



ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Rolul rezonanței magnetice în diagnosticul subtipurilor moleculare ale cancerului mamar

Doctorand **Mădălina-Brîndușa Florea (căs. Szep)**

Conducător științific **Prof. Dr. Sorin Marian Dudea**

Cluj-Napoca 2023

CUPRINS

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Neoplasmul mamar	5
1.1. Epidemiologie	5
1.2. Etiologie. Factori de risc	6
1.3. Histopatologie. Subtipuri moleculare	7
2. Subtipurile moleculare ale neoplasmului mamar	9
2.1. Aspecte clinice și implicații terapeutice	9
2.2. Diagnosticul Gold standard	10
2.3. Diagnosticul imagistic	11
2.3.1. Mamografia	11
2.3.2. Ultrasonografia	12
3. Imagistica prin rezonanță magnetică	13
3.1. Criterii tehnice	13
3.2. Protocolul examinării	14
3.3. Indicații IRM	15
3.4. BI-RADS IRM	17
3.5. Aspecte IRM în subtipurile moleculare ale cancerului mamar	19
3.6. Radiomica IRM în subtipurile moleculare ale cancerului mamar	21
3.7. IRM în aprecierea TILs în subtipurile moleculare ale cancerului mamar	22
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	25
2. Metodologie generală	27
3. Studiul 1 - Caracteristici IRM multiparametric ale subtipurilor moleculare de cancer mamar	31
3.1. Introducere	31
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	32
3.3. Material și metodă	32
3.4. Rezultate	35
3.5. Discuții	44
3.6. Concluzii	47
4. Studiul 2 - Analiza texturală ADC a întregii tumori poate prezice statusul receptorilor în cancerul mamar	49
4.1. Introducere	49
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	50
4.3. Material și metodă	50
4.4. Rezultate	53
4.5. Discuții	59
4.6. Concluzii	64
5. Studiul 3 - Corelații între caracteristicile IRM multiparametric ale subtipurilor moleculare de cancer mamar și infiltratul tumoral limfocitar – studiu preliminar	65

5.1. Introducere	65
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	66
5.3. Material și metodă	66
5.4. Rezultate	69
5.5. Discuții	73
5.6. Concluzii	74
6. Concluzii generale	75
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	77
REFERINȚE	79

Cuvinte cheie: cancer mamar, subtipurii moleculare, RM multiplarametric, ADC, analiza texturală, infiltrat limfocitar tumoral (TILs)

INTRODUCERE

Neoplasmul mamar reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în întreaga lume cu o incidență în creștere, fiind cel mai frecvent cancer diagnosticat în populația generală, depășind cancerul pulmonar. Însă în ultimele decenii mortalitatea s-a redus considerabil în condițiile detecției în stadii incipiente prin programele de screening implementate, dar și datorită tratamentelor avansate.

Managementul cancerului mamar s-a schimbat dramatic în ultimii ani, fiind influențat de o serie de biomarkeri incluși în algoritmul de diagnostic. Pe baza acestor biomarkeri s-a realizat o clasificare a cancerului mamar în subtipurii moleculare care prezintă o serie de particularități din punct de vedere clinic, imagistic, terapeutic, dar și prognostic.

În prezent, standardul diagnostic în practica clinică este prelevarea de fragmente de țesut din leziunile mamare suspecte prin biopsie ghidată imagistic și analiza histopatologică cu imunohistochimie. Tendința cercetărilor actuale este de a identifica metode non-invazive valide de diagnostic și de stratificare a pacienților, cu scopul de a beneficia de terapia corespunzătoare personalizată.

