



# BIBLIOTEKA DE BIOMARKERI

București, 19-21 aprilie 2023

HER2

NTRK

PD-L1

KEAP1

BRCA

MSI

STK11

EGFR

ROS1

KRAS

 **113**  
participanți

 **3**  
țări

 **2**  
paneluri  
de discuții

 **22**  
speakeri

 **13**  
prezentări

 **2**  
atelier  
de lucru

Prima ediție a evenimentului **Biblioteca de Biomarkeri** a avut loc la București, între 19 și 21 aprilie și s-a constituit într-un adevărat tur de forță prin complexitatea subiectelor abordate, dezbaterile intense și atelierile de lucru. Au participat 113 medici și au fost trecute în revistă și discutate amplu aspecte teoretice și practice care au vizat în principal **testarea biomarkerilor cu valoare diagnostică, predictivă și prognostică în tumorile solide** și rolul acestora în individualizarea intervențiilor terapeutice și evaluarea impactului acestora.

**Evenimentul organizat de AstraZeneca România a fost dedicat unui domeniu caracterizat de progrese accelerate și o dinamică extraordinară: medicina (oncologia) de precizie.** Deși subiectele prezentate și dezbătute pe larg s-au adresat în principal ramurii anatomie patologică, **evenimentul a fost unul multidisciplinar** prin participarea liderilor de opinie oncologi, care au contribuit cu perspectiva clinicianului privind testarea biomarkerilor în practica clinică actuală. A fost subliniat rolul crucial pe care medicii anatomo-patologi îl au în managementul pacienților oncologici și necesitatea extinderii și consolidării parteneriatului între cele două specialități.

Prin participarea liderilor de opinie anatomo-patologi din Canada, Statele Unite ale Americii (SUA) și România, sesiunile plenare și atelierile de lucru au beneficiat atât de comunicarea celor mai recente progrese din domeniul testării biomarkerilor, cât și de expunerea cazuisticii și experienței proprii și a practicilor de lucru din diferitele instituții medicale și/sau sisteme de îngrijire a sănătății. **Dialogul între lectori și participanți a fost permanent**, discutându-se contextul actual al anatomiei patologice ca specialitate în România pe fondul limitărilor existente în sistemul de sănătate, nevoia de standardizare a testărilor și modului de raportare a rezultatelor, dar și necesitatea creșterii reprezentării specialității în structurile instituționale.

**Biblioteca de biomarkeri** a creionat principalele direcții pentru intensificarea dialogului intern (intra-specialitate) și extern (cu specialitățile conexe) la nivel local și național cu scopul îmbunătățirii practicii actuale. **Abordarea multidisciplinară și colaborarea strânsă** între specialiștii implicați în diagnosticul și managementul bolilor oncologice sunt premisele obligatorii pentru **optimizarea accesului pacienților din România la progresele actuale ale medicinei de precizie.**



## Preambul: pregătirea specimenelor tisulare și conformitatea specimenelor citologice pentru testarea biomarkerilor

Prima prezentare în cadrul sesiunii plenare a fost susținută de **Prof. Dr. Ovidiu Pop**, de la Universitatea de Medicină și Farmacie Oradea, care a discutat despre **etapele preliminare testării biomarkerilor din specimenul tisular** și factorii pre-analitici care pot influența în diverse grade rezultatele, cu consecințe asupra managementului pacientului oncologic. **Ischemia rece** prelungită poate conduce la rezultate fals negative sau care nu se pot interpreta, **tipul fixatorilor și durata fixării** (sub- sau supra-fixare) au efect asupra degradării proteice și, implicit, afectează rezultatele examenului imunohistochimic (IHC), în timp ce **procesarea** inadecvată a specimenului tisular în vederea obținerii blocului de parafină poate scădea calitatea colorațiilor H&E și IHC. Prof. Dr. Pop a subliniat că **eforturile mici, dar consistente** de îmbunătățire a acestor etape **pot avea un impact semnificativ** în îngrijirea și tratamentul pacienților cu afecțiuni oncologice.

