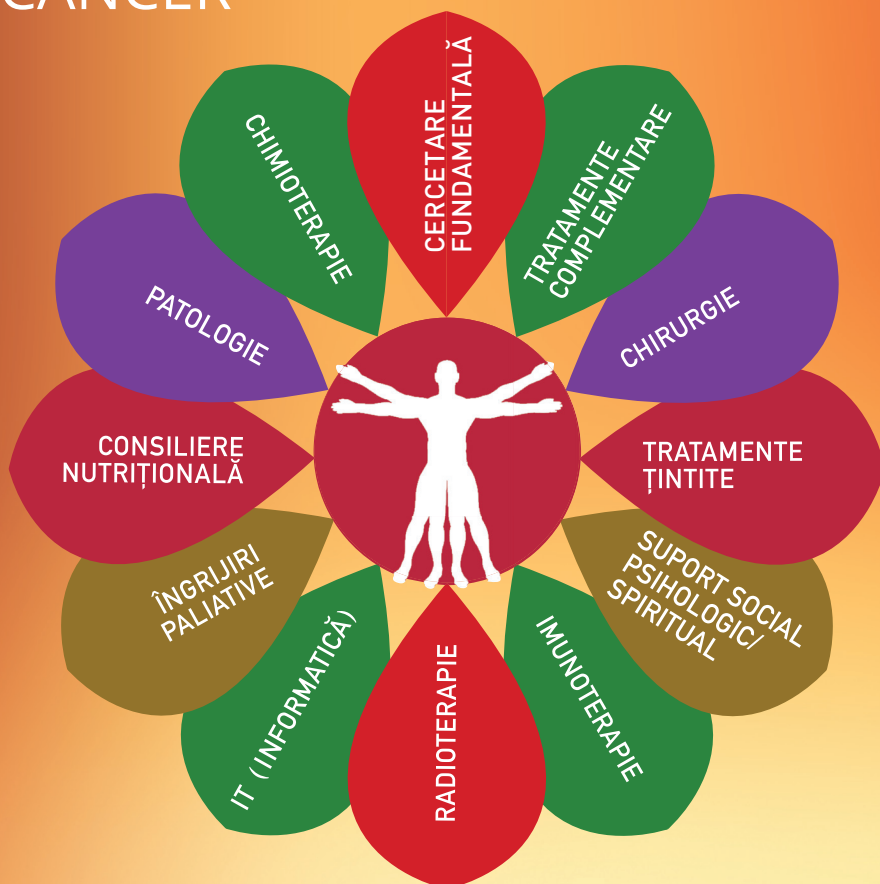




 OncoTeam Diagnostic

FUNDAȚIA DIAGNOZA MEDICALĂ

1 Primul Simpozion Translațional de Oncologie Personalizată pentru combaterea cancerului STOP CANCER



STOP CANCER

21-23 Aprilie 2017

Hotel Crowne Plaza, București, România

un eveniment de excepție • reunește nume internaționale

15 profesori româno-americani • comunicări științifice medicale

www.stop-cancer.org

contact@stop-cancer.org

Dragi colegi,

Vă mulțumim pentru participarea la primul Simpozion Translațional de Oncologie Personalizată pentru combaterea cancerului (STOP cancer), desfășurat sub egida Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” și a “Asociației Române de Chirurgie”.

La simpozion vor participa eminente specialiști oncologi chirurghi, radioterapeuți, oncologi medicali, anatomopatologi precum și cercetători din domeniul științelor fundamentale din țară, din Statele Unite ale Americii, Europa și China.

Intenția noastră este de a facilita dialogul între specialiștii oncologi din România și diaspora dar și de a crea o platformă de oncologie translațională pentru schimbul de informații și idei între cercetătorii din diferite domenii ale științelor fundamentale și clinicienii oncologi în scopul dezvoltării de proiecte comune.

Sperăm ca această platformă de colaborare să îmbunătățească atât modalitățile de diagnostic ale cancerului cât și prognosticul și calitatea vieții pentru pacienții diagnosticați cu cancer în România.

Prezența dumneavoastră la Simpozion ne onorează. Vă invităm să interacționați cu prezentatorii și să puneți cât mai multe întrebări. Colaborarea și interacțiunea sunt scopurile noastre principale, deci lăsați timiditatea la o parte, orice întrebare este binevenită!

Vă așteptăm cu drag la edițiile viitoare!

Lucrările simpozionului vor fi filmate și vor fi disponibile pe site-ul:

<http://www.stop-cancer.org>

Comitetul de organizare

CONF. DR. ADINA CROITORU

PROF. DR. CARMEN ARDELEAN

ADINA BĂLAN

ACAD. PROF. DR. IOANEL SINESCU

PROF. DR. CONSTANTINOIU SILVIU

DR. FLORIN BĂCANU

CONF. DR. ȘERBAN NEGRU

PROF. ASISTENT DR. DORU PAUL

Prezentatori din străinătate

GEORGE CĂLIN, MD, PhD Professor, Department of Experimental Therapeutics, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

MIRCEA IVAN, MD, PhD Associate Professor of Medicine and Associate Professor of Microbiology & Immunology Indiana University, Indianapolis, Indiana, USA

TUDOR OPREA, PhD Professor, Department of Internal Medicine University of New Mexico, Albuquerque, USA

ROXANA DRONCA, MD Assistant Professor Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

GABRIELA CHIOREAN, MD Associate Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, USA

DANIELA MATEI, MD Diana, Princess of Wales, Professor of Cancer Research, Professor of Medicine (Hematology/Oncology) and Obstetrics And Gynecology (Gynecologic Oncology) Northwestern Medicine, Feinberg School of Medicine, Chicago, USA

DANIEL DĂNILĂ, MD Assistant Professor, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

DORU PAUL, MD, PhD Assistant Professor Northwell-Hofstra University, New York, USA

LILIANA FLOREA, PhD Associate Professor, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine John Hopkins School of Medicine, Baltimore, USA

