



BIBLIOTEKA DE BIOMARKERI

ediția 2.0

București, 26-27 aprilie 2024

HER2

NTRK

PD-L1

KEAP1

BRCA

MSI

STK11

EGFR

ROS1

KRAS



138
participanți



2
paneluri
interdisciplinare



15
lectori



6
specialități

Cea de-a doua ediție a evenimentului **Biblioteca de Biomarkeri (BB)** s-a desfășurat între 26 și 27 aprilie 2024, în același loc încărcat de istorie – aula Bibliotecii Centrale Universitare “Carol I” din București. Ediția din 2024 a reunit 138 de participanți din toată țara, în special medici anatomo-patologi și oncologi. Cu o agendă dinamică și invitații permanente la discuții, în vizorul actualei ediții au fost două entități cu incidență și prevalență ridicate: cancerul mamar și cancerul bronho-pulmonar.

Aniversarea de 1 an a evenimentului BB a fost cu atât mai festivă cu cât nevoia de organizare într-o societate de profil discutată amplu în 2023 s-a concretizat la ediția 2.0, când s-a anunțat constituirea **Uniunii Patologilor (UNIPAT)**, cu peste 600 de membri înscrși deja.

Pornind de la opiniile și recomandările transmise de participanții de la prima ediție a manifestării, când sesiunile interdisciplinare și atelierile de lucru au fost cele mai apreciate, **cuvintele cheie ale ediției 2024 au fost: dialog, confluente și intersecții, confesiuni și orizonturi deschise.** Discuțiile cu aplicabilitate directă în practica curentă a medicilor anatomo-patologi și oncologi au adus în prim plan **evaluarea biomarkerilor cheie** în cele două tipuri de tumori solide și **multidisciplinaritatea.**

De o importanță covârșitoare în confirmarea diagnosticului, stadializarea tumorală și stabilirea parcursului terapeutic al unui pacient oncologic, ultimii ani au adus **schimbări importante în peisajul biomarkerilor**, iar evaluările histo-patologice, moleculare și serologice și-au demonstrat valoarea în managementul cancerelor mamare

și bronho-pulmonare. În prezent, **managementul optim al celor două patologii nu se mai poate realiza fără o echipă multidisciplinară**, care să poată determina cea mai bună strategie terapeutică pentru fiecare pacient. Astfel, la ediția 2.0 **panelurile de discuții interdisciplinare, centrate pe pacienți au fost extinse către mai multe specialități conexe** și au fost invitați experți imagiști, chirurghi și pneumologi, care, alături de experții anatomo-patologi și oncologi au expus cazuistica și experiența personală și/sau instituțională.

Managementul colaborativ este imperativ pentru optimizarea rezultatelor pacienților și analizele recente arată că **luarea deciziilor în echipa multidisciplinară se corelează cu beneficii de supraviețuire**, atât în cancerul mamar, cât și în cancerul bronho-pulmonar. Deși rămân multe etape de pus la punct în parcursul pacientului oncologic din România (screening, acces rapid la terapii inovatoare) și activitățile actuale sunt abia la început, în ultimii ani s-au depus eforturi multiple în implementarea Planului Național de Combatere a Cancerului, cu reglementarea traseului pacientului oncologic și lansarea subprogramelor de diagnostic genetic și a panelurilor de teste țintite.

Ce rezervă viitorul în domeniul vast și dinamic al medicinei de precizie, cum se vor repercuta descoperirile în noi algoritmi diagnostici și strategii terapeutice, cât de repede se vor translata descoperirile în practica clinică și cum se va extinde aplicabilitatea inteligenței artificiale în continuumul îngrijirii pacienților rămân întrebări deschise la care comunitatea medicală așteaptă cu interes răspunsurile.

Programul Național de Diagnostic Genetic în Oncologie

În prima sesiune din BB 2.0 a fost vizat Planul Național de Combatere a Cancerului și a fost deschisă de **Prof. Dr. Ovidiu Pop** (Oradea). După concept, se poate discuta în prezent de implementare și după multe discuții aprinse, **normele tehnice ale Programului Național de Diagnostic Genetic în Oncologie, au fost publicate** în Monitorul Oficial în septembrie 2023.

Programul include:

- Subprogramul de diagnostic genetic al tumorilor solide maligne
- Subprogramul de diagnostic și de monitorizare a afecțiunilor hematologice maligne

Mai multe **panouri de teste** sunt decontate de CNAS pentru tumori solide (cancer colo-rectal,

mamar, ovarian și pulmonar [NSCLC]), respectiv leucemie limfocitară cronică și alte hemopatii maligne în scop de stabilire a diagnosticului de certitudine, respectiv stabilire a profilului molecular.

Referatele de solicitare pot fi completate de mai multe specialități medicale: oncologie, pneumologie, chirurgie toracică și anatomo-patologie. Momentan formularele nu se pot trimite on-line, dar acesta va fi următorul pas. În prezent, mai multe laboratoare și unități medicale derulează subprogramul de diagnostic pentru tumori solide și diagnosticul hemopatiilor maligne. Programul este scrutat și traseul blocului de parafină modificat, astfel încât timpii de evaluare să se reducă.

Aspecte practice de diagnostic și biomarkeri cheie în cancerul bronho-pulmonar

Primul **atelier de lucru** din seria **BioDialoguri** a fost susținut în tandem de **Prof. Dr. Diana Ionescu** (Vancouver, Canada) și **Prof. Dr. Ovidiu Pop** (Oradea) și încheiat cu o intervenție privind aplicabilitatea inteligenței artificiale realizată de **Dr. Emilian Olteanu** (Timișoara).

S-a discutat despre **diagnosticul inițial al cancerului bronho-pulmonar (CBP) și importanța țesutului de calitate**, de la modul de obținere până la procesare, în funcție de diferitele probe biologice (citologie, biopsie bronșică sau deschisă, lichid pleural sau rezecție chirurgicală). Moderatorii au exemplificat cu imagini din arhiva personală diferite situații și au punctat elementele practice importante pentru fiecare tip de proceduri prin care se recoltează specimenul bioptic, subliniind necesitatea discuțiilor pe care medicii anatomo-patologii trebuie să le aibă cu chirurgii, pneumologii sau radiologii intervenționiști, astfel încât calitatea și dimensiunea țesutului recoltat să fie optime. Participanții au remarcat că în provincie realitatea clinică diferă față de centrele universitare și, de multe ori, comunicarea inter-specialități este lacunară. Un alt subiect abordat a fost cel al **imunohistochemiei (IHC) ca metodă de diagnostic** în CBP non-microcelular (NSCLC), având în vedere sensibilitatea și specificitatea,

precum și valorile de predicție pozitivă și negativă diferite în funcție de biomarkerii evaluați, discuțiile vizând în special expresia *TTF1* și *SATB2*. IHC rămâne o metodă auxiliară în diagnosticul NSCLC, iar informațiile clinice și paraclinice sunt extrem de importante, deși medicii anatomo-patologi din România nu au acces la toate aceste date. Cum în CBP metastazat, tratamentul este stabilit în funcție de profilul molecular, trebuie să fie păstrat suficient țesut pentru testare moleculară, recomandându-se prudență în numărul colorațiilor IHC și a evaluărilor fără semnificație clinică.