Deși testarea biomarkerilor din speciemenle tisulare obținute prin rezecție chirurgicală sau biopsie reprezintă standardul de aur, dificultatea

abordului în multe tipuri de tumori solide nu permite obținerea adecvată sau suficientă a țesutului necesar. Despre **avantajele și dezavantajele preparatelor citologice în testarea biomarkerilor și metodologia asociată** a discutat **Dr. Florina Vasilescu** (OncoTeam Diagnostic, București). Axându-se pe patologia pulmonară, Dr. Vasilescu a făcut precizarea că testarea mutațiilor *EGFR*, rearanjărilor *ALK* și expresiei *PD-L1* se efectuează de rutină în practica clinică națională, în timp ce testarea mutațiilor *KRAS*, *BRAF* și rearanjărilor *ROS-1* se realizează de obicei la solicitarea medicului oncolog. Tehnica de secvențiere de nouă generație (NGS) permite analiza multiplă, simultană a alterărilor genice din speciemenle citologice. Cazurile prezentate de Dr. Vasilescu au ilustrat **importanța abordării integrative** și au fost punctul de plecare al dezbaterilor care au vizat atât metodologia utilizată în cazul citoblocurilor, cât și prioritățile din practica clinică actuală din România, de reglementare a circuitului blocului de parafină și îmbunătățire a educației tehnicienilor din laboratoarele de anatomie patologică.



## Actualități în testarea biomarkerilor în tumorile solide: BRCA, PD-L1 și HER2

Prof. Dr. Aleodor Andea, de la Universitatea din Michigan / Spitalul Ann Arbor (Michigan, SUA) a trecut în revistă rolul genelor *BRCA* și modalitățile de testare a mutațiilor genelor *BRCA* și a punctat **provocările asociate cu testarea liniei germinale**, care fac dificilă interpretarea rezultatelor: absența mutațiilor de tip hot spot (cea ce impune secvențierea întregii gene, care este foarte mare), numărul mare de variante cu semnificație incertă (VUS), care sunt greu de clasificat ca benigne sau patogene și prezența rearanjărilor genomice ample, care pot fi omise la testarea NGS. În ultimii ani, recunoașterea predispoziției genetice, a tiparelor posibile de evoluție la pacienții cu risc înalt și accesul la testare s-au îmbunătățit semnificativ, în timp ce **progresele terapeutice au augmentat peisajul terapeutic prin dezvoltarea inhibitorilor poli-(ADN-riboză)-polimerazei (PARP)**, care au schimbat paradigma terapeutică în cancerul mamar, ovarian și de prostată cu mutații *BRCA* prezente.

Despre biologia și aspectele practice ale testării ligandului receptorului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) în contextul imuno-oncologiei personalizate a discutat Prof. Dr. Diana Ionescu, de la Universitatea

din British Columbia / Institutul Oncologic din Vancouver (Canada). **PD-L1 este un biomarker unic, care impune o serie de considerații speciale în testare** care trebuie să țină cont de heterogenitatea temporală și spațială a expresiei PD-L1, localizarea membranară sau citoplasmatică, tipul tumorii (tumoră primară sau metastatică), cantitatea de țesut disponibilă, factorii pre-analitici, impactul tratamentului anterior, tipul anticorpilor și platformelor de testare și, nu în ultimul rând, variabilitatea inter-observator (evaluator). Expresia PD-L1 se caracterizează printr-un continuum biologic, de aceea valoarea predictivă a PD-L1 este redusă. Astfel, **selecția tipului de testare IHC a PD-L1 ca biomarker predictiv pentru tratamentul anti-PD(L)1 trebuie să fie făcută într-o manieră adecvată scopului (fit-for-purpose), printr-o abordare integrativă de tip 3D (Drug-Disease-Diagnostic)<sup>1</sup>**. În ceea ce privește evaluarea scorului de proporție tumorală (TPS) din cancerul pulmonar, respectiv scorului combinat (CPS) din alte tipuri de tumori solide, Prof. Dr. Ionescu a subliniat **importanța instruirii de specialitate, validării inter pares (peer to peer) și programelor de control al calității în testarea PD-L1**.