ANDREI BARASCH, MD Associate Professor Department of Medicine Weill Medical College of Cornell University, New York, USA

LEONARD GÎRNIȚĂ, MD, PhD Associate Professor Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

ALEXANDRU BUTURUGĂ, MD Paris, France

GABRIELA GHEORGHE, MD Assistant Professor of Pathology Children's Hospital Wisconsin, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA



STOP CANCER

Simpozionul STOP CANCER 21-23 Aprilie 2017, București

ZIUA 1, 21 Aprilie 2017

- 08:00-08:15 **Înregistrare conferință**
- 08:15-08:45 **Introducere simpozion**
- 08:15-08:45 PROF. ASISTENT DR. DORU PAUL (Northwell Health-Hofstra University, New York, SUA) – *“Cancerul: o boală în căutarea unei paradigme”*
- 08:45-09:00 **Mesajul președenției României**
DR. DIANA PĂUN, Consilier Președinte
- 09:00-09:30 Keynote lecture PROF. ASOCIAT DR. MIRCEA IVAN (Indiana University, SUA) – *“Senzorii celulari de oxigen: de la descoperire la aplicații clinice”*
- 09:30-10:50 **CANCERE PULMONARE (1)**
MODERATORI: PROF. DR. TEODOR HORVAT și DR. MIRCEA DEDIU
- 09:30-09:50 DR. NATALIA MOTAS și PROF. DR. TEODOR HORVAT (Institutul Oncologic București, UMF Carol Davila) – *“Cancere pulmonare cu afectare mediastinală”*
- 09:50-10:10 PROF. DR. IOAN CORDOȘ (UMF Carol Davila, Institutul de pneumoftiziologie Marius Nasta, București) – *“Tratamentul cancerelor pulmonare de stadiu III”*
- 10:10-10:30 PROF. DR. IOAN CRISTIAN CHIRICUȚĂ (Amethyst, București) – *“De la ce este necesar la ce este posibil în radioterapia cancerului pulmonar”*
- 10:30-10:50 DR. FLORINA VASILESCU (Spitalul Militar Central București, Onco Team Diagnostic București) – *“Carcinomul pulmonar în era terapiei țintite – rolul patologului”*
- 10:50-11:05 **PAUZĂ DE CAFEA** ☕

11:05-11:50

CANCERE PULMONARE (2)

MODERATORI: PROF. DR. LUCIAN MIRON și PROF. DR. TUDOR CIULEANU

11:05-11:25

DR. MIRCEA DEDIU (Spitalul Clinic Sanador, București) – „*Tratamentul actual și perspective în tratamentul cancerelor pulmonare cu mutații EGFR*”

11:25-11:45

PROF. DR. TUDOR CIULEANU (UMF Cluj-Napoca, Institutul Oncologic Cluj) – „*Tratamentul cancerelor bronhopulmonare ALK+ și terapia anti PD1/PD-L1*”

11:45-12:05

PROF. DR. LUCIAN MIRON (UMF Iași, Institutul Regional de Oncologie Iași)– „*Cancerul bronho-pulmonar microcelular – o țintă terapeutică în mișcare*”

12:05-12:25

PROF. ASISTENT DR. DORU PAUL (Northwell Health-Hofstra University, New York, SUA) – „*Cancerul pulmonar: zece întrebări arzătoare*”

12:30-13:30

PAUZĂ DE PRÂNZ



13:30-15:30

CANCERE UROLOGICE

MODERATORI: PROF. ASOCIAT DR. GABRIEL KACSO și DR. FLORIN BĂCANU

13:30-13:50

PROF. ASISTENT DANIEL DĂNILĂ (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, New York, SUA) – „*Progrese în tratamentul cancerului de prostată avansat – de la cercetarea fundamentală la managementul clinic*”

13:50-14:10

PROF. ASOCIAT GABRIEL GLUCK și ACAD. PROF. DR. IOANEL SINESCU (UMF Carol Davila, Institutul Clinic Fundeni București) – „*Registrul Asociației Romane de Urologie (RARU) pentru cancer de prostată*”

14:10-14:30

PROF. ASOCIAT DR. GABRIEL KACSO (UMF Cluj, RTF Ametyst) – „*Radioterapia cancerului de prostată*”

14:30-14:50

PROF. DR. ALICE DEMA (UMF Victor Babeș - Timișoara) – „*Tendențe și abordări noi în carcinoamele prostatei: locul și rolul patologului*”

14:50-15:10

PROF. ASOCIAT DR. ȘERBAN NEGRU (UMF Victor Babeș – Oncohelp, Timișoara) – „*Hormonoterapia cancerului de prostată*”

15:10-15:30

DR. FLORIN BĂCANU (Spitalul Clinic Sanador, București) – „*Rezistența la tratament în cancerul de prostată*”

15:30-15:45

PAUZĂ DE CAFEĂ



15:45-16:45

BIOINFORMATICĂ

MODERATOR: PROF. DR. TUDOR OPREA

15:45-16:15

PROF. DR. TUDOR OPREA (University of New Mexico, SUA) – „*Utilizarea metodelor informatice pentru descoperirea de noi tratamente în cancer*”

16:15-16:45

PROF. ASOCIAT DR. LILIANA FLOREA (John Hopkins School of Medicine, Baltimore, SUA) – „*Evaluarea splicing-ului alternativ al celulelor normale și canceroase folosind RNA-seq*”