Răspunsul patologic post-terapie neoadjuvantă este surogat al supraviețuirii globale, ceea ce arată responsabilitatea ridicată pe care medicul anatomo-patolog o are în aprecierea răspunsului patologic în acest context. Sunt două sisteme de evaluare – criteriile IASCL¹ și irPRC², diferența majoră constând în patul tumoral, unde irPRC ia în considerare inclusiv patul de regresie peritumoral. De aceea, sunt necesare ghiduri care să includă recomandări clare de evaluare.

Următoarea temă adusă în discuție a fost cea a **biomarkerilor existenți și emergenți în NSCLC**. Standardul de îngrijire actual implică testarea moleculară a mutațiilor *EGFR* (exoni 18-21), *BRAF V600E*, *MET* și rearanjărilor genelor *ALK*, *ROS* și *NTRK*. Spectrul biomarkerilor emergenți pentru tratamente dezvoltate recent sau în curs de aprobare include rearanjări la nivelul genelor *RET*, *NRG1*, mutațiile *EGFR* (exon 20), *KRAS G12*, *HER2*, amplificări *MET* și mutații de rezistență la nivelul genelor *EGFR*, *ALK* și *ROS1*³⁻⁹. În ceea ce privește IHC *ALK*, moderatorii au subliniat importanța unei metode robuste și a controlului extern de calitate și au amintit situațiile în care pot exista discordanțe între IHC *ALK* (expresie pozitivă) și FISH (rearanjări nedetectabile), recomandând efectuarea exercițiilor puse la dispoziție de CAP-ACP (<https://cbqreadout/ca>)¹⁰. În plus, în cadrul discuțiilor cu participanții, a fost apreciat faptul că este important să realizeze atât evaluarea IHC, cât și testarea moleculară NGS. Referitor la PD-L1, a fost subliniat faptul că este biomarker predictor al posibilității de răspuns la tratament, spre deosebire de *EGFR*, *ALK* și *ROS1*, care fiind mutații *driver*, sunt predictorii ai

răspunsului la tratament. **Modul de prelucrare a țesutului și standardizarea prelucrării devin extrem de relevante în prezent**, când testarea biomarkerilor are rol crucial în stabilirea tratamentului în NSCLC și necesită o cantitate suficientă de țesut de calitate.

Despre **procedurile pe bază de inteligență artificială (AI) aprobate și utilizate în clinică în testarea PD-L1** a amintit **Dr. Emilian Olteanu**, care a revelat că reglementările pentru dispozitivele medicale utilizate pentru testarea in vitro (IVDR) devin mai stricte pentru evaluările IHC care utilizează module AI. Există mai multe instrumente (*software*) utilizate în prezent în patologia digitală în Europa (au marca Comisiei Europene [IVD-CE]), de ex., cele de la Visiopharm, Aiforia, Roche, etc. Aspectele care țin de securitatea datelor trebuie bine puse la punct, a subliniat **Dr. Olteanu**, de aceea posibilitatea de a avea servere care stochează date intern (*in-house*) joacă un rol important. Soluțiile actuale sunt fie cu stocare în *cloud* și/ sau inclusiv pe servere interne, fiecare soluție cu caracteristicile proprii. Viitorul AI în evaluarea histo-patologică din CBP pare să aibă în vedere nu doar cuantificarea tiparelor de creștere, ci mai ales **predicția statusului mutațional tumoral pe baza caracteristicilor morfologice** subtile de pe lamele incluse în evaluare^{11,12}. În ceea ce privește implementarea patologiei digitale pe scară largă, aceasta nu este lipsită de provocări, una din ele fiind lipsa finanțării, așa cum indică și articolul¹³ publicat de un colectiv din România în 2023: Vigdorovits A et al, *Cancers (Basel)*. 2023;15(23):5692.

Aspecte practice de diagnostic și biomarkeri cheie în cancerul mamar

Cel de-al doilea atelier de lucru din seria **BioDialoguri** a fost susținut de **Dr. Mihai Stoicea** (București) și **Dr. Bogdan Fetica** (Cluj-Napoca), iar despre aplicabilitatea AI a discutat **Dr. Emilian Olteanu** (Timișoara).

Circuitul specimenelor seno-patologice pleacă de la colectare și parcurge mai multe etape bine definite (fixare, procesare, examinare convențională, teste suplimentare, testări moleculare) până stabilirea diagnosticului morfo-patologic și ulterior a strategiei terapeutice în echipă multidisciplinară. Deși are la bază investigații paraclinice, **diagnosticul histo-patologic este în esență centro-clinic**, a arătat **Dr. Stoicea**. Diferitele tipuri de specimene (citologie pe lamă, citoblocuri, țesut tumoral) se examinează intra-operator, convențional și prin testare moleculară. Examinarea intra-operatorie este utilizată pentru determinarea caracterului benign, malign sau nedeterminat al tumorii, integritatea marginilor de rezecție și/sau statusul ganglionului santinelă. Examinarea convențională morfo-patologică stabilește diagnosticul, are rol prognostic și predictiv, determină statusul marginilor de rezecție și evaluează răspunsul patologic la terapia neoadjuvantă. În ceea ce privește testarea moleculară, calitatea și cantitatea țesutului recoltat sunt cruciale. **Dr. Stoicea** a insistat pe o serie de **aspecte practice semnificative și utile** pentru medicul anatomo-patolog: detalii privind orientarea biopsiei, fixarea cu formalină tamponată, transferul rapid al specimenelor post-recoltare (în max. 24 de ore) și furnizarea datelor clinice și investigațiilor paraclinice, în special examenele imagistice cu marcaj. Totodată, **Dr. Stoicea** a scos în evidență **importanța controlului extern**, utilizării aceluiași **standard de raportare** în funcție de

tipul specimenului și **necesității implementării rapoartelor sinoptice**.