Comparativ cu PD-L1, testarea receptorului factorului de creștere epidermică umană (HER2) poate fi considerată mai precisă, dar este însoțită la rândul său de provocări specifice. Despre **evaluarea și interpretarea supra-expresiei HER2 în cancerul mamar și provocările asociate cu IHC și hibridizarea *in situ* (ISH)** a discutat **Dr. Bogdan Fetica**, de la Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca. Supra-expresia HER2 este un factor prognostic persistent, independent și negativ în populația cu cancer mamar, de aceea **interpretarea și raportarea rezultatelor testării expresiei HER2 sunt critice pentru managementul bolii**. În prezent, termenii care definesc intensitatea semnalului marcatului membranal în testarea IHC a supra-expresiei HER2 nu au o definiție extrem de clară<sup>2</sup>, dar se preconizează că varianta actualizată a ghidurilor ASCO/CAP va aduce schimbări în acest sens, în vederea optimizării testărilor. Cu ajutorul unor exemple din cazuistica personală, Dr. Fetica a ilustrat modul în care heterogenitatea HER2 intra-tumorală ridică dificultăți în interpretarea corectă a statusului expresiei HER2. De asemenea, lectorul a subliniat **importanța testării duale IHC și ISH a tuturor cazurilor**, deși în practica clinică națională actuală aceasta nu se realizează în cazul scorurilor 1+ IHC. Alte exemple au ilustrat cum o serie de factori pre-analitici (supra-fixarea, grosimea secțiunii specimenului,

păstrarea inadecvată a lamelor) pot influența intensitatea colorației IHC și, implicit, a rezultatelor.

**Oficializarea paradigmei HER2-low** (IHC1+ sau IHC2+, fără amplificare ISH) a fost principala temă a prezentării susținute de **Dr. Mihai Stoicea** (Regina Maria, București). Studiul DESTINY-Breast04 a arătat cum expresia scăzută a HER2 (*HER2-low*) în cancerul mamar metastazat se asociază cu beneficiul dovedit al terapiei de tip conjugat anticorp-medicament (ADC), așa cum este trastuzumab deruxtecan<sup>3</sup>. Ca urmare a aprobării în 2022 a primei terapii țintite<sup>4</sup> din cancerule mamare cu expresie scăzută a HER2, **standardizarea și validarea testărilor HER2 devin extrem de importante**. Dr. Stoicea a trecut în revistă mulți factori care pot influența rezultatele IHC/ISH, de la timpul de ischemie și fixare la tehnicile folosite (manuale, semi-automate, automate), clona de anticorp utilizată și auto-evaluare sau soluții de inteligență artificială. Deși paradigma s-a schimbat, actualizarea făcută de Colegiul American de Patologie (CAP) în martie 2023 menționează doar sub forma unei note posibilitatea raportării acestei noi categorii<sup>5</sup>. La rândul său, Dr. Stoicea a discutat o serie de **prezentări mai puțin tipice**, care au reliefat **relevanța re-evaluării cazului cu examinare comparativă în caz de artefacte**, respectiv **importanța testării ISH pentru un diagnostic de certitudine**.



## Perspective privind testarea biomarkerilor în mezoteliom, cancerile gastro-intestinale, cancerile genito-urinare și cancerul pulmonar

Mezoteliomul este un cancer foarte rar, dar extrem de agresiv, cu opțiuni terapeutice limitate. **Prof. Dr. Lucian Chirieac**, de la Universitatea Harvard, Boston (SUA) a trecut în revistă **actualizările aduse de ediția 2021 a clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a tumorilor<sup>6</sup> și progresele recente în înțelegerea patogenezei mezoteliomului**. Noutățile clasificării OMS 2021 constau, printre altele, în terminologia nouă, cu eliminarea termenului “malign” folosit anterior în denumirea tipurilor de mezoteliom, includerea unei noi entități în clasificare (mezoteliomul *in situ*), respectiv a unui nou subgrup în cadrul sindroamelor genetice cu afectare toracică (sindromul de predispoziție tumorală *BAP1*). Metodele moderne de analiză moleculară au permis caracterizarea mai aprofundată a alterărilor genetice și epigenetice din mezoteliom<sup>7,8</sup>. Astfel, cele mai frecvente mutații descrise în mezoteliom sunt la nivelul genelor *BAP1*, *ATM*, *SETD2* și *NF2*, deși semnificația clinică nu este pe deplin cunoscută în toate cazurile. Eforturile ultimilor ani depuse în înțelegerea anomaliei genomice din mezoteliom au condus la descrierea unor subgrupuri noi, atipice: sindromul de predispoziție genetică *BAP1* (sindrom familial, mutații ale liniei germinale *BAP1* care cresc susceptibilitatea de dezvoltare a tumorilor de tip melanom uveal / cutanat, tumori epiteloide atipice Spitz, mezoteliom), mezoteliome pleurale și peritoneale cu fuziuni la nivelul genelor *EWSR1-ATF1* și *FUS-ATF1* și mezoteliome cu rearanjări *ALK* (mai frecvent la femei tinere, fără istoric de expunere la azbest sau iradiere, fără modificările citogenetice și moleculare descrise frecvent în mezoteliomul peritoneal). Astfel, evaluarea expresiei *BAP1* și *MTAP* prin imunohistochimie în mezoteliome a devenit foarte relevantă pentru diagnosticul mezoteliomului.