- 16:45-18:05 **CANCER DE SÂN**
MODERATORI: DR. ALEXANDRU ENIU și DR. DRAGOȘ MEDIAN
- 16:45-17:05 DR. DANA CRISTINA TERZEA (Onco Team Diagnostic, Institutul Clinic Parhon, București) – *“Implicații terapeutice în carcinoamele ER+, Her2neu+”*
- 17:05-17:25 DR. DANA GRECEA (Institutul Oncologic Cluj) – *“Actualități în tratamentul cancerului de sân ER pozitiv, HER2neu negativ”*
- 17:25-17:45 DR. ALEXANDRU ENIU (Institutul Oncologic Cluj) – *“Ținte moleculare în cancerul de sân: ce trebuie să știe clinicienii”*
- 17:45-18:05 DR. DRAGOȘ MEDIAN (Spitalul Clinic Filantropia București) – *“Abordarea terapeutică actuală a cancerelor mamare incipiente Her +”*
- 18:05-18:45 **TRATAMENTE PALIATIVE**
MODERATOR: PROF. ASOCIAT DR. ALEXANDRU GRIGORESCU
- 18:05-18:25 DR. RĂZVAN CURCĂ (Spitalul județean Alba Iulia) – *“Noutăți în tratamentul paliativ al pacienților cu cancer”*
- 18:25-18:45 DR. PAVEL CHIRILĂ (Fundația Sf Irina, București) – *“Principiile sacroterapiei în oncologie”*
- 18:50-19:20 **SIMPOZION SATELIT ASTRA-ZENECA – “Cancerul Ovarian într-o nouă eră a terapiei țintite”**
- 18:50-19:05 DR. CRISTINA LIGIA CEBOTARU (Institutul Oncologic Cluj) – *“Diagnosticul BRCA – de la evaluarea riscului la tratamentul țintit”*
- 19:05-19:20 PROF. ASOCIAT DR. LAURENȚIA GALEȘ (Institutul Oncologic București, UMF Carol Davila) – *“Studiul 19 – Noul orizont în cancerul ovarian”*
- 19:20-19:50 **SIMPOZION SATELIT MERCK**
DR. IOANA LUCA (Institutul Clinic Fundeni, București) – *“Perspectivele pacientului și clinicianului în cancerul colorectal metastatic”*
- 19:50-20:10 **ZIUA 1 – BILANȚ ȘI DISCUȚII**
- 20:10 **CINĂ RESTAURANT VERANDA HOTEL CROWNE PLAZA**

08:30-10:10 CERCETARE FUNDAMENTALĂ ȘI NOI DIRECȚII DE TRATAMENT

MODERATORI: PROF. DR. IOANA BERINDAN NEAGOE și
PROF. DR. GEORGE CĂLIN

- 08:30-08:50 DR. GINA MANDA (Institutul Victor Babeș, București) – *“Cancerul din perspectiva redox”*
- 08:50-09:10 PROF. DR. LEONARD GÂRNIȚĂ (Karolinska Institute, Suedia) – *“Receptori ai tirozin kinazei (RTK) care semnalizează prin intermediul receptorilor cuplați cu proteinele G (GPCR): prieteni sau dușmani în terapia țintită în cancer?”*
- 09:10-09:30 PROF. DR. GEORGE CĂLIN (MD Anderson, Houston, SUA) – *“Despre Chomsky, motive ADN, non-coding RNAs și pacienții cu cancer”*
- 09:30-09:50 PROF. DR. IOANA BERINDAN NEAGOE (Institutul Oncologic Cluj) – *“Non-coding RNA”*
- 09:50-10:10 DR. VIRGIL PĂUNESCU (Institutul Oncogene, Timișoara) – *“Oncogen-strategii de dezvoltare”*

10:10-10:25 **PAUZĂ DE CAFEA** ☕

10:25-11:45 DIAGNOSTICUL MOLECULAR AL CANCERULUI ȘI ACCESUL LA TRATAMENTELE NOI ÎN ROMÂNIA

MODERATORI: PROF. DR. FLORINEL BĂDULESCU și DR. CARMEN DIACONU

- 10:25-10:45 PROF. ASOCIAT DR. DIANA PĂUN (UMF Carol Davila, Institutul Clinic Parhon, București) – *“Actualitati în screening-ul genetic al sindroamelor de neoplazii endocrine multiple”*
- 10:45-11:05 DR. ALEXANDRU BUTURUGĂ (Paris, Franța) – *“Diagnostic molecular și acces precoce la moleculele inovatoare – exemplul cancerului pulmonar în Franța”*
- 11:05-11:25 PROF. GABRIELA GHEORGHE (University of Wisconsin, Milwaukee, SUA) – *“Probleme de diagnostic în era terapiei moleculare: cum le abordăm”*
- 11:25-11:45 PROF. DR. CARMEN MARIA ARDELEANU și BIOLOG DR. LAURA BUBURUZAN (Onco Team Diagnostic, București) – *“Variabilitatea mutațiilor genei EGFR în modularea terapiei adenocarcinoamelor pulmonare”*

11:45-12:45 CANCERE GINECOLOGICE

MODERATOR: PROF. DR. DANIELA MATEI

- 11:45-12:05 PROF. DR. DANIELA MATEI (Northwestern Medicine, Feinberg School Of Medicine, Chicago, SUA) – *“Intervenții epigenetice în cancerul ovarian”*
- 12:05-12:25 DR. ANDREI UNGUREANU (Ametyst, Cluj) – *“Haosul epigenetic”*
- 12:25-12:45 DR. MARIA COMĂNESCU (UMF Carol Davila, Institutul Victor Babes, București) – *“Metode de abordare a tumorilor maligne ovariene”*

12:45-13:05 **TUMORI CEREBRALE**
MODERATOR: PROF. ASOCIAT DR. ALEXANDRU GRIGORESCU

- 13:05-13:25 ACAD. PROF. DR. VLAD CIUREA (UMF Carol Davila, Spitalul Sanador, București) – *“Noutăți în tratamentul meduloblastoamelor la copii”*

13:30-14:30 **PAUZĂ DE PRÂNZ** 

- 14:15-15:30 **SIMPOZION SATELIT JANSSEN**
DR. NINA TUNARIU (Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, Londra, Marea Britanie) – *“Provocări imagistice în cancerul de sân și de prostată”*