Despre **principalii biomarkeri testați în mod uzual în cancerul mamar** și particularitățile acestor testări a discutat **Dr. Bogdan Fetica**. Cu un paralelism între cărțile care i-au marcat diferitele etape de dezvoltare personală și principalele învățăminte extrase de-a lungul acestui parcurs evolutiv, **Dr. Fetica** a dezbătut evaluările statutului receptorilor hormonal și proteinei ki-67, precum și a expresiei PD-L1 și HER2. Pentru fiecare biomarker au fost punctate modul de raportare a rezultatelor, utilitatea practică și particularitățile fiecărei testări și/sau indicații și toate cazurile au fost ilustrate cu imagini din arhiva personală. La final, **Dr. Fetica** a reiterat panelurile de teste decontate în Programul Național de Diagnostic Genetic în Oncologie, menționând că **statusul HER2-low este inclus în noul formular de diagnostic în cancerul mamar invaziv**.

În ceea ce privește **aplicabilitatea AI în evaluările histo-patologice din cancerul mamar**, **Dr. Emilian Olteanu** a reamintit despre trecerea de la IVD-CE la IVDR și obligativitatea complianței la reglementările din domeniu. Cu diferite particularități în ceea ce privește normele aplicate în prezent (IVD-CE sau IVDR) și tipul de date stocate (*cloud* și/sau pe servere interne), au fost menționate diferitele module de AI existente în evaluările din cancerul mamar: VisioPharm (utilizat în Europa) și Paige (utilizat mai mult în SUA) pentru evaluarea statusului limfo-nodal, VisioPharm pentru ki-67, Aiforia pentru receptorii hormonal, iar pentru IHC HER2 programele software dezvoltate de VisioPharm în colaborare cu NordiQC, respectiv platforma Roche uPath, care însă necesită folosirea obligatorie a clonei HER2 (4B5) scannerelor dezvoltate intern.



Pacientul cu cancer mamar în echipa multidisciplinară

Primul panel multidisciplinar din seria **Confluente și intersecții** a reunit specialitățile radiologie și imagistică medicală, anatomie patologică, chirurgie și oncologie medicală, care au discutat despre traiectoria pacienților cu cancer mamar, rolul fiecărei specialități și etapele principale în care specialitățile se intersectează și colaborează de-a lungul diagnosticului, tratamentului și monitorizării pacienților.

Rolul imagisticii mamare a fost trecut în revistă de **Dr. Mihai Lesaru** (București). În traiectoria pacientei cu cancer mamar, **medicul specialist în radiologie și imagistică medicală joacă un rol important în screening, depistarea oportunitică, stadializarea bolii și monitorizarea post-terapeutică**. În România în acest moment nu există un program național de screening, dar s-au derulat o serie de proiecte pilot în Iași și Cluj-Napoca. Aceste proiecte pilot au revelat provocările asociate screeningul: modul de organizare și preluare a pacienților pozitive și creșterea volumului de intervenții chirurgicale pentru a putea stabili diagnosticul morfo-patologic. În cazul depistării oportunistice la pacienți cu simptomatologie prezentă sau nu,

pentru diagnostic se recomandă utilizarea tuturor metodelor de explorare imagistică (de ex., mai întâi mamografie și tomografie computerizată). În specialitatea radiologie și imagistică medicală se întrevide un rol crescut al AI în screening și diagnostic, iar extragerea caracteristicilor predictive pentru răspunsul la tratament pe baza evaluărilor imagistice (sau *radiomics*) este o arie de mare interes.

Rolul ramurii anatomo-patologie în cancerul de sân a fost discutat de **Prof. Dr. Diana Ionescu** (Vancouver, Canada). De la screening, la diagnostic și la evaluarea biomarkerilor, **anatomo-patologul are o responsabilitate ridicată în traiectoria pacienților cu cancer mamar** și comunicarea cu celelalte specialități trebuie foarte bine calibrată. **Povara reziduală a cancerului** (*residual breast cancer [RCB]*)¹⁴ după tratamentul neoadjuvant s-a dovedit un **predictor semnificativ al supraviețuirii** fără progresia bolii la distanță, iar **calculatorul RCB** dezvoltat de echipa de la MD Anderson face parte din rapoartele sinoptice și este folosit și în centrele din România. Mai multe controverse și provocări se asociază cu markerul de proliferare ki-67, a amintit



Prof. Dr. Ionescu. Cu o variabilitate ridicată în interpretare, iar consensul Grupului Internațional de Lucru privind ki-67 (IKWG) a fost acela că **IHC ki-67 are validitate clinică în stabilirea prognosticului**, dar nu și rol predictiv¹⁵. În ultimii ani, ca urmare a dezvoltării accelerate a imunoterapiilor (IO), explorarea **expresiei PD-L1 în cancerul mamar triplu negativ** a devenit relevantă. În ceea ce privește **evaluarea HER2**, aceasta se schimbă de la modul de raportare dihotomic (negativ-pozitiv) la **spectrul mai larg de pozitivitate** cuprins între extremele 0 și 3+, unde agenții terapeutici de tip conjugat anticorp-medicament (ADC) își dovedesc eficiența. În acest sens, pentru standardizarea testării HER2 sunt foarte importante prelucrarea țesutului și procedurile pre-analitice, precum și programele externe de asigurare a calității, a reiterat **Prof. Dr. Ionescu**.

Rolul chirurgiei în cancerul mamar a fost prezentat de **Dr. Ana-Maria Mușină** (Iași), care a reafirmat **importanța multidisciplinarității în această patologie, mai ales prin prisma efectului asupra ratei de supraviețuire** (reducere cu 18% a mortalității la 5 ani)¹⁶. Maximizarea rezultatelor cosmetice prin chirurgie oncoplastică și chirurgie reconstructivă joacă un rol foarte important în cancerul mamar, deoarece au impact asupra

imaginii de sine a pacientelor și menținerii calității vieții. În contextul terapiei neoadjuvante, marcarea pre-terapeutică a tumorii și planificarea intervenției chirurgicale înainte de inițierea tratamentului sunt etape esențiale în definirea abordului chirurgical optim. În cancerul mamar în stadiu local avansat inoperabil sau cancerul mamar inflamator, chirurgia face parte din managementul multimodal, după tratamentul sistemic *per primam*. Pentru pacientele la risc înalt (de ex., cu mutații *BRCA*), mastectomia profilactică poate fi o opțiune luată în considerare pentru reducerea riscului de dezvoltare a cancerului mamar.