Progresele imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) au oferit oportunitatea de a revoluționa modul de evaluare a pacientelor cu cancer mamar prin obținerea unor informații detaliate morfologice și funcționale despre biologia tumorală. În acest context, teza de față și-a propus evaluarea rolului IRM în diferențierea subtipurilor moleculare ale cancerului mamar și a cuprins trei studii. Primul studiu a urmărit rolul combinat al aspectelor

morfologice IRM, valoarea ADC și particularitățile tumorale postcontrast, cu rezultate semnificative în diagnosticul subtipurilor moleculare luminal B HER2 negativ pe baza valorii ADC. Rămânând în același spectru, studiul al doilea a evaluat valoarea diagnostică a datelor radiomice extrase din segmentarea întregului volum tumoral din harta ADC.

Studiul al treilea a fost un studiu preliminar și a avut ca scop aprecierea unor posibile corelații între nivelul infiltratului tumoral limfocitar (TILs) și particularitățile IRM ale subtipurilor moleculare de cancer mamar. TILs reprezintă un marker prognostic în neoplasmul mamar, iar raportarea lui practica curentă este recent introdusă. Din acest motiv eșalonul a fost unul restrâns, însă este justificată continuarea cercetării, fiind un subiect nou și neexporat în literatură. Rezultatele au fost comparate cu datele deja raportate în literatură.

Diferențierea subtipurilor moleculare ale cancerului mamar și a markerilor specifici pe baza aspectelor IRM și radiomice se încadrează în tendința actuală de validare a metodelor de diagnostic non-invasive. Rezultatele obținute în studiile realizate au fost încurajatoare, însă sunt necesare studii suplimentare. În cercetările viitoare ne vom concentra pe caracterizarea IRM a cancerului mamar, punând accentul pe particularitățile imagistice asociate TILs, mai ales pe cancerule luminal, pe o bază de date extinsă.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul I. Caracteristici IRM multiparametric ale subtipurilor moleculare de cancer mamar

Scopul studiului. Scopul studiului a fost de a evalua caracteristicile IRM multiparametric (aspecte morfologice, valorile ADC și captarea de substanță de contrast administrată dinamic) ale tumorilor mamare, împreună cu densitatea și captarea de fond a parenchimului mamar în cazul fiecărui subtip molecular de cancer mamar (luminal A, luminal B HER2 pozitiv și HER2 negativ, triplu negativ și HER2-pozitiv).

Material și Metodă. Studiul a fost unul retrospectiv și a inclus 344 de pacienți. Toți au efectuat IRM mamar multiparametric (aspecte morfologice, ADC și administrare dinamică de substanță de contrast) iar caracteristicile au fost extrase conform celui mai recent lexicon BIRADS. Acordul între evaluatori a fost analizat utilizând coeficientul de corelație intra-clasă (ICC) dintre valoarea ADC obținută prin ROI (regiune de interes) de către doi senologi (unul experimentat și altul moderat experimentat).

Rezultate. Eșantionul de studiu a fost divizat după cum urmează: 89 (26%) luminal A, 39 (11.5%), luminal B HER2 pozitiv, 168 (48.5%) luminal B HER2 negativ, 41 (12%) triplu negativ și 7 (2%) HER2 pozitiv. Tumorile luminal A au fost asociate cu tipuri histologice speciale, cele mai mici dimensiuni și curbă kinetică de tip persistent (toate valorile $p < 0.05$). Tumorile luminal B HER2 negativ au fost asociate cu cele mai mici valori ADC ($0.77 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), care prezice subtipul molecular de cancer mamar cu o acuratețe de 0.583. Cancerele mamare triplu negativ au fost asociate cu captare de fond asimetrică și moderată/marcată a parenchimului, mase rotunde/ovale cu margini circumscrise și captare inelară (toate valorile $p < 0.05$). Subtipul HER2 pozitiv a fost asociat cu cele mai mari dimensiuni (media 37.28 mm, valoare $p = 0.02$).

Concluzii. Subtipurile moleculare de CM se pot asocia cu caracteristici IRM multiparametric, în special CMTN, iar tumorile RE/RP pozitiv diferă de cancerele RE/RP negativ. ADC poate ajuta în prezicerea cazurilor luminal B HER2 negativ, iar obținerea valorilor ADC prin ROI este o metodă de încredere.