15:30-16:25 **MELANOMUL MALIGN**
MODERATOR: DR. DAN JINGA

- 15:30-16:00 PROF. ASISTENT DR. ROXANA DRONCA (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, SUA) – *“Biomarkerii răspunsului imunologic în melanom”*
- 16:00-16:25 DR. DAN JINGA (Spitalul Clinic Universitar, București) – *“Terapia modernă în melanomul malign”*

16:25-16:40 **PAUZĂ DE CAFEA** 

16:40-18:15 **CANCERE DIGESTIVE**
MODERATOR: PROF. DR. IRINEL POPESCU

- 16:40-17:00 PROF. ASOCIAT DR. GABRIELA CHIOREAN (University Of Washington, Seattle, SUA) – *“Tratamentul contemporan al cancerului de pancreas”*
- 17:00-17:20 PROF. DR. CONSTANTINOIU SILVIU, DR. RODICA BIRLA, DR. DRAGOȘ PREDESCU (UMF Carol Davila, Spitalul Clinic Sfanta Maria, București) – *“Terapia chirurgicală în cancerul esofagian – actualități și perspective”*

- 17:20-17:40 PROF. ASISTENT DR. SORIN PĂUN (UMF Carol Davila, Spitalul de Urgență Floreasca, București) – *“Secretul supraviețuirii în GIST – chirurgie sau chimioterapie”*
- 17:40-18:00 PROF. DR. LIZHI NIU (Fuda Cancer Hospital, Universitatea Jinan, Guangzhou) – *“Crioablație și nanoknife în cancer”*
- 18:00-18:15 PROF. ASOCIAT DR. ADINA CROITORU (Institutul Clinic Fundeni, București) – *“Controverse în cancerul colorectal de la screening la tratamentul metastazelor”*

18:15-19:55 **CANCERE DE SFERĂ ORL**

MODERATOR: PROF. ASOCIAT DR. GABRIEL KACSO

- 18:15-18:35 PROF. ASOCIAT DR. ANDREI BARASCH (Cornell University, New York, SUA) – *“Intralesional (Intratatumoral) Therapy”*
- 18:35-18:55 PROF. DR. CODRUȚ SARAFOLEANU și DR. Claudiu Manea (Spitalul Sf. Maria București) – *“Dificultăți în tratamentul chirurgical al cancerelor de cap și gât”*
- 18:55-19:15 PROF. ASOCIAT DR. GABRIEL KACSO (UMF Cluj, RTF Ametyst) – *“Brahiterapia cancerelor ORL în era IMRT”*
- 19:15-19:35 DR. ANDA CRIȘAN (UMF Craiova) – *“Chimioterapia intraarterială a cancerelor ORL”*
- 19:35-19:55 DR. CRISTINA IOSIF (Onco Team Diagnostic, Spitalul Sf. Maria – București) - *“Predicție și prognostic în cancerul de cap-gât”*

19:55-20:10 **ZIUA 2 – BILANȚ ȘI DISCUȚII**

20:15 **CINĂ RESTAURANT VERANDA HOTEL CROWNE PLAZA**

Prof. Asociat Dr. = Conferențiar
Prof. Asistent Dr. = Șef lucrări

- 09:00-10:00 Masă rotundă *“Radioizotopi. Cercetare fundamentală, diagnostic, tratament”*
- 09:00-09:20 DR. DANA NICULAE (Institutul Măgurele, București) *“Radioizotopi pentru imagistica moleculară și radioterapia sistemică țintită: scopul nostru la Centrul de Cercetare Radiofarmaceutică”*
- 09:20-09:30 F.D. PUICEA (Institutul Măgurele, București) *“Radioizotopi noi și pe cale de a intra în clinică: dificultăți și modalități alternative de producție”*
- 09:30-09:40 R. LEONTE (Institutul Măgurele, București) *“Evaluarea preclinică a dimerilor NOTA/DOXA/NODAGA CYCLO-RGD marcați cu 68Ga pentru imagistica receptorilor la integrine”*
- 09:40-09:50 A. RAICU (Institutul Măgurele, București) *“Evaluarea preclinică a 68Ga/177Lu-DOXA-NT folosiți ca pereche theranostică în cancerule care exprimă receptori la neurotensină”*
- 09:50-10:00 L. E. CHILUG (Institutul Măgurele, București) *“Studiul in vitro al cineticii nanoparticulelor de aur devenite funcționale prin legarea de peptide 68Ga-DOXA”*
- 10:00-10:30 PROF. ASISTENT DR. DORU PAUL (Northwell Health-Hofstra University, New York, SUA) – *“Tratamentul țintit metabolic”*

10:30-12:10

CANCERE HEMATOLOGICE

MODERATOR: PROF. ASISTENT DR. DORU PAUL

- 10:30-10:50 DR. MARIANA VASILICA și PROF. DR. DANIEL CORIU (Institutul Clinic Fundeni, București) – *“Noi perspective terapeutice în leucemia limfatică cronică”*
- 10:50-11:10 DR. CARMEN DIACONU (Institutul De Virusologie St Nicolau, București) – *“Investigarea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative și al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic și tratament”*
- 11:10-11:30 DR. CAMELIA DOBREA (Onco Team Diagnostic, Institutul Clinic Fundeni, București) – *“Limfoproliferările post-transplant, o provocare diagnostică”*
- 11:30-11:50 PROF. ASOCIAT DR. HORIA BUMBEA (Spitalul Universitar București UMF Carol Davila) – *“Medicina personalizată în limfoproliferările cronice – utilizarea tratamentelor inovative în relație cu stratificarea prognostică”*
- 11:50-12:10 DR. RADU IONESCU (Medlife București) – *“Proteză mamară asociată cu limfom anaplastic cu celule mari. Unde ne aflăm în tratamentul preventiv proactiv?”*

12:10-12:30

BILANȚ ȘI DISCUȚII

12:30-13:30

PRÂNZ 

Doru Paul, MD, PhD

Northwell-Hofstra University
Northwell Health Monter Cancer Center
New York, USA

Cancer: a disease in search of a paradigm

With its March 28, 2014 title cover: “Solving Cancer/You Can’t Cure What You Don’t Understand,” Newsweek magazine posited the idea that our failure to cure cancer comes from our lack of grasping its full complexity. In an attempt to find the ever elusive panacea for cancer, contemporary science has put forth three main paradigms that I will describe briefly.