**Prof. Dr. Celia Mărginean**, de la Universitatea de Medicină Baylor din Houston, Texas (SUA) a trecut în revistă **cele mai noi informații privind biomarkerii predictivi și/sau de prognostic testați frecvent în cancerile tubului digestiv**, în diferite localizări: *HER2* în cancerul gastric, cancerul esofagian și al joncțiunii gastro-esofagiene, respectiv *MMR/MSI* în cancerul colo-rectal. ***HER2*, primul biomarker din cancerile**

**gastro-intestinale pentru care a fost dezvoltată o terapie cu acțiune țintită** (trastuzumab)<sup>9</sup>, se testează prin IHC și, în caz de scoruri echivoce (2+), se recomandă retestarea cu tehnici ISH. În cancerul colo-rectal, *HER2* este un biomarker rar, descris în 5-6% din cazuri, pentru care se folosesc fie aceleași criterii de evaluare ca în cancerile gastro-esofagiene, fie criteriile *HERACLES* (mai stricte). În cancerul colo-rectal, cel mai frecvent se investighează **instabilitatea microsatelită (*MSI*)**, consecința mutațiilor la nivelul genelor de reparare a erorilor de complementaritate a ADN-ului (*mismatch repair* [*MMR*]: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MSH3*, *EPCAM*), fie ale liniei germinale (sindromul Lynch) sau somatice (cele mai frecvente). **Metoda standard de evaluare a *MSI* este reacția de polimerizare în lanț (*PCR*)**, care permite clasificarea tumorilor ca având *MSI* de grad înalt (*MSI-high*), *MSI* de grad scăzut (*MSI-low*) sau stabilitate microsatelită (*MSS*). ***PCR* este o metodă funcțională**, care nu identifică genele *MMR* afectate, doar pierderea funcției de reparare a acestora, indiferent de cauză. În schimb, **IHC evaluează expresia proteinelor nucleare *MMR*** și indică gena care trebuie investigată suplimentar. **Deși intens corelate, terminologia este total diferită și nu trebuie confundată:** un rezultat al IHC de tip *MLH1/PMS2* indică pierderea (deficitul) expresiei nucleare (*dMMR*), ceea ce arată o probabilitate foarte mică pentru un rezultat de tip *MSI-H* la testarea *PCR*. Screeningul statusului *MMR* este recomandat doar în cancerile colo-rectale și endometriale; în alte canceri gastro-intestinale se efectuează doar la cererea medicului oncolog.

**O expunere comprehensivă despre biomarkerii moleculari din cancerul de prostată și utilitatea clinică în alegerea terapiei** a fost susținută de **Prof. Dr. Alis Dema**, de la Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș”, Timișoara. Discutând despre **biomarkerii prognostici** în cancerul de prostată localizat, a fost subliniată valoarea potențială a proteinei ***Ki-67*** în selectarea pacienților pentru supravegherea activă și conversia de la supravegherea activă la tratamentul activ,<sup>10,11</sup> precum și utilitatea potențială a ***Ki-67*** și ***PTEN*** la pacienții cu tumori cu volum mic, G1, eventual G2 privind decizia de