Studiul II. Analiza texturală ADC a întregii tumori poate prezice statusul receptorilor în cancerul mamar

Scopul studiului. Studiul își propune să evalueze performanța diagnostică a caracteristicilor radiomice extrase din analiza texturală a ADC-ului întregii tumori, folosind achiziție DWI standardizată, pentru prezicerea statusului receptorilor hormonal și subtipurilor moleculare de cancer mamar.

Material și Metodă. În acest studiu retrospectiv, au fost incluși 185 de pacienți majorați cu 25 de pacienți SMOTE și împărțiți în două grupuri: grupul de antrenament a fost format din 150 de pacienți și cohorta de validare a fost formată din 60 de pacienți. Tumorile au fost delimitate manual și segmentarea tumorii în întreg volum a fost utilizată pentru a extrage caracteristici radiomice de ordinul întâi.

Rezultate. Modelul radiomic extras din analiza texturală a ADC-ului întregii tumori a atins un AUC de 0,81 în cohorta de antrenament și a fost confirmat în setul de validare, care a atins un AUC de 0,93, în diferențierea statusului ER/PR pozitiv de ER/PR negativ. De asemenea, s-a testat un model combinat folosind date radiomice împreună cu indicele de proliferare $ki67\%$ și gradul histologic și s-a obținut o AUC mai mare de 0,93, care a fost confirmată și în grupul de validare.

Concluzii. Caracteristicile radiomice extrase din hărțile ADC sunt capabile să prezică statusul RE/RP al cancerului mamar. Mai mult, un model combinat (radiomică plus $ki-67\%$ și gradul tumoral) a diferențiat tumorile RE/RP pozitive cu o acuratețe mai mare. Totuși,

pentru a confirma rezultatele noastre, atât modelul radiomic cât și cel combinat trebuie să fie validate extern în studii mai mari, multicentrice.

Studiul III. Corelații între caracteristicile IRM multiparametric ale subtipurilor moleculare de cancer mamar și infiltratul tumoral limfocitar – studiu preliminar

Scopul studiului. Scopul acestui studiu a fost de a evalua dacă există corelații între nivelul infiltratului limfocitar tumoral (TILs) și caracteristicile IRM multiparametric (aspecte morfologice, valorile ADC și captarea de substanță de contrast administrată dinamic) ale subtipurilor moleculare de cancer mamar (luminal A, luminal B HER2 pozitiv și HER2 negativ, triplu negativ și HER2-pozitiv).

Material si Metodă. Studiul a fost unul retrospectiv și a inclus 71 de pacienți. Toți au efectuat IRM mamar multiparametric (aspecte morfologice, ADC și administrare dinamică de substanță de contrast), iar caracteristicile au fost extrase conform celui mai recent lexicon BIRADS. Subtipurile moleculare de cancer mamar au fost atribuite conform celui mai recent sistem de clasificare St. Gallen International Expert Consensus (2013). TILs au fost evaluate și analizate conform International TIL Working Group (2014) și au fost raportate sub formă de procent, ulterior fiind divizate în trei categorii: scăzut (<10%), intermediar (10-50%) și crescut (>50%).

Rezultate. Nivelul crescut al TILs din cancerele mamare incluse în studiu se asociază cu anumite caracteristici IRM (marginii circumscrise, captare de fond asimetrică), anumite caracteristici tumorale (grad histologic 3, indexul de proliferare malignă ki-67% crescut), respectiv cu subtipul molecular luminal B de cancer mamar.

Concluzii. Nivelul infiltratului limfocitar tumoral (TILs) din cancerele mamare se asociază cu anumite caracteristici IRM, tumorale, respectiv subtipuri moleculare de cancer mamar.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

IRM reprezintă o examinare esențială în imagistica sânelui, cu multiple indicații. Progresele acestei metode imagistice au oferit oportunitatea de a revoluționa modul de evaluare a pacienților cu cancer mamar prin obținerea unor detalii atât morfologice, cât și funcționale.