The xenobiont. “Cancer is an alien”. Over the last four decades, cancer has been considered principally a genetic disease and the research focus has been to characterize the nature and number of genes associated with oncogenesis. Today, it is clear, that at the genetic level, each individual cancer has a unique make-up harboring idiosyncratic genetic alterations [1]. Some of these genetic alterations are called “drivers” because they “drive” the oncogenic process and the cancer cells become “addicted” to them. Since Paget’s “magic bullet” concept, the main strategy in research has been the Nixonian “war on cancer”, which strove to define and target the idiosyncratic features of “the enemy.” The idea of cancer as being radically different has been recently pushed to extreme by Mark Vincent from the University of Western Ontario, who describes cancer a “protozoan-like organism”, “foreign to its host”, growing inside the human body [2]. Like an alien unicellular life form, a xenobiont arises out of the reactivation in the genome of an “ancient de-repressed survival program”. The xenobiontic strategy has been used to design a plethora of genomic-driven molecular targeted therapy agents. Mark Vincent is not the first author to present the hypothesis of the “re-primitivization”. The same precise idea has been published in 1978 by Octavian Udriște in his book “The ancestral gene and the origin of cancer” (3). Here is an excerpt: „6. The information about cancer is of endogeneous (endogenetic) origin, stored in a small fraction of the anaerobic DNA (ancestral), that is a natural component of the nuclear genome by all eucaryotes. 7. The cancer generating factors are antiinformational aggressors, originating in the external or internal medium (of the organism). They destroy information by entropy, derepressing (relieving) the oncogeneous genes from the anaerobic nucleic sequence and consequently activates the whole ancestral cybernetic-data programme, while the specific cybernetic-data programme remains partially or completely inhibited.”

The symbiont. “Cancer is a parasite”. Robert Gatenby, at the Moffitt Cancer Center, proposed to “make peace” on cancer, and invented a novel anti-cancer approach called “adaptive therapy” [4]. This anti-Nixonian strategy consists in the continuous administration of smaller than usual chemotherapy doses, in metronomic-like fashion, that would not completely eradicate the cancer cells, but it would prevent resistant clones from developing; thus, creating a parasite-host symbiotic state between the cancer cells and the normal organism. An example of the symbiotic approach is the use of maintenance treatment after achieving stable disease.

The oncobiont. “Cancer is an altered cellular program”. The current paradigm sees cancer as a chaotic disorganization of the cellular functions caused by random genetic mutations subject to Darwinian selection. The oncobiont paradigm considers the changes that occur inside the cancer cell as non-random transformations due to the switch to a modified cellular program that can be re-written or re-run differently, leading to a non-neoplastic state. Such “reprogramming” could bypass the genetic abnormalities present in cancer through rerouting the cancer cell phenotype to a benign phenotype [5, 6]. A succesful oncobiontic intervention is the use of all-trans retinoic acid (ATRA) in acute pro-myelocytic leukemia (APL).

The above three paradigms are informative and should be integrated in carefully orchestrated interventions, such as: a) targeting the idiosyncrasies of cancer, b) inducing a symbiosis between cancer and the normal organism, and c) designing signals able to “modify” the cancer program. Applying these approaches in the appropriate clinical setting, hopefully, will improve the prognostic of cancer patients.

Bibliography

- [1]. Vogelstein, B, Papadopoulos, N, Velculescu, V. et al. *Cancer Genome Landscapes*. *Science* 2013; 339: 1546-1558.
- [2]. Vincent, M. *The animal within: Carcinogenesis, and the clonal evolution of cancer cells are speciation events sensu stricto*. *Evolution* 2010; 64 (4): 1173–1183.
- [3]. Udriște, O. *Gena ancestrală și originea cancerului*, Editura științifică și enciclopedică, București, 1978.
- [4]. Gatenby, R, Silva, AS, Gillies, RJ and Frieden, BR. *Adaptive therapy*. *Cancer Res* 2009; 69 (11): 4894-903
- [5]. Telerman, A and Amson, R. *The molecular program of tumor reversion: the steps beyond malignant transformation*. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(3):206-216.
- [6]. Paul, D. *Taming Cancer*. *Rom J Oncol Hematol* 2013; 1(1):8-10.

Mircea Ivan, MD, PhD

Indiana University
Indiannapolis, Indiana, USA

Senzorii celulari de oxigen: de la descoperire la aplicații clinice

EGLN prolyl hydroxylase enzymes and their well-recognized targets, Hypoxia-inducible factors, form the axis of an ancient oxygen-monitoring system used by all metazoan cells and frequently disrupted in cancer. In this presentation I summarize the road from the discovery of this mechanism to the current understanding of oxygen sensing in physiology and disease. Next, I discuss how integrated feedbacks based on coding and noncoding transcripts, as well as metabolites introduce multiple layers of complexity in the hypoxic response. Finally, I highlight emerging clinical applications EGLN inhibitors in diverse chronic diseases.

Natalia Motaș, MD și Teodor Horvat, MD, PhD

Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București
Clinica de Chirurgie Toracică, Institutul Oncologic București

Cancerle pulmonare cu afectare mediastinală

Afectarea mediastinală în cancerul pulmonar se produce fie prin invazie tumorală directă (T4), fie prin metastazare limfoganglionară (ipsilaterală N2 sau/și contralaterală N3). Dacă ambele situații sunt prezente, tratamentul chirurgical este contraindicat.

În cazul tumorilor T4, tratamentul chirurgical are un rol important în condițiile în care poate realiza rezecție completă iar ganglionii mediastinali nu sunt metastazați.

