răspunsul la sfârșitul terapiei neoadjuvante.

În ceea ce privește elastografia, o tehnică cunoscută și utilizată la nivel internațional, am prezentat pentru prima dată aspecte specifice tumorilor mamare rare sau subgrupurilor de paciente cu risc ridicat. În plus, am prezentat, pentru prima dată, vizualizarea undelor share-wave în scară de gri și am propus introducerea unui nou aspect "pseudo-BGR" pentru tumorile mamare solide.

CONTENT

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	16
1. Radiogenomics of breast cancer	18
1.1. Definition	18
1.1.1. Genetic changes	19
1.1.1.1. High penetrance genes	22
1.1.1.2. Moderate penetrance genes	25
1.1.1.3. Low penetrance genes	27
1.1.2. Imaging BRCA 1 and BRCA 2 positive patients	27
2. MR Relaxometry	28
2.1. Definition and medical implications	28
2.1.1. MR Acquisition	29
2.1.2 Medical Implications	29
2.1.2.1. Relaxometry in brain, pelvis and cardiac imaging	30

2.1.2.2. Relaxometry in breast imaging	30
3. Multimodal elastography	31
3.1. Definition	31
3.1.1. Elastography types	31
3.1.2. Strain elastography	32
3.1.2.1. Tsukuba Score	32
3.1.2.2. Strain Ratio	33
3.1.2.3. Elasticity contrast index (Samsung)	33
3.1.2.4. 3D Strain elastography	33
3.1.3. Shear-wave elastography	34
3.1.3.1. Cut-off values in breast diseases	34
3.1.4. Viscoelastography	34
PERSONAL CONTRIBUTION	37
1. OBJECTIVES	39
2. Study 1 – Nipple ultrasound	40
2.1. Introduction	40
2.2. Aim	40
2.3. Materials and methods	40
2.4. Results	41
2.5. Conclusions	55
3. Study 2 - Mucinous versus medullary breast carcinoma: mammography, ultrasound, and MRI findings	56
3.1. Introduction	56
3.2. Aim	57
3.3. Materials and methods	57
3.4. Results	57
3.6. Conclusions	67
4. Study 3 - The Role of US in Depicting Axillary Metastasis in High-Risk Breast Cancer Patients	68
4.1. Introduction	68
4.2. Aim	69

4.3. Materials and methods	69
4.4. Results	70
4.5. Discussions	73
4.6. Conclusions	76
5. Study 4 - Are Mutation Carrier Patients Different from Non-Carrier Patients? Genetic, Pathology, and US Features of Patients with Breast Cancer	77
5.1. Introduction	77
5.2. Aim	78
5.3. Materials and methods	78
5.4. Results	80
5.5. Discussions	88
5.6. Conclusions	91
6. Study 5 - Predicting early response to neoadjuvant therapy (NAT) with breast MR relaxometry	92
6.1. Introduction	92
6.2. Aim	93
6.3. Materials and methods	93
6.4. Results	96
6.5. Discussions	101
6.6. Conclusions	103
7. Study 6 - Visualization of the shear wave on gray-scale ultrasound: experience with a complex breast cyst	104
7.1. Introduction	104
7.2. Case-report	104
7.3. Discussions	105
7.4. Conclusion	106
8. General conclusions (summary)	107
9. Originality and innovative contribution of the thesis	108
REFERENCES	109

KEY-WORDS: breast cancer, radiogenomics, relaxometry, MR, elastography

SUMMARY

The current PhD thesis general aim can be split into three broad categories, which sum up the title of the thesis itself.

On the radiogenomics part (studies 2 and 3) we concluded that patients with pathogenic genetic mutations develop cancers with different imaging features compared to patients tested negative for genetic mutations. Furthermore, that these patients may present with cancers with a "pseudo-benign" appearance and may pose diagnostic problems for inexperienced radiologists. Another important conclusion is the modest contribution that axillary ultrasound has in these high-risk patients with pathogenic mutations for the diagnosis of axillary metastases. This has important implications for the management of patients where axillary ultrasound has had false negative results. In the future, other axillary evaluation techniques may be indicated in this subgroup of patients, such as the sentinel node technique.

The second part of the title, the MRI Relaxometry (study 4) proved to be useful in predicting the early response to NAT in patients with non-metastatic breast cancer. We achieved comparable results with contrast-enhanced MRI of the breast, with an AUC of 0.826 [95% CI: 0.66–0.90, p -value < 0.001] and a Sensitivity of 88% and Specificity of 69.2%.

The third part of the thesis's title, the multimodal elastography, was incorporated and analyzed in study 1, study 2 and study 3. Furthermore, we included various elastography techniques (such as strain or shear-wave) on different vendors and different breast pathology (rare breast cancers or genetically determined cancers). Overall, we concluded that elastography could be useful in depiction, characterization and diagnostic of breast masses. Furthermore, we found that "blue-green-red BGR" appearance that was typically associated with cysts, to be also encountered in medullary breast cancer (highly aggressive subtype associated with BRCA1 mutation). We suggested the term "pseudo-BGR" to be used for this particular cases.

Overall, the originality of the thesis was primarily ensured by the inclusion and analysis of new techniques at national level (such as radiogenomics), but also at international level (such as MR relaxometry). For the first time, we analysed the association between imaging features and genetic changes other than the well-known *BRCA1* and *BRCA2* and included in the studies patients tested with hereditary cancer panels totalling 133 genes. We observed that patients tested positive for non-*BRCA* genetic mutations (*RAD* or *PALB*) may present with cancers with "pseudo-benign" aspects.

Together with the Technical Faculty (Department of MR Physics), we have developed an MR relaxometry sequence and a software capable of integrating MR images, so as to obtain an MR relaxometry map. The data extracted from this map proved to be useful in early prediction of response to NAT therapy. Moreover, few studies assess early response (after only two cycles of chemotherapy) to therapy, most of them focusing on response at the end of neoadjuvant therapy.

Regarding elastography, a technique known and used internationally, we presented specific aspects of rare breast tumours or subgroups of high-risk patients for the first time. In addition, we presented for the first time, the visualization of share-wave waves in grey scale and proposed the introduction of a new "pseudo-BGR" aspect for solid breast tumours.