Includerea informațiilor despre subtipurile moleculare ale cancerului mamar în practica clinică, în planificarea tratamentului, a reprezentat un pas important către terapia personalizată. În prezent cercetările se orientează tot mai mult spre identificarea unor metode non-invazive valide de diagnostic, dar și de prezicere a răspunsului terapeutic și a prognosticului.

Primul studiu a urmărit rolul IRM multiparametric în diferențierea subtipurilor moleculare ale cancerului mamar și conform cunoștințelor noastre reprezintă singurul studiu realizat pe un eșantion atât de mare (344 pacienți) și printre puținele care au inclus toate cele cinci subtipuri moleculare de CM, cele mai multe articole s-au concentrat doar pe diferențierea tumorilor RE/RP pozitiv de cele RE/RP negative. Majoritatea autorilor au raportat asocieri între subtipurile moleculare de cancer mamar și doar una sau două caracteristici IRM, în timp ce noi am analizat împreună caracteristicile morfologice, valorile ADC și comportamentul tumoral postadministrare de contrast (tipul de captare și curbele kinetice). Un aspect important este modul de măsurare al valorilor ADC conform ultimelor recomandări EUSOBI International Breast DWI working group și am arătat că reprezintă o metodă de încredere, repetabilă și reproductibilă, contribuind astfel la evaluarea standardizată a difuziei și omogenizarea modului de raportare.

Am arătat de asemenea că se poate identifica subtipul luminal B HER2 negativ prin măsurarea ADC. Acest subtip se asociază mai frecvent cu RPC după chimioterapia neoadjuvantă din grupul cancerelor luminale, iar cercetările recente indică o posibilă utilitate a asocierii imunoterapiei.

Al doilea studiu a demonstrat că datele radiomice extrase din analiza texturală a ADC-ului tumoral sunt capabile să prezică statusul ER/PR al cancerului mamar și mai mult, un model combinat (radiomică plus ki-67% și gradul tumoral) a diferențiat tumorile ER/PR pozitive cu o acuratețe mai mare. Cu toate acestea, sunt necesare studii mai mari, multicentrice, pentru a confirma rezultatele noastre. În prezent nu există o utilitate clinică justificată a datelor radiomice, fiind o tehnică consumatoare de timp, însă datele obținute în studiul nostru pot contribui la constituirea "big data" în patologia mamară și ulterior la realizarea unui algoritm de inteligență artificială.

Al treilea studiu a fost un studiu preliminar care a propus evaluarea existenței unor corelații între nivelul TILs și caracteristicile IRM ale subtipurilor moleculare de cancer mamar. S-a observat o asociere între nivelul crescut TILs cu leziunile cu margini circumscrise și cu captarea de fond asimetrică a parenchimului mamar, respectiv cu subtipul luminal B. Analiza a fost efectuată pe un număr restrâns de pacienți deoarece informațiile incluse despre TILs sunt recent introduse în practica curentă. Acest subiect este unul nou și neexplorat în literatură și justifică continuarea completării unei baze de date extinse, punând accentul mai ales pe cancerule luminale. Rezultatele ar putea permite stratificarea

prognostică a unor subtipuri moleculare și identificarea unor subgrupuri care ar beneficia de terapie țintită.

Conform rezultatelor obținute în studiile realizate, IRM multiparametric și datele radiomice extrase din segmentarea 3D a tumorilor pe harta ADC și-au demonstrat valoarea diagnostică. Astfel în cercetările viitoare ne vom concentra pe caracterizarea IRM a cancerului mamar, punând accentul pe particularitățile imagistice asociate infiltratului tumoral limfocitar.