menținere în protocolul de supraveghere activă sau de începere a tratamentului definitiv<sup>12</sup>. În ceea ce privește **biomarkerii predictivi**, Prof. Dr. Dema a menționat **deficiențele de reparare a ADN-ului** la nivelul genelor cu rol în repararea homologă (alterări *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*), respectiv mutațiile genelor cu rol în repararea nepotrivilor (MMR). De asemenea, au fost discutate mutațiile genelor care codifică **receptorii de androgeni (AR)**, în contextul în care mai mult de jumătate din cancerele de prostată rezistente la castrare prezintă mutații sau amplificări ale genei AR. Biomarkerii cu valoare diagnostică în cancerul de prostată includ biomarkeri tisulari, biomarkeri urinari și markeri neuro-endocrini<sup>13, 14</sup>. Discuția s-a axat pe diferențierea neuro-endocrină în carcinoamele prostatei, entitățile caracteristice și semnificația identificării acestora din punct de vedere al consecințelor terapeutice. În acest sens, Prof. Dr. Dema a scos în evidență **necesitatea dialogului susținut între medicii specialiști patolog-urolog-oncolog medical/radioterapeut** în vederea optimizării managementului pacienților cu cancer de prostată.

Pornind de la principiile terapeutice istorice ai anilor 1990 care caracterizau managementul cancerului pulmonar (chimioterapia cu derivați de platină + etopozidă), **Prof. Dr. Ovidiu Pop** (Oradea) a trecut în revistă **testarea genetică și**

**standardele de îngrijire actuale în carcinomul pulmonar non-microcelular (NSCLC)**, care a devenit un model pentru dezvoltarea terapiilor țintite<sup>15</sup>. Decizia terapeutică informată necesită testare moleculară care să includă *EGFR*, *ALK*, *ROS1* și *BRAF*, respectiv evaluarea expresiei PD-L1. Au fost trecuți în revistă toți acești biomarkeri, inclusiv faptul că există mai multe platforme diagnostice, respectiv metode de testare (PCR vs NGS), fiind discutate avantajele și dezavantajele acestora și importanța contextului și a condițiilor asociate în luarea deciziei de utilizare a unei anumite metode. În viitorul apropiat se așteaptă ca testările să se extindă și să includă și amplificările *MET*, mutațiile *HER2*, inserțiile la nivelul exonului 20 al *EGFR* și mutațiile *KRASG12C*. **Testarea universală se lovește de o serie de bariere, a remarcat Prof. Dr. Pop** – de la volumul tumoral insuficient pentru analize la perioada de timp >14 zile între recoltarea specimenului tisular și raportarea rezultatelor, incidența rezultatelor fals-pozitive sau fals-negative, comunicarea deficitară între membrii echipei pluridisciplinare, respectiv resursele umane și/sau financiare limitate pentru testare. **Prof. Dr. Pop a încheiat accentuând importanța diagnosticului corect și la timp, precum și a abordării multidisciplinare** pentru beneficiul pacientului cu cancer pulmonar în era medicinei de precizie.



## Considerente practice: raportarea rezultatelor / rambursarea testării biomarkerilor, validarea și standardizarea NGS și potențialul inteligenței artificiale în testarea biomarkerilor predictivi

**Conf. Dr. Maria Olinca** (Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, OncoTeam Diagnostic, București) a abordat două subiecte importante în practica clinică de zi cu zi: **raportarea rezultatelor și rambursarea testărilor moleculare sau cei 2“R” din testarea moleculară. Testarea moleculară este un proces colaborativ** în care o echipă multidisciplinară este implicată în diferitele etape ale diagnosticului pacienților cu afecțiuni neoplazice: medici oncologi, anatomo-patologi, biologi și geneticieni. Conf. Dr. Olinca a exemplificat cu ajutorul unor buletine de analiză elemente cu utilitate practică în raportarea rezultatelor: includerea pe fiecare pagină a raportului a datelor de identificare a pacientului, descrierea cât mai completă a metodelor de testare, enumerarea rezultatelor obținute în ordinea priorităților. Într-o evaluare care a luat în considerare politicile de sănătate, cadrele de lucru, parteneriatele și alți factori cu rol **în asigurarea unei îngrijiri personalizate a sănătății, România ocupă printre ultimele locuri în Europa**<sup>16</sup>. Planul Național de Combatere a Cancerului include o serie de obiective care vizează introducerea testărilor imunohistochimice și genetice și decontarea acestora în situații clar stabilite, însă perioada de implementare estimată ca 2023 este prea optimistă. Totuși, demersurile în această direcție, cu organizarea unui centru de testare național unde să fie trimise probele și realizarea fondului de inovație în sănătate, care să ofere acces rapid la cele mai noi terapii sunt deziderate extrem de importante și necesare.