În cazul tumorilor pulmonare cu adenopatii mediastinale, stadiu clinic III, nu există un consens, rezecția având un rol important în cadrul tratamentului multimodal.

În toate cazurile de tumoră pulmonară, diagnosticul limfoganglionilor mediastinali este cheia stadializării corecte și a tratamentului corespunzător. După efectuarea CT inițial, mijloacele actuale recomandate în ghiduri pentru diagnosticul mediastinal sunt PET-CT, EBUS-TBNA și mediastinoscopia; alte mijloace sunt EUS-FNA, toracosopia, VAMLA și TEMLA.

Cu excepția VAMLA și TEMLA, nicio metodă de diagnostic ganglionar mediastinal nu se compară cu limfadenectomia.

Ion Christian Chiricuță, MD

AMETHYST Radiotherapy Center, Otopeni, Romania

Developments of Radiotherapy in Lung Cancer Treatment: from biology of lung cancer to target volumes

Important developments in imaging, treatment planning systems and dose delivery in the last decades make possible a more individualized radiotherapy for lung cancer patients. A proper selection of patients for different protocols available through the NCCN guidelines based on the last TNM classification from 2009 is possible. The actual available new irradiation techniques as IMRT (Intensity Modulated Arc Therapy, Arc

Therapy or Tomotherapy) make now possible the delivery of larger total doses to the gross tumor volume and the protection of the organs at risk as the normal lung tissue around the irradiated volumes, the myocard and the spinal cord.

Despite all these progresses the total dose to be applied to the gross tumor volume is lower than the clinically necessary dose to control locally the primary. To follow the guidelines for the dose to be applied to organs at risk recommended by the treatment guidelines for many patients the total dose necessary to control a large primary is not possible to be applied without clinically significant side effects as esophagitis and radiation induced lung reaction.

We will present our target volume recommendations and individualized treatment planning to make possible the delivery of larger total dose to the primary tumor without larger induced side effects in normal tissues at risk. The total doses to be applied are larger than that recommended in the NCCN guidelines (60 – 70 Gy) or should be not less than 70 Gy for NSCLC. The subclinical disease should be also irradiated with a total dose not less than 50 Gy in 25 fractions. The combined radiotherapy – chemotherapy treatment could be a factor who induce larger side effects who limit the possibility to apply the large total dose necessary to control the primary tumor.

Mircea Dediu, MD

Spitalul Clinic Sanador, București

Tratamentul actual și perspective în tratamentul cancerelor pulmonare cu mutații EGFR

În ultimii ani tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular a înregistrat progrese semnificative. Identificarea mutațiilor “oncogene driver” în domeniul EGFR, au deschis calea tratamentelor molecular țintite, de tip inhibitori de tirozin-kinază (TKIs). Studiile randomizate au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a ratei de răspuns, a intervalului liber de progresie și a calității vieții în favoare tratamentelor molecular țintite comparative cu chimioterapia. Rezultatele obținute prin utilizarea TKIs de primă generație au fost îmbunătățite prin administrarea concomitentă de bevacizumab, care a adus la o dublare a intervalului liber de progresie. Utilizarea afatinib, TKI de generația II-a, s-a dovedit superior în ceea ce privește rata de răspuns și PFS comparative cu gefitinib, iar pentru tumorile cu deleție la exonul 19 s-a documentat o îmbunătățire a supraviețuirii globală comparativ cu chimioterapia. La momentul recăderii, tumorile ce dezvoltă rezistență prin apariția mutației T790M pot fi tratate cu osimertinib. Pentru ceilalți pacienți chimioterapia pe baza dubletelor de platină reprezintă opțiunea standard.

Tudor Eliade Ciuleanu, MD, PhD

Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj
Institutul Oncologic Cluj

Tratamentul cancerelor bronhopulmonare ALK+ și terapia anti-PD1/ PDL1

Recombinările ALK reprezintă a doua cale conducătoare ca frecvență în NSCLC, acționabilă în prezent cu medicamente anti-ALK având ca prototip crizotinib. Inițial autorizat ca terapie de ratapaj după chimioterapie (PFS superior chimioterapiei cu docetaxel sau pemetrexed în studiul de faza III PROFILE 1007), crizotinib s-a dovedit agentul de elecție încă de la debutul tratamentului sistemic (PFS superior chimioterapiei CIS+PEM în studiul de faza III PROFILE 1014). Trialul de fază III ASCEND-5 a demonstrat PFS superior pentru ceritinib versus chimioterapie (docetaxel sau pemetrexed) la pacienți în evoluție după crizotinib și chimioterapie (1-2 regimuri anterioare, incluzând un dublet al platinei). De asemenea, alectinib este autorizat după eșecul crizotinib, în baza rezultatelor asupra RR și PFS din studiile de faza I/II NP28673 și NP28761. Studiul de fază III J-ALEX a demonstrat rezultate mai bune pentru alectinib versus crizotinib ca terapie de linia întâi, iar confirmarea este așteptată din partea studiului global ALEX.

Terapia cu inhibitorii punctelor de control al răspunsului imun a demonstrat prelungirea supraviețuirii globale versus chimioterapie ca modalitate de tratament de salvare. Demonstrația a fost făcută pentru agenții anti PD-1 nivolumab (studiile de faza III Check Mate 017 în carcinoamele scuamoase și Check Mate 057 în adenocarcinoame) și pembrolizumab (studiul Keynote 010 la pacienții PD-L1 pozitivi) și agentul anti-PD-L1 atezolizumab (studiul OAK).

Până în prezent, pentru pembrolizumab există date care au schimbat paradigma de tratament în favoarea imunoterapiei, cu un avantaj de PFS, OS și rată de răspuns, chiar din linia întâi de tratament, la pacienții cu un scor prognostic tumoral PD-L1 peste 50% (Keynote 024). În mod neașteptat, studiul similar cu nivolumab versus chimioterapie (CheckMate 026), care însă nu a selectat pacienții în baza expresiei PD-L1, nu a confirmat valoarea acestuia ca terapie de linia întâi.