PHD SCHOOL

SUMMARY OF THE PhD THESIS

The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast cancer molecular subtypes

PhD Student **Mădălina-Brîndușa Florea (căș. Szep)**

PhD Scientific Coordinators **Prof. Dr. Sorin Marian Dudea**

Cluj-Napoca 2023

CONTENTS

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF THE ART	
1. Neoplasmul mamar	5
1.1. Epidemiology	5
1.2. Etiology. Risk factors	6
1.3. Histopathology. Breast cancer molecular subtypes	7
2. Subtipurile moleculare ale neoplasmului mamar	9
2.1. Clinical aspects and therapeutic implications	9
2.2. Gold standard diagnosis	10
2.3. Imaging diagnosis	11
2.3.1. Mammography	11
2.3.2. Ultrasound	12
3. Imagistica prin rezonanță magnetică	13
3.1. Technical criteria	13
3.2. Imaging protocol	14
3.3. MRI indications	15
3.4. MRI BI-RADS	17
3.5. MRI aspects in breast cancer molecular subtypes	19
3.6. MRI radiomics in molecular subtypes of breast cancer	21
3.7. MRI in the assessment of TILs in the molecular subtypes of breast cancer	22
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work hypothesis and objectives	25
2. General methodology	27
3. Study 1 - Multiparametric MRI Features of Breast Cancer Molecular Subtypes	31
3.1. Introduction	31
3.2. Work hypothesis	32
3.3. Material and Method	32
3.4. Results	35
3.5. Discussion	44
3.6. Conclusions	47
4. Study 2 - Whole-Tumor ADC Texture Analysis Is Able to Predict Breast Cancer Receptor Status	49
4.1. Introduction	49
4.2. Work hypothesis	50
4.3. Material and Method	50
4.4. Results	53
4.5. Discussion	59
4.6. Conclusions	64
5. Study 3 - Correlations between multiparametric MRI characteristics of breast cancer molecular subtypes and lymphocytic tumor infiltrate – preliminary study	65

5.1. Introduction	65
5.2. Work hypothesis	66
5.3. Material and Method	66
5.4. Results	69
5.5. Discussion	73
5.6. Conclusions	74
6. General conclusions	75
7. Originality and innovative contribution	77
REFERENCES	79

Keywords: breast cancer, molecular subtypes, multiparametric MRI, ADC, textural analysis, tumor lymphocytic infiltrate (TILs)

INTRODUCTION

Breast neoplasm represents a major public health issue worldwide, with an increasing incidence, being the most commonly diagnosed cancer in the general population, surpassing lung cancer. However, in recent decades, mortality has significantly reduced due to early detection through implemented screening programs and advanced treatments.

The management of breast cancer has dramatically changed in recent years, influenced by a series of biomarkers included in the diagnostic algorithm. Based on these biomarkers, breast cancer has been classified into molecular subtypes that present various clinical, imaging, therapeutic, and prognostic characteristics.

Currently, the standard diagnostic practice in clinical settings involves obtaining tissue samples from suspicious breast lesions through image-guided biopsy and histopathological analysis with immunohistochemistry. The current research trend is to identify valid non-invasive diagnostic and patient stratification methods with the goal of providing personalized treatment.

Advancements in magnetic resonance imaging (MRI) have offered the opportunity to revolutionize the assessment of breast cancer patients by providing detailed morphological and functional information about tumor biology. In this context, this thesis aimed to evaluate the role of MRI in differentiating molecular subtypes of breast cancer and included three studies.

The first study aimed to assess the combined role of MRI morphological features, ADC value, and post-contrast tumor characteristics, with significant results in diagnosing the luminal B HER2-negative molecular subtype based on the ADC value. Remaining within the same range, the second study evaluated the diagnostic value of radiomic data extracted from the segmentation of the entire tumor volume in the ADC map.

The third study was a preliminary study and aimed to evaluate potential correlations between the level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and MRI characteristics of molecular subtypes of breast cancer. TILs serve as a prognostic marker in breast neoplasms, and their reporting in current practice has been recently introduced. Due to this, the sample size was limited, but continuing research is justified as it is a new and unexplored topic in the literature. The results were compared with data already reported in the literature.