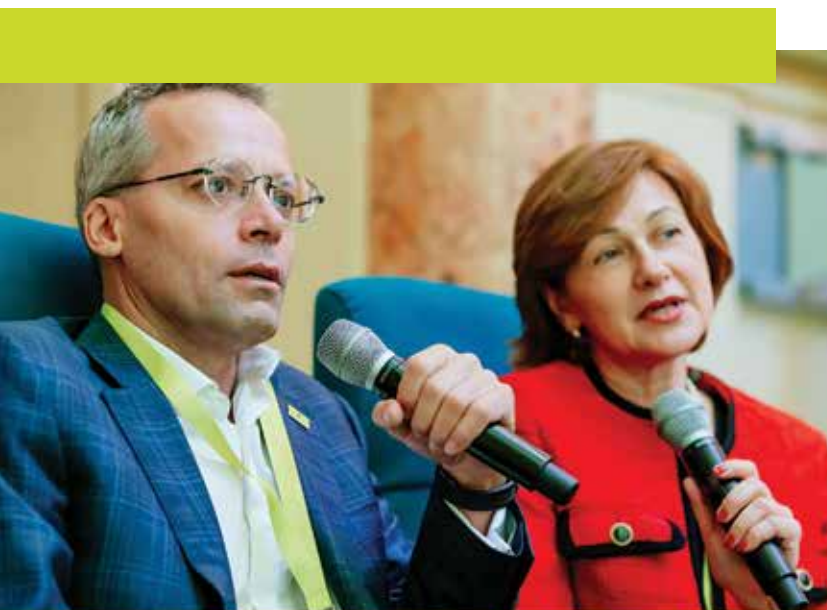
Despre rolul oncologului în cancerul mamar, **Dr. Nicoleta Antone** (Cluj-Napoca) a ales să discute pe marginea unui caz clinic cu **multiple provocări clinice** la momentul prezentării din urmă cu mai mult de 10 ani, când opțiunile terapeutice erau limitate. La această pacientă tânără (34 de ani), nulipară, cu istoric familial semnificativ (cancer ovarian al mamei și la alte 2 rude pe linie maternă) se stabilește diagnostic de carcinom mamar invaziv, local avansat, stadiu IIIA, grad 3, triplu negativ (ER 0%, PR<1%, HER2 1+, ki-67 70%, TILs 70% și expresie pozitivă PD-L1), cu metastaze ganglionare axilare. Pacienta acceptă consilierea genetică, dar refuză crioprezervarea fertilității.



Testarea genetică identifică o mutație patogenă *BRCA1*. La momentul anului 2021, standardul de tratament în context metastatic nu era foarte bine definit, dar având în vedere expresia pozitivă a PD-L1, pacienta acceptă participarea într-un studiu clinic cu imunoterapie și taxani, care după 6 luni de tratament permite realizarea mastectomiei bilaterale cu reconstrucție. Pentru boala reziduală (leziune ganglionară fără efracție capsulară), se realizează apoi tratament cu capecitabină și radioterapie, cu lipsa progresiei timp de 2 ani. În prezent, **progresele făcute în cancerul triplu negativ oferă o gamă mai largă de opțiuni terapeutice cu beneficii de supraviețuire în stadiu incipient și avansat** (chimioterapie, imunoterapie, inhibitori PARP, ADC pentru cancerule cu expresie HER-2 low). În viitor, se preconizează că biopsia lichidă, care să permită evaluarea bolii reziduale minime va fi de ajutor în optimizarea secvenței terapeutice, iar soluțiile cu intenție curativă trebuie să rămână un pilon important de cercetare.

O scurtă trecere în revistă în ceea ce privește **tratamentul din cancerul mamar HR+ HER2-** a fost realizată de **Dr. Dragoș Median** (București). **Tratamentul hormonal** este cea mai veche de

formă de terapie în cancerul mamar, cu primele constatări privind rolul castrării chirurgicale datând din secolul al XIX-lea. Anii 1950-1960 aduc în prim-plan modulatorul selectiv al receptorilor estrogenici tamoxifen, care a primit aprobare FDA în 1977. Anii '90 aduc inhibitorii de aromatază, iar începutul anilor 2002 blocantul selectiv al estrogenului (SERD) fulvestrant. În prezent, peisajul terapeutic din cancerul mamar HR+ HER2-metastazat este dominat în prima linie tratamentul hormonal în asociere sau nu cu inhibitorii CDK4/6, în timp ce alte opțiuni terapeutice includ inhibitorii căii de semnalizare PIK3K/AKT/mTOR, inhibitorii PARP, noua generație de SERD (elacestrant). Terapia hormonală are la bază blocarea funcției ovariene, producției de estrogen sau efectelor estrogenului. În context adjuvant, terapia hormonală ocupă locul primordial, tipul de tratament hormonal fiind ghidat de scorul de risc Regan¹⁷, în timp ce testele genomice au o valoare prognostică semnificativă, cu interpretare într-un registru gradual, în funcție de mai mulți parametri (mărimea tumorii, prinderea ganglionară, gradul de diferențiere). În context metastatic, **rezultatele terapeutice din era modernă sunt spectaculoase,**



a apreciat **Dr. Median**, cu beneficii de supraviețuire ce depășesc 5 ani. Și în terapia hormonală sunt în dezvoltare clase noi, care să vizeze un efect de durată.

Ultima intervenție din panelul multidisciplinar dedicat cancerului mamar a fost susținută de **Prof. Dr. Laura Mazilu** (Constanța) și a avut ca temă **evoluția conceptelor în testarea HER2 și tratamentelor anti-HER2**. Gena *HER2* a fost identificată la începutul anilor 1980 printr-un efort colaborativ al mai multe grupuri universitare din SUA, iar prima terapie anti-HER2 (trastuzumab) a fost aprobată la sfârșitul anilor 1990. Abia după 2010 peisajul terapeutic anti-HER2 devine mai efervescent, cu dezvoltarea inhibitorilor de tirozin-kinază, altor anticorpi monoclonali și ADC. **Cancerle mamare HER2+ se întâlnesc la aprox. 15%** dintre pacienții cu cancer mamar și se caracterizează prin evoluție agresivă. Înainte de apariția tratamentelor țintite anti-HER2, rata de supraviețuire era foarte scăzută. Dezvoltarea terapiilor noi, inovatoare de tip ADC a adus alte schimbări majore în ceea ce privește spectrul