Sunt în curs numeroase studii de imunoterapie (monoterapie sau combinații cu chimioterapia sau cu alt agent de imunoterapie), pe de o parte, și studii privind inhibiția căilor moleculare cu rol conducător în cancerogeneză, pe de altă parte. Toate acestea au potențialul de a schimba regulile jocului în terapia cancerelor bronhopulmonare în viitorul apropiat.

Miron Lucian, MD, PhD

Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore.T. Popa" Iași

Clinica de Oncologie Medicală, Institutul Regional de Oncologie Iași

Cancerul bronho-pulmonare cu celule mici – o țintă terapeutică în mișcare

Cancerul bronho-pulmonar cu celule mici (CBPCM) reprezintă 15% din totalitatea cancerelor bronhopulmonare. CBPCM este o formă agresivă de boală, cu creștere tumorală rapidă, asociată cu fumatul, cu o biologie diferită de a cancerelor bronho-plmonare non-microcelulare. CBPCM, deși foarte responsiv la chimio- și radioterapie (80%), supraviețuirea la 5 ani este de 6%, neschimbată în ultimele patru decade. Chimioterapia rămâne principala modalitate terapeutică, iar asocierea cisplatin și etoposid rămâne protocolul standard de tratament nemodificat. Recidiva este foarte frecventă în stadiul extins de boală iar tratamentul de linia a II-a, cu citostaticele determină rate de răspuns de doar 3-13%.

În ultimii ani, odată cu descifrarea biologiei moleculare a CBPCM au fost identificate noi ținte terapeutice moleculare. S-a demonstrat că mutațiile somatice sunt foarte frecvente în CBPCM determinând așa numita „semnătură tabacică”: pierderea funcției genelor supresoare p53, RB1 și amplificări ale oncogenei MYC. Alte anomalii decelate în CBPCM includ aberații în căile de reparare ale ADN-ului și modificări în calea de semnalizare NOTCH. Toate acestea au dus la evaluarea efectului unor anticorpi monoclonali direcționați împotriva alterărilor genetice din CBPCM. Modularea răspunsului imun reprezintă o altă nouă modalitate de tratament– în prezent nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab și durvalumab sunt evaluate în studii clinice de fază II sau III. Ultima țintă moleculară identificată în CBPCM este DLL3 (Delta-like protein 3), iar anticorpul monoclonal Rovalpituzumab tesirine a fost asociat cu un răspuns spectaculos într-un studiu de fază II. CBPCM sunt caracterizate și de expresia aberantă a proteinelor de reparare ale ADN. Activitatea PARP deci este esențială pentru repararea rupturilor monocatenare ale ADN. Inhibitorii PARP precum: talazoparib, veliparib și olaparib sunt actual în studiu în combinații cu cisplatin/etoposid sau temozolamid la pacienții fie noi diagnosticați fie cu CBPCM recidivate.

Concluzii

În ultimii 40 de ani au fost înregistrate relativ puține progrese în tratamentul CBPCM. Progresele recente înregistrate însă în ultimii ani în caracterizarea genomică și proteomică a neoplaziei au identificat noi ținte terapeutice atractive. Rezultatele studiilor actuale de imunoterapie demonstrează optimism; actual există numeroase studii în curs privind alte noi terapii biologice în CBPCM.

Doru Paul, MD, PhD

Northwell-Hofstra University
Northwell Health Monter Cancer Center
New York, USA

Lung cancer: 10 burning questions

Over the last five years, lung cancer treatment has seen impressive progress. Several classes of targeted agents are now standard of care in the treatment of advanced lung adenocarcinoma and new agents have been approved over the last year for this indication. In November 2015, necitumumab, (a recombinant human IgG1 monoclonal antibody designed to block the ligand binding site of epidermal growth factor receptor-EGFR) in combination with Gemcitabine and Cisplatin has been approved in the frontline treatment of patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC).

The most remarkable recent advance in the field of lung cancer, is the clinical development and approval of immunomodulators, (also known as immune checkpoint inhibitors), that, in comparison with chemotherapy, have shown better progression free survival (PFS) and overall survival (OS) both in front line and second line. The role of immune checkpoint inhibitors is to restore and augment the antitumor immune action of cytotoxic T cells by blocking immune checkpoint molecules on T cells or their ligands on antigen presenting cells and tumor cells. The first in class approved immune checkpoint inhibitor is ipilimumab, an anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) monoclonal antibody. The second class of immune check point inhibitors are the PD-1 and PD-L1 inhibitors. In the second line treatment of the patients with stage IIIB/IV NSCLC, in 2015, two randomized phase III trials have reported better results for nivolumab (a PD-1 inhibitor) over docetaxel. Also in 2015, Pembrolizumab (another PD-1 inhibitor) showed better responses compared with docetaxel in the second line treatment of NSCLC patients with tumors with >1% PD-L1 expression. Currently, in USA, nivolumab and pembrolizumab have replaced docetaxel for the second line treatment of advanced NSCLC and pembrolizumab is replacing chemotherapy for the frontline treatment of lung cancers with strong PD-L1 expression. Based on the results of a Phase III study published in 2016, in the near future, atezolizumab, a PD-L1 inhibitor, has also received FDA approval in the second line treatment of lung cancer regardless of the PD-L1 expression. The most significant results in 2016 regarding the treatment of lung cancer have been the validation of the use of pembrolizumab, a PD-1 inhibitor as a first line treatment in both adenocarcinoma and squamous cell cancers of the lung with strong PD-L1 expression(>50%). Unfortunately, overall, the response rate in NSCLC to check point inhibitors is only approximately 25%. The lack of response in the remaining 75% of the patients may be related among other factors to “immune ignorance” i.e. a combination of absence of PD-L1 expression on the surface of tumor cells and absence of tumor infiltrating lymphocytes (TIL). Recently, the “cancer immunogram” has been proposed by a group of researchers, as a seven factors model for describing the different interactions between cancer and the immune system, with the aim to focus biomarker research and to help guide treatment choice for each individual patient.