### Atelierele de lucru

**Atelierele de lucru** conduse de **Prof. Dr. Diana Ionescu** (Canada) și **Prof. Dr. Aleodor Andea** (SUA) au fost un prilej de discutare atât a aspectelor teoretice, cât mai ales practice privind **evaluarea prin imunohistochimie a biomarkerilor din tumorile solide** discutați în sesiunile plenare, respectiv a tehnologiei NGS. Sesiunile au fost dinamice și interactive, iar

Despre **rolul extensiv al genomicii în medicina de precizie** – de la predicție la diagnostic și tratament personalizat pentru multiple patologii – a discutat **Prof. Dr. Ioana Berindan-Neagoe**, de la Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” / Institutul Genomics, din Cluj-Napoca. **Tehnologia NGS a transformat peisajul testărilor, prin posibilitatea de realizare a analizei complete calitative și cantitative a secvențelor de ARN sau ARN** dintr-o probă printr-un singur test. **Domeniul de aplicare a NGS este vast** și include secvențierea întregului genom, secvențierea integrală la nivelul exonilor, respectiv paneluri țintite de secvențiere<sup>17</sup>. Deși există diferențe între tehnologiile NGS, cadrul de lucru pentru secvențiere este similar. În contextul beneficiilor semnificative conferite de NGS, dar și a complexității testării, mai multe grupuri de lucru (de ex., AMP/ASCO/CAP)<sup>18,19</sup> depun **eforturi în vederea standardizării protocolelor de lucru, raportării și interpretării rezultatelor**, care să permită asigurarea calității.

La finalul sesiunii plenare, **Dr. Emilian Olteanu**, de la Centrul de Cercetare și Inovare în Medicina Personalizată a Bolilor Respiratorii din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara a prezentat o perspectivă nouă: **integrarea inteligenței artificiale (AI) în anatomia patologică**. Cu exemple din patologia pulmonară, Dr. Olteanu a trecut în revistă stadiul actual al aplicațiilor de tip AI în anatomo-patologie și tehnicile și metodele bazate pe AI cu rol în evaluarea biomarkerilor cu valoare predictivă<sup>20-22</sup>. AI ar putea ajuta la îmbunătățirea acurateții și preciziei testărilor,

participanții au beneficiat atât de prezentarea informațiilor de ultimă oră în domeniul discutat în cadrul atelierului, dar mai ales de **expunerea experienței personale a lectorilor și a modului de lucru la nivel instituțional sau național** în ceea ce privește implementarea standardelor de testare (de ex., *Canadian Ring Studies*).



eficientizarea proceselor, optimizarea analizei și integrării datelor multi-modale și facilitarea unei abordări mai unitare în diagnostic și tratament între laboratoare și/sau sisteme de sănătate diferite. Lectorul a amintit totodată **importanța adresării proactive a aspectelor etice și de reglementare** (confidențialitatea și securitatea datelor, transparența algoritmilor, validare, asigurarea calității, considerente legale) **pentru**

**a putea permite integrarea și adoptarea sigură a AI în anatomo-patologie.** Prezentarea a condus la discuții pro- și contra privind rolul AI în domeniul anatomo-patologiei, dată fiind acuratețea încă sub-optimală a predicției, dar și exemplul reușit al digitalizării integrate în specialitatea imagistică, concluzionându-se că **AI poate deveni un fenomen lucrativ în viitor, cu rol în augmentarea expertizei umane.**

## Perspectiva medicilor oncologi

Echipele multidisciplinare reunesc la masa decizională principalele competențe și expertiza complementară a membrilor echipei pentru a discuta diagnosticul și găsi cele mai bune abordări terapeutice pentru pacienții oncologici. **Adevăratul potențial al medicinei (oncologiei) de precizie poate fi atins numai prin integrarea tuturor perspectivelor, într-o manieră centrată pe pacient și colaborativă în toate etapele: prevenție, diagnostic, tratament și urmărire.**