HER2, care s-a dovedit mai mult decât alb/negru (pozitiv/negativ), iar aplicabilitatea practică a “zonelor gri” a crescut în mod semnificativ. **În jur de 50-55% dintre carcinoamele mamare se dovedesc a fi în “zona gri” (HER2-low)**, pentru care, în prezent, există soluții terapeutice. O dată cu aprobarea trastuzumab, și ghidurile ASCO-CAP au cunoscut o evoluție a recomandărilor, iar în prezent **spectrul expresiei HER2-low este recunoscut ca fiind continuu**. Fără a fi un nou subtip de cancer mamar, **tumorile cu expresie HER2-low reprezintă o entitate acționabilă și HER2-low un biomarker pentru tratamentul cu ADC**. O dată cu extinderea strategiilor terapeutice, a crescut și complexitatea testării HER2 și a adus provocări suplimentare, cu importanța diferențierii inclusiv între IHC 0 și IHC1+ și recunoașterea instabilității HER2 la progresia bolii, ceea ce impune rebiopsiere și retestare. În acest context în care **identificarea expresiei HER2-low a căpătat relevanță clinică**, educarea și instruirea continuă a anatomo-patologilor sunt componente esențiale pentru creșterea ratelor de concordanță în interpretarea expresiei HER2.



Pacientul cu cancer bronho-pulmonar în echipa multidisciplinară

Cel de-al doilea panel multidisciplinar din seria **Confluente și intersecții** a reunit specialitățile pneumologie, anatomie patologică, chirurgie toracică și oncologie medicală, care au discutat despre parcursul complicat pe care pacienții cu cancer bronho-pulmonar (CBP) îl au, rolul fiecărei specialități și etapele principale în care specialitățile se intersectează și colaborează în fiecare etapă, de la screening (eventual) la diagnostic, tratament și monitorizare.

Rolul pneumologului a fost trecut în revistă de **Prof. Dr. Ruxandra Ulmeanu** (București). Screeningul, diagnosticul și tratamentul CBP au cunoscut progrese semnificative în ultimii ani, cu impact uriaș asupra ratelor de supraviețuire, deși vârsta medie nu s-a schimbat în cancerul pulmonar (>40 ani la bărbați, >60 de ani la femei)¹⁸. Cu toate acestea, ca urmare a prezentării întârziate, **CBP este în continuare diagnosticat în stadii avansate** și, deși studiile de evaluare a impactului screeningului (NLST, NELSON) au arătat beneficii semnificative de reducere a mortalității, programele de screening nu au fost implementate pe scară largă în practica curentă, din contră, rata este foarte redusă. Screeningul de rutină al CBP la fumători prin tomografie computerizată (CT) și bronhoscopie cu autofluorescență este un subiect controversat. Diagnosticul tisular rămâne metoda standard de diagnostic, iar **Prof. Dr. Ulmeanu** a subliniat la rândul său importanța prelevării unei cantități suficiente de țesut, atât pentru diagnosticul inițial, cât și pentru testarea expresiei PD-L1 și mutațiilor *driver*. Realizarea

bronhoscopiilor în România întâmpină dificultăți din cauza susținerii financiare reduse, numărului insuficient de aparate și/sau suprautilizării celor existente, dar și a lipsei de resurse umane și serviciilor conexe (anestezie-terapie intensivă [ATI] și anatomo-patologie). În plus, bronhoscopia se asociază cu un risc înalt de accidente majore prin starea precară a pacientului, lipsa de supraveghere sau internare a pacienților în serviciile de îngrijire aferente (ATI), lipsa unei evaluări comprehensive a comorbidităților și tratamentului asociat al pacienților (în sfera neurologie și cardiologie), lipsa centrelor de paliativ și asistare a pacienților în stadii terminale. **Prof. Dr. Ulmeanu** a amintit inițiativa companiei AstraZeneca de sprijinire a accesului pacienților la screening pentru CBP prin bronhoscopie și CT toracic în grupele de risc, fără bilet de trimitere, în clinicile partenere. Diagnosticul complet în NSCLC se poate realiza doar prin colaborare multidisciplinară, cu evaluare clinică și de laborator și imagistică, diagnostic histologic, evaluarea profilului molecular și stadializare, toate fiind etape necesare pentru managementul comprehensiv al bolii.

Despre **rolul anatomo-patologului** în CBP a discutat **Prof. Dr. Ovidiu Pop** (Oradea) în contextul programului *Lung Ambition Alliance* susținut de AstraZeneca la nivelul Europei Centrale și de Est și a Țărilor Baltice (CEE-BA), în care au participat 11 medici specialiști oncologi, 5 anatomo-patologi, 4 pneumologi, 1 radiolog și 1 chirurg specialist în chirurgie toracică din regiune. Proiectul cu colectare de date din practica clinică curentă a caracterizat





“temporal” traseul pacientului cu NSCLC ca perioade de timp între diferite specialități și până la primul diagnostic și, respectiv, tratament de specialitate. În cadrul regiunii, timpii descriși au fost <50 de zile sau 50-100 de zile, România încadrându-se în a doua categorie. Timpul median de la prima vizită la medic la diagnostic a fost de 40 de zile, iar de la pneumolog la diagnostic 25 de zile. În ceea ce privește timpul de la biopsie la disponibilitatea rezultatelor testării moleculare, acesta a fost între 10-20 de zile în România. Având în vedere că orice întârziere în inițierea tratamentului crește riscul de deces, în timp ce **luarea deciziilor în echipa multidisciplinară se corelează cu beneficii de supraviețuire**^{19,20}, este imperioasă realizarea consorțiilor care să stabilească și reglementeze parcursul pacientului cu NSCLC.

Rolul chirurgului de chirurgie toracică în echipa multidisciplinară din CBP a fost prezentat de **Dr. Codin Saon** (Brașov), care a amintit că aprox. 30% dintre pacienții cu NSCLC efectuează intervenții chirurgicale în scop curativ, în special în stadiile I și II. **Rezecabilitatea** se evaluează de către medicul chirurg pe baza mai multor factori: dimensiunea, poziția și gradul de invazivitate a tumorii primare și ganglionii limfatici prinși, implicarea stațiilor ganglionare mediastinale, prezența nodulilor multipli intra-lobulari, necroza tumorii sau volumul crescut. Pe lângă rezecabilitate, se evaluează **operabilitatea medicală** în cadrul echipei multidisciplinare, în funcție de statusul de performanță, comorbidități, vârstă, risc cardiac și funcția pulmonară. În prezent, tendința este de a utiliza un abord cât mai puțin invaziv (de

exemplu, chirurgia toracică video-asistată [VATS]) sau chirurgie robotică, însă ultima este mai puțin accesibilă din cauza costurilor ridicate). Mai mulți factori influențează **riscul de recurență post-intervenție chirurgicală**, printre care: statusul de fumător, mărimea tumorii, invazia vasculară, iradierea pre-operatorie. Rata de recurență post-rezecție diferă în funcție de stadiul patologic și este cuprinsă între 30-77%²¹, de aceea, monitorizarea se realizează mai frecvent în primii 2-3 ani post-rezecție, la 3-6 luni, inclusiv a recidivelor la distanță și în special a metastazelor cerebrale, a punctat **Dr. Saon**.