The differentiation of molecular subtypes of breast cancer and specific markers based on MRI and radiomic features aligns with the current trend of validating non-invasive diagnostic methods. The results obtained in the conducted studies were promising, but further research is necessary. In future research, we will focus on characterizing breast cancer with MRI, emphasizing imaging characteristics associated with TILs, especially in luminal cancers, with an extended database.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1 - Multiparametric MRI Features of Breast Cancer Molecular Subtypes

Work hypothesis. Breast cancer (BC) molecular subtypes have unique incidence, survival and response to therapy. There are five BC subtypes described by immunohistochemistry: luminal A, luminal B HER2 positive and HER2 negative, triple negative (TNBC) and HER2-enriched. Multiparametric breast MRI (magnetic resonance imaging) provides morphological and functional characteristics of breast tumours and is nowadays recommended in the preoperative setting. Aim: To evaluate the multiparametric MRI features (T2-WI, ADC values and DCE) of breast tumours along with breast density and background parenchymal enhancement (BPE) features among different BC molecular subtypes.

Materials and Methods. This was a retrospective study which included 344 patients. All underwent multiparametric breast MRI (T2WI, ADC and DCE sequences) and features were extracted according to the latest BIRADS lexicon. The inter-reader agreement was assessed using the intraclass coefficient (ICC) between the ROI of ADC obtained from the two breast imagers (experienced and moderately experienced).

Results. The study population was divided as follows: 89 (26%) with luminal A, 39 (11.5%) luminal B HER2 positive, 168 (48.5%) luminal B HER2 negative, 41 (12%) triple negative (TNBC) and 7 (2%) with HER2 enriched. Luminal A tumours were associated with special histology type, smallest tumour size and persistent kinetic curve (all p-values < 0.05). Luminal B HER2 negative tumours were associated with lowest ADC value (0.77×10^{-3} mm²/s), which predicts the BC molecular subtype with an accuracy of 0.583. TNBC were associated with asymmetric and moderate/marked BPE, round/oval masses with circumscribed margins and rim enhancement (all p-values < 0.05). HER2 enriched BC were associated with the largest tumour size (mean 37.28 mm, p-value = 0.02).

Conclusions. BC molecular subtypes can be associated with T2WI, ADC and DCE MRI features. ADC can help predict the luminal B HER2 negative cases.

Study 2 - Whole-Tumor ADC Texture Analysis Is Able to Predict Breast Cancer Receptor Status

Work hypothesis. There are different breast cancer molecular subtypes with differences in incidence, treatment response and outcome. They are roughly divided into estrogen and progesterone receptor (ER and PR) negative and positive cancers. The study aims to evaluate the diagnostic performance of radiomic features extracted from textural analysis of whole tumor ADC, using standardized DWI acquisition, for predicting hormone receptor status and molecular subtypes of breast cancer.

Materials and Methods. In this retrospective study, we included 185 patients augmented with 25 SMOTE patients and divided them into two groups: the training group consisted of 150 patients and the validation cohort consisted of 60 patients. Tumors were manually delineated and whole-volume tumor segmentation was used to extract first-order radiomic features.

Results. The ADC-based radiomics model reached an AUC of 0.81 in the training cohort and was confirmed in the validation set, which yielded an AUC of 0.93, in differentiating ER/PR positive from ER/PR negative status. We also tested a combined model using radiomics data together with ki67% proliferation index and histological grade, and obtained a higher AUC of 0.93, which was also confirmed in the validation group.

Conclusions. Whole-volume ADC texture analysis is able to predict hormonal status in breast cancer masses.