Panelul alcătuit din lideri de opinie oncologi a discutat modul în care progresele tehnologice se translatează în progrese terapeutice, precum și importanța diagnosticului precoce și precis

(prin profilul de biomarkeri) ca pas esențial pentru rezultate clinice de succes, cu impact asupra evoluției bolii. În cadrul discuțiilor a fost subliniată **necesitatea consolidării colaborării și intensificării dialogurilor între anatomo-patologi și oncologi** pentru a putea înțelege și integra rezultatele în context clinic și **pentru a putea construi cel mai bun plan de tratament pe fundația oferită de medicul anatomo-patolog.** Toți participanții la eveniment au fost de acord că numai printr-o cooperare mai strânsă între cele două specialități pacienții pot beneficia cu adevărat de avansul tehnologic și terapiile inovatoare actuale.

Notă: În panel au participat Dr. Mircea Dediu (București), Prof. Dr. Tudor Ciuleanu (Cluj-Napoca), Prof. Dr. Adina Croitoru (București), Dr. Mihai Marinca (Iași), Prof. Dr. Laura Mazilu (Constanța), Prof. Dr. Șerban Negru (Timișoara), Dr. Daniela Zob (București), Dr. Michael Schenker (Craiova)



# PROGRAM

## DAY 1 | APRIL 19<sup>TH</sup>

### Welcome & Program Overview

AstraZeneca

### Opening Session - Fireside Chat

The Role of Pathology in the Evolving Landscape of Precision Medicine- The Why

Prof. Dr. Laura Mazilu (Constanța), Dr. Daniela Zob (București), Dr. Dragoș Median (București), Conf. Dr. Adina Croitoru (București), Dr. Mircea Dediu (București), Prof. Dr. Tudor Ciuleanu (Cluj-Napoca), ȘL Dr. Mihai Marinca (Iași)  
**Chair: Prof. Dr. Diana Ionescu (Canada), Prof. Dr. Șerban Negru (Timișoara)**

## DAY 2 | APRIL 20<sup>TH</sup>

### Setup the stage: “Breaking the Fourth Wall”

Prof. Dr. Diana Ionescu (Canada)

Tissue is the Issue : Tissue Acquisition and Processing for biomarker testing

Prof. Dr. Ovidiu Pop (Oradea)

Are Cytology Samples Suitable for Biomarker Testing?

Dr. Florina Vasilescu (București)

### Discussion - Panel

**Chair: Prof. Dr. Diana Ionescu, Dr. Ovidiu Pop**

Germline Testing in Solid Tumors: A BRCA Testing Update

Prof. Dr. Aleodor Andea (USA)

TPS in Lung Cancer and CPS On All the Others: the Why and How Of PD-L1 Testing

Prof. Dr. Diana Ionescu (Canada)

HER2 In Breast Cancer - Standard of Care

Dr. Bogdan Fetica (Cluj-Napoca)

HER2 In Breast Cancer: Reassessing the Low

Dr. Mihai Stoicea (București)

### Discussion - Panel

**Chair: Prof. Dr. Diana Ionescu, Dr. Bogdan Fetica**

Molecular Pathology of Mesothelioma

Prof. Dr. Lucian Chirieac (USA)

Molecular Testing in Gastrointestinal Malignancies

Prof. Dr. Celia Mărginean (USA)

Biomaker Testing in GU Cancers

Prof. Dr. Alis Dema (Timișoara)

Lung Cancer Genetic Testing- Standard of Care and Beyond

Prof. Dr. Ovidiu Pop (Oradea)

### Discussion - Panel

**Chair: Prof. Dr. Lucian Chirieac, Prof. Dr. Ovidiu Pop**

Two Important “R”s in Molecular Testing: Reporting and Reimbursement

Conf. Dr. Maria Olinca (București)

NGS Validation and Standardization: a Requirement for Quality

Prof. Dr. Ioana Neagoe (Cluj-Napoca)

Unlocking the Potential of AI for Biomarker Prediction in Pathology: From Pixels to Molecules

Dr. Emilian Olteanu (Timișoara)