Prima intervenție privind **rolul oncologului** în managementul pacienților cu CBP s-a axat pe **tratamentul farmacologic din stadiile inițiale, în special imunoterapia (IO)**. Pornind de la ratele de supraviețuire la 60 de luni în funcție de stadiu, **Prof. Dr. Laura Mazilu** (Constanța) a subliniat că în stadiile inițiale se are în vedere curabilitatea prin intervenții multimodale, locale și sistemice. În era pre-IO, chimioterapia adjuvantă și neoadjuvantă confereau doar o îmbunătățire redusă a supraviețuirii^{22,23}. Terapia țintită cu **osimertinib** a arătat beneficii importante de supraviețuire, inclusiv scăderea riscului de recidive la nivelul sistemului nervos central (SNC) la pacienții cu NSCLC în stadii IB-IIIa cu mutație **EGFR** pozitivă^{24,25}, iar **alectinib** a fost aprobat de FDA ca tratament adjuvant în CBP incipient (IB-IIIa) cu mutație **ALK** pozitivă²⁶. În ultimii ani, paradigma terapeutică în CBP rezecabil fără mutații **ALK** sau **EGFR** se schimbă semnificativ, cu diferite abordări și secvențe terapeutice posibile în adjuvantă sau neoadjuvantă, pe baza multiplelor

studii clinice randomizate cu agenți IO. Pe lângă testarea statusului mutațiilor *EGFR* și *ALK*, în stadiile incipiente ale CBP este utilă cunoașterea expresiei PD-L1; chiar dacă cel mai mare beneficiu conferit de IO este la pacienții cu expresie PD-L1 pozitivă și în stadii avansate, beneficiile se observă și în alte subgrupuri. IO este încă la început “de drum” în stadiile inițiale ale CBP, de aceea rămân **multe provocări și dileme asociate cu IO în neoadjuvanță**, de exemplu: este intervenția chirurgicală obligatorie pentru toți pacienții, ce subgrupuri pot beneficia ulterior de IO în adjuvanță, care este rolul biopsiei lichide (ADNct), există pacienți pentru care terapia sistemică nu se mai indică, administrarea IO în neoadjuvanță și adjuvanță conferă beneficii mai mari decât IO neoadjuvanță sau IO adjuvanță. Studiile în curs de derulare și viitoare vor aduce răspuns la aceste întrebări.

Despre **rolul oncologului în CBP în stadiul metastatic** a discutat **Dr. Răzvan Curcă** (Alba-Iulia). NSCLC este diagnosticat de obicei în stadii avansate și majoritatea pacienților cu NSCLC în stadiul III prezintă tumori nerezecabile^{27,28}. Acest stadiu este cel mai heterogen și totodată cel care necesită cel mai mult multidisciplinaritatea. De

altfel, **ghidurile internaționale**^{7,29} **recomandă evaluarea fiecărui pacient cu NSCLC stadiul III în cadrul unei echipe multidisciplinare**, unde chirurgul, radioterapeutul și oncologul joacă un rol foarte important. În România, echipa multidisciplinară nu este perfectă, sunt încă nevoi neacoperite (de ex., sunt foarte puțini chirurghi specialiști în chirurgie toracică, investigațiile imagistice nu este complete în toate cazurile etc), însă se fac progrese, a remarcat **Dr. Curcă**. În schimb, în stadiul IV metastazat sunt disponibile foarte multe opțiuni terapeutice, însă pentru a putea lua o decizie complet informată, oncologul are nevoie de foarte multe informații și un panel comprehensiv de testări moleculare, fără de care managementul terapeutic farmacologic nu se poate stabili. În România, testările moleculare includ în principal mutațiile *ALK*, *EGFR*, *ROS1*. Pentru IO, în afară de cunoașterea expresiei PD-L1 încă nu există un alt biomarker validat. În carcinomul pulmonar microcelular, spre deosebire de NSCLC, progresele terapeutice au stagnat 30 de ani. Introducerea IO în asociere cu chimioterapia în prima linie (2019 și 2020) reprezintă schimbarea cea mai importantă, însă opțiunile terapeutice rămân limitate.