Study 3 - Correlations between multiparametric MRI characteristics of breast cancer molecular subtypes and lymphocytic tumor infiltrate – preliminary study

Work hypothesis. The purpose of this study was to evaluate whether there are correlations between the level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and the multiparametric MRI characteristics (morphological features, ADC values, and dynamic contrast-enhanced characteristics) of molecular subtypes of breast cancer (luminal A, luminal B HER2 positive and HER2 negative, triple-negative, and HER2-positive).

Materials and Methods. The study was retrospective and included 71 patients. All of them underwent multiparametric breast MRI (morphological features, ADC, and dynamic contrast-enhanced images), and the characteristics were extracted according to the most recent BIRADS lexicon. Molecular subtypes of breast cancer were assigned according to the most recent St. Gallen International Expert Consensus classification system (2013). TILs were evaluated and analyzed according to the International TIL Working Group (2014) and reported as a percentage, subsequently divided into three categories: low (<10%), intermediate (10-50%), and high (>50%).

Results. The elevated level of TILs in the breast cancers included in the study is associated with certain MRI characteristics (circumscribed margins, asymmetric background enhancement), specific tumor features (histological grade 3, high ki-67% malignant proliferation index), and the luminal B molecular subtype of breast cancer.

Conclusions. The level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancers is associated with certain MRI, tumor-related, and molecular subtypes of breast cancer characteristics.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTION

Breast magnetic resonance imaging (MRI) represents an essential examination in breast imaging with multiple indications. Advances in this imaging method have provided an opportunity to revolutionize the way we assess breast cancer patients by obtaining both morphological and functional details.

The inclusion of information about the molecular subtypes of breast cancer in clinical practice and treatment planning has been a significant step towards personalized therapy. Current research is increasingly focused on identifying non-invasive, reliable diagnostic methods, as well as predicting therapeutic responses and prognoses.

The first study aimed to investigate the role of multiparametric MRI in differentiating molecular subtypes of breast cancer and, to our knowledge, is the only study conducted on such a large sample (344 patients). Most articles have focused only on distinguishing between hormone receptor (HR)-positive and HR-negative tumors, while we analyzed morphological features, apparent diffusion coefficient (ADC) values, and post-contrast tumor behavior (uptake type and kinetic curves) together. An important aspect is the measurement of ADC values in accordance with the latest recommendations from the EUSOBI International Breast DWI working group, showing that it is a reliable, repeatable, and reproducible method, contributing to the standardized assessment of diffusion and the harmonization of reporting methods. We also demonstrated that the luminal B HER2-negative subtype can be identified through ADC measurements, which is more commonly associated with residual disease after neoadjuvant chemotherapy among luminal cancers, and recent research suggests a possible role for immunotherapy.

The second study showed that radiomic data extracted from texture analysis of tumor ADC maps can predict the estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status of breast cancer. Furthermore, a combined model (radiomics plus ki-67% and tumor grade) differentiated ER/PR-positive tumors with higher accuracy. However, larger, multicenter studies are needed to confirm our results. Currently, radiomic data do not have justified clinical utility as it is a time-consuming technique, but the data obtained in our study can contribute to the establishment of 'big data' in breast pathology and later the development of an artificial intelligence algorithm.

The third study was a preliminary study that proposed evaluating the correlations between the level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and the MRI features of molecular subtypes of breast cancer. An association was observed between a high level of TILs, well-circumscribed lesions, asymmetric background parenchymal enhancement, and the luminal B subtype. The analysis was performed on a limited number of patients because information about TILs has recently been introduced into clinical practice. This is a new and unexplored topic in the literature and justifies further expansion of a comprehensive database, with a particular focus on luminal cancers. The results could potentially enable prognostic stratification of molecular subtypes and the identification of subgroups that would benefit from targeted therapy.

According to the results obtained in the conducted studies, multiparametric MRI and radiomic data extracted from 3D tumor segmentation on ADC maps have demonstrated their diagnostic value. Therefore, future research will focus on characterizing breast cancer using MRI, with an emphasis on imaging features associated with the lymphocytic infiltrate.