Also, in 2016, an antibody drug conjugate rovalpituzumab tesirine (Rova-T), which combines a novel anti-DLL3 antibody with a powerful anticancer agent, has shown promising efficacy in the treatment of small cell lung cancer. Last but not the least, the treatment of advanced small cell lung cancer using checkpoint inhibitors showed also promising results as reported in the Checkmate 032 clinical study at the 2016 ASCO meeting.

There are many advances but many questions are still unanswered. multiple burning questions in the field of contemporary lung cancer. We focused on ten “burning” questions for the field of contemporary lung cancer:

- What is the etiology of lung cancer in non-smokers and what predisposes smokers to lung cancer?
- Which lung nodules need to be resected?
- How can we prevent lung cancer?
- How do we treat small cell lung cancer in 2017?
- What is the best first line treatment in patients with high expression of PDL1?
- What are the biomarkers that can predict response to check point inhibitors?
- Can we make tumors more immunogenic? How?
- What treatment should we use for a patient that has a lung tumor that harbors both a targetable genetic driver alteration AND also has a high PDL-1 expression?
- Which driver should we target in wild type (EGFR/ALK/KRAS negative) adenocarcinoma of the lung tumors bearing multiple driver mutations?
- Can liquid biopsies be used to monitor the response to treatment in lung cancer?

Daniel Dănilă, MD

Weill Cornell Medical College
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, USA

Progrese în tratamentul cancerului de prostată avansat – de la cercetarea fundamentală la managementul clinic

In addition to determining whether circulating tumor cells (CTC) can be used as prognostic biomarkers for patients needing further therapy, current studies have proposed many predictive and pharmacodynamic biomarkers to facilitate the doctor's ability to optimize and adjust dosage based on their ability to target specific pathways. Significant efforts have been focused on developing and analytically validating predictive biomarkers to select patients most likely to benefit the specific therapy.

In correlative studies with clinical findings, biopsy results, and imaging studies, molecular blood-based biomarkers are being optimized to predict and monitor the clinical benefit of novel treatments for patients with metastatic castration resistant prostate cancer.

Gabriel Kacsó, MD

UMF „Iuliu Hatieganu”
RTC Amethyst Cluj-Napoca

Radioterapia în cancerul de prostată

Radioterapia cu modularea intensității (IMRT) este standard terapeutic pentru toate stadiile cancerului de prostată întrucât toxicitatea acută și tardivă radioindusă este semnificativ mai mică. Profilul de toxicitate favorabil al IMRT a permis extinderea indicațiilor RTE cu doze în intenție curativă și la stadii considerate paliative, precum cele oligometastatice. Ghidarea imagistica a RT (IGRT) și proceduri riguroase de asigurare și control al calității sunt imperative pentru tehnica de IMRT.

Studii randomizate recent publicate au demonstrat izoeficacitatea schemelor moderate de hipofracționare (70Gy/28fr, 60Gy/20 fr) cu cele cu fracționare standard. Hipofracționarea intensă, sub forma RT stereotactice (cu 5-6 Gy/fr x 6-7 fracțiuni) pare o alternativă viabilă pentru cancerurile inoperabile de prostată cu risc scăzut/intermediar.

În radioterapia externă (RTE), escaladarea dozei peste 75Gy în fracționare standard a ameliorat controlul local și supraviețuirea fără recidivă biochimică, a scăzut rata metastazelor la distanță dar nu există (încă) nivel de evidență de nivel 1 în favoarea îmbunătățirii supraviețuirii globale. Posibile explicații sunt vârsta medie înaintată (în jur de 70 ani pentru trialurile randomizate), precum și absența standardizării volumelor iradiate, în particular ganglionar.

Brahiterapia este opțiune echivalentă chirurgiei sau RTE în grupul D'Amico cu risc scăzut, respectiv este superioară RTE ca boost pentru grupul D'Amico cu risc intermediar (cu asocierea hormonoterapiei 6 luni) sau crescut (cu 18-36 luni hormonoterapie).

Postoperator, RT este susținută de 3 trialuri randomizate în secvență adjuvantă, respectiv 2 trialuri în situație de salvare precoce, asociată hormonoterapiei (6-24 luni)

Noile clase de hormonoterapie (gen Abiraterona sau Enzalutamida), precum și chimioterapia cu Docetaxel își definesc eficiența în stadii avansate non-metastatice, în asociere cu RT sau cu chirurgia, în studii prospective ce își acumulează maturitatea.

Alice Dema, MD

Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara

Tendințe și abordări noi în carcinoamele prostatei: locul și rolul patologului

Cancerul de prostată continuă să polarizeze atenția specialiștilor din diverse domenii, în încercarea de a îmbunătăți diagnosticul, predicția evoluției și terapia. Dacă în aria diagnosticului morfologic ultimii ani au adus, ca noutate, câteva subtipuri/variante de carcinom prostatic, introduse în noua clasificare OMS a tumorilor prostatei (2016), în ceea ce privește prognosticul, 2016 este anul în care gradarea carcinoamelor prostatei a fost revoluționată prin introducerea unui nou sistem care realizează o mai bună stratificare a pacienților cu cancer de prostată. Din perspectiva terapiei, bazat pe argumente solide, care arată că adeseori pacienții cu acest tip de cancer sunt supratratați, cu implicații medicale și socio-economice importante, și în acest domeniu s-au produs schimbări majore. Una dintre acestea este "supravegherea activă" ca opțiune pentru o categorie importantă de pacienți cu neoplasm prostatic.

În acest context, rolul anatomopatologului devine din ce în ce mai important, iar utilizarea unui limbaj comun, adaptat noilor entități/incadrări, de către actorii implicați în diagnosticul și tratamentul cancerului de prostată, devine o condiție esențială.