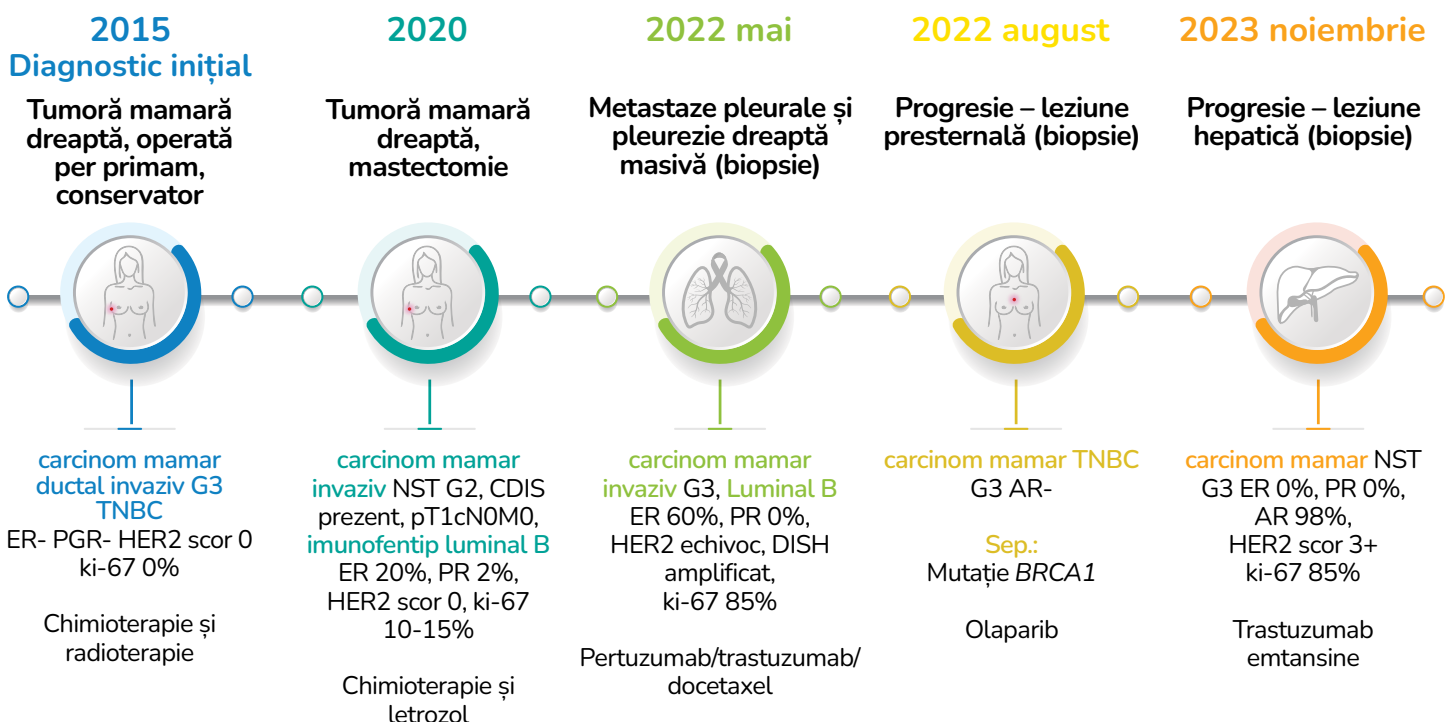
Confesiuni – practica clinică aplicată

Seria confesiunilor din practica clinică a fost deschisă cu o prezentare susținută de **Dr. Mihaela Cristina Olaru** (București), care a discutat despre **importanța clinică a PD-L1 pentru pacientul cu CBP**. Inhibiția acestei proteine transmembranare, descoperită în 1999, sau a receptorului său PD-1, determină amplificarea răspunsului anti-tumoral, citotoxic al celulelor T și pe acest mecanism se bazează **imunoterapia**. Există mai multe praguri pentru determinarea expresiei PD-L1, în funcție de modul în care au fost definite în studiile clinice randomizate derulate de diferite companii farmaceutice și tehnica folosită, a precizat **Dr. Olaru**. Un aspect relevant în practică pentru determinarea expresiei PD-L1 îl reprezintă **heterogenitatea intra-tumorală**, care explică faptul că tumorile cu expresie inițial “negativă” pot prezenta răspuns la terapia anti-PD-L1. Testarea expresiei PD-L1 este importantă pentru stabilirea managementului terapeutic de primă linie în NSCLC. După o scurtă prezentare a rezultatelor studiilor clinice cu principalii agenți IO utilizați în practica clinică, **Dr. Olaru** a discutat cazul unui pacient fumător, în vârstă de 61 de ani cu carcinom scuamos keratinizat *EGFR* și *ALK* negativ în stadiul IIIB N2 M0 cu expresie PD-L1 inițial <1%, la care s-a repetat testarea peste câteva luni (2%). Tratamentul inițial a constat în chimioradioterapie la care s-a constatat răspuns parțial, astfel încât în

câteva luni s-a instituit tratament cu durvalumab. Evaluarea efectuată la 6 luni după finalizarea terapiei de 1 an cu durvalumab a indicat răspuns parțial și leziune pulmonară în scădere, arătând astfel beneficiul clinic al IO. În continuare, pacientul nu prezintă leziuni noi.

Dr. Mihai Stoicea (București) a ilustrat **plasticitatea fenotipică în carcinomul mamar**, expunând cazul unei paciente în vârstă de 47 de ani, cu antecedente heredocolaterale relevante (cancer mamar pe linie maternă, cancer de prostată pe linia paternă) la care pe piesa de excizie a fost diagnosticat carcinom mamar ductal invaziv G3 cu fenotip ER- PGR- HER2 scor 0, ki-67 0%, pentru care s-a inițiat tratament cu chimioterapie și radioterapie. Evoluția în timp este prezentată în diagrama de mai jos.

Acest caz a ilustrat **metamorfismul tumoral**, implicând atât transformare morfologică (inclusiv gradul de diferențiere), imunofenotipică și modificări genetice sau genice. Factorii determinanți sunt multipli și constau în existența mai multor celule stem tumorale, intervenții terapeutice și factori metabolici și de imunitate. Din punct de vedere terminologic, **Dr. Stoicea** a subliniat conceptele care țin de **metafenomenologia tumorală**: metaplazia, metadiferențierea și metaclonalitatea.



Problematica diagnosticului diferențial tumoră primară vs metastază în cancerul pulmonar și cancerul mamar a fost discutată de **Prof. Dr. Diana Ionescu** (Canada) și exemplificată prin cazul unei paciente în vârstă de 64 de ani care s-a prezentat cu o tumoră mamară identificată prin palpare, la care biopsia a evidențiat **carcinom mamar ductal invaziv multifocal TNBC scor Nottingham preliminar 4/9**. Se practică mastectomie bilaterală cu reconstrucție și se solicită testarea biomarkerilor. Se constată absența receptorilor hormonali (control intern și pozitiv în pentru ambii receptori hormonali) și IHC indică status HER2 negativ. Tumora fiind bine diferențiată bilateral, s-a ridicat suspiciunea unui carcinom metastatic la nivelul sânelui. În general, în serii de cazuri ample, **metastazele la nivelul sânelui, fără origine mamară, au o incidență redusă, 0,5-3%**,

provenind mai frecvent din leucemii/limfoame, melanom, cancer pulmonar sau ovarian. În cancerul pulmonar, diseminarea la nivelul sânelui se asociază cu prognostic negativ, cu durată mediană de supraviețuire de aprox. 10 luni de la momentul diagnosticului. Pentru diferențiere, cele mai frecvente colorații folosite includ TTF1 (frecvent exprimat de tumorile pulmonare) și napsina A (sensibilitate mai mare decât TTF1) pentru cancerul pulmonar, respectiv mamoglobina, GCDFP-15, GATA3 (cel mai sensibil biomarker pentru carcinomul mamar) și ER pentru cancerul mamar. La această pacientă, colorațiile cu TTF1 și napsina au fost pozitive, intense, toate colorațiile specifice pentru cancerul mamar au fost negative și evaluările imagistice ulterioare au relevat prezența unei tumori la nivel pulmonar, care la biopsie s-a dovedit adenocarcinom pulmonar.