### Discussion - Conclusions of DAY 2

**Chair: Prof. Dr. Ioana Neagoe, Prof. Dr. Ovidiu Pop**

**Break out workshops - Part 1**

**Major Immunohistochemical Biomarkers | Prof. Dr. Diana Ionescu**

1. Immunohistochemistry (IHC) for mismatch repair (MMR) proteins in colorectal and endometrial cancers.
2. ER, PR, Her2/Neu and Ki67 in Breast Cancer
3. Immunohistochemistry (IHC) for ALK, ROS1 in Non-Small Cell Lung Carcinoma
4. PD-L1: Lung, Upper GI, Head and Neck, Cervix, Triple Negative Breast Cancers (TNBC)
5. Immunohistochemistry (IHC) for p53 in endometrial cancers

**NGS | Prof. Dr. Aleodor Andea**

1. Pre-analytical phase Adequacy of tumor samples for molecular testing
2. Analytical phase Advantages and limitations of the main molecular biology approaches
3. Post-analytical phase Main results, reporting and genomic databases.

**Break out workshops - Part 2**

**Major Immunohistochemical Biomarkers | Prof. Dr. Diana Ionescu**

**NGS | Prof. Dr. Aleodor Andea**

**ROUNDTABLE DISCUSSION**

Integrating Pathology and Biomarker Testing into Clinical Oncology- The How

Prof. Dr. Laura Mazilu (Constanța),  
Dr. Daniela Zob (București),  
Dr. Dragoș Median(București),  
Prof. Dr. Tudor Ciuleanu (Cluj-Napoca),  
Prof. Dr. Ovidiu Pop (Oradea),  
Prof. Dr. Aleodor Andea (Oradea),

**Chair: Conf. Dr. Michael Schenker (Craiova)  
Prof. Dr. Diana Ionescu (Canada)**





**Referințe:** 1. Cheung CC, et al. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019;27(10):699-714; 2. Wolff AC, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-2122; 3. Modi S, et al. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20; 4. Comunicat de presă FDA „FDA Approves First Targeted Therapy for HER2-Low Breast Cancer”, 5 august 2022, disponibil la <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-her2-low-breast-cancer>; 5. College of American Pathologists, Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast, martie 2023, disponibil la [https://documents.cap.org/documents/Breast.Bmk\\_1.5.0.1.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/documents/Breast.Bmk_1.5.0.1.REL_CAPCP.pdf); 6. International Agency for Research on Cancer, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5: Thoracic Tumours, 2021, Lyon, Franța; 7. Hmeljak J, et al. *Cancer Discov*. 2018;8(12):1548-1565; 8. Bueno R, et al. *Nat Genet*. 2016;48(4):407-416; 9. Bang YJ, et al. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697; 10. Kammerer-Jacquet SF, et al. *Mod Pathol*. 2019;32(9):1303-1309; 11. Hoogland AM, et al. *Biomed Res Int*. 2014;2014:341324; 12. Lotan TL, et al. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(7):e15-e29; 13. Epstein JI, et al. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-252; 14. Udager AM, Tomlins SA. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(11):a030601; 15. Meisel A, Hochmair M. *healthbook TIMES Oncology Hematology*. 2020;3(1):20-35; 16. FutureProofing Healthcare, Romania - Personalised Health Index, disponibil la <https://futureproofinghealthcare.com/en/romania-personalised-health-index#scale-up-funding>; 17. Mery B, et al. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20057; 18. Gargis AS et al, *Nat Biotechnol*. 2015;33(7):689-93; 19. Chakravarty D, Solit DB. *Nat Rev Genet*. 2021;22(8):483-501; 20. Fu Y et al, *Nat Cancer*, 2020;1:800-810; 21. Echle A, et al, *Br J Cancer*. 2021;124(4):686-696; 22. Sha L et al, *J Pathol Inform*. 2019;10:24.

Acest material este destinat profesioniștilor în domeniul sănătății.  
 Pentru solicitări de **informație medicală**, vă rugăm să ne scrieți la adresa: [Informatie.Medicala@AstraZeneca.com](mailto:Informatie.Medicala@AstraZeneca.com)  
 Material realizat cu sprijinul MedInteractiv Plus.

RO-16025 / 05.2022

AstraZeneca Pharma SRL  
 Bucharest Business Park-D, et.1, str. Meneutului nr. 12, 013713, București  
 Tel.: +40 21 317 60 41 | e-mail: [office.romania@astrazeneca.com](mailto:office.romania@astrazeneca.com)