Provocări diagnostice și perspective în cancerul bronho-punonare și mamar

Sergiu Cătălin Brici (Baia Mare)

Perspective patologice asupra mezoteliomului localizat: descoperirea caracteristicilor histologice

Provocări diagnostice:

- Simptomatologie nespecifică
- Similaritate imagistică cu alte afecțiuni patologice
- Variabilitate reactivă tisulară, asemănare cu alte tipuri de tumori pleurale/peritoneale
- Existența expertizei de specialitate

Maria Magdalena Köteles, Gheorghe-Emilian Olteanu (Timișoara)

Abordarea multidisciplinară a tumorilor pulmonare multiple: rolul patologiei moleculare

Provocări:

- Tumorile metastatice intrapulmonare au, în general, amprentă mutațională identică
- Evaluarea histologică poate fi suficientă într-un număr limitat de cazuri
- Pentru a putea diferenția tumorile pulmonare sincrone de metastazele intrapulmonare este necesară utilizarea NGS
- În România NGS nu este implementată ca tehnică diagnostică din cauza costurilor ridicate, lipsei infrastructurii necesare și lipsei rambursării

Teodora Domșa, Sorina Nicula, Alexandra Șerb, Ionuț Poinăreanu (Săcele)

Diferențierea neuroendocrină în tumorile mamar

Provocări diagnostice:

- Înainte de a stabili diagnosticul cert de tumoră neuroendocrină (NET) trebuie excluse:
 - NET bine diferențiate sau NEC, în special cele de origine pulmonară sau gastroenteropancreatică
 - Carcinoamele papilare solide și subtipul hiperplazic al carcinomului mucinos
 - Carcinoamele mamar de alte tipuri histologice cu diferențiere neuroendocrină focală

Vlad Lupu, Cristina Oprean, Robert Barna, Alis Dema (Timișoara)

"A series of unfortunate events" - guiding an older TNBC patient

Provocări și perspective:

- Screeningul reprezintă un element primordial în identificarea tumorilor mamar în stadii incipiente
- Testarea BRCA1/2 își poate avea locul la paciențele cu o vârstă mai înaintată decât intervalul recomandat
- O valoare ki-67 de 30% la diagnostic poate explica lipsa unui răspuns patologic complet în pofida unui diagnostic precoce
- Paciențele cu tumori TNBC fără răspuns patologic complet post-tratament neoadjuvant au indicație pentru administrarea olaparib în adjuvanță timp de 1 an
- Recunoașterea pacienților cu status HER2-low este esențială privind înspre viitorul apropiat

Robert Barna, Denis Anderco, Iacob Mihaela, Cristina Suci, Cristina Oprean, Vlad Lupu (Timișoara)

Cancer de sân bilateral: tumori primare sincrone sau metastază contra-laterală?

Provocări și perspective:

- Cazurile de tumori bilaterale de sân, în special când există metastaze în alte organe, reprezintă situații complexe, care necesită colaborare multidisciplinară pentru diagnostic rapid și precis
- Histologia și subtipul molecular al tumorilor primare trebuie avute în vedere pentru a stabili dacă acestea sunt tumori multiple primare bilaterale sau o tumoră unică, metastatazată în sânul controlateral
- Subtipul molecular al metastazelor prezente în alte organe este important de determinat pentru a stabili originea metastazei
- Această distincție este esențială pentru asigurarea strategiei terapeutice optime, individualizate

Diana Maria Chiorean, Sain Gligore Turdean, Mihaela Covaciuc, Rareș Georgescu, Ovidiu S Cotoi (Târgu Mureș)

Male Breast Myofibroblastoma - A rare case report

Provocări și perspective:

- Miofibroblastomul mamar apare cu incidență redusă la bărbați și se însoțește de caracteristici clinice și radiologice nespecifice
- Miofibroblastomul mamar la bărbați este considerat, în general, benign, dar necesită monitorizare activă pentru a identifica eventuale recidive locale (rar)
- Îngrijirea postoperatorie include examen clinic, examen imagistic și educația pacientului în vederea depistării rapide și intervenției prompte în caz de recidivă



Referințe: 1. Travis WD et al, *J Thorac Oncol.* 2020 May;15(5):709-740; 2. Cottrell TR et al, *Ann Oncol.* 2018;29(8):1853-1860; 3. Lindeman NI, *J Thorac Oncol.* 2013;8(7):823-59; 4. Leighl NB et al, *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3673-9; 5. Lindeman NI et al, *J Thorac Oncol.* 2018;13(3):323-358; 6. Kalemkerian GP, et al, *J Clin Oncol.* 2018;36(9):911-919; 7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small Cell Lung Cancer. Version 5.2024, disponibil la [nccn.org](https://www.nccn.org); 8. Hanna NH, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):1040-1091; 9. Melosky B et al. *Curr Oncol.* 2018; 25(1):73-82; 10. Canadian Biomarker Quality Assurance. CBQA-PCAB Readout Proficiency Testing, disponibil la <https://cbqareadout.ca/>, accesat în aprilie 2024; 11. Coudray N et al, *Nat Med.* 2018;24(10):1559-1567; 12. Tomita N et al, *Transl Oncol.* 2022;24:101494; 13. Vigdorovits A et al, *Cancers (Basel).* 2023;15(23):5692; 14. Symmans WF et al, *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22; 15. Nielsen TO et al, *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 1;113(7):808-819; 16. Pangarsa EA, *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(6):2940-2948; 17. Lambertini M et al, *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1258-1267; 18. Alexander M, Sim SY et al, *Lung.* 2020;198(6):897-907; 19. Kasymjanova G et al. *Curr Oncol.* 2017;24(5):302-309; 20. Stone E et al. *Lung Cancer.* 2018;124:199-204; 21. Subotic D, et al, *Eur Respir J.* 2016;47(2):374-378; 22. Pignon JP et al, *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552-9; 23. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. *Lancet.* 2014, 383(9928):1561-71; 24. Herbst RS et al, *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1830-1840; 25. Tsuboi M et al, *N Engl J Med.* 2023 Jul 13;389(2):137-147; 26. Solomon BJ et al. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15_suppl). TPS8569-TPS8569; 27. Aupérin A et al. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181-2190; 28. Johnson DH. *Chest.* 2000;117(4)(suppl1):123S-126S; 29. Postmus PE et al. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 4):iv1-iv21.

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

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

AstraZeneca 

RO-21449/06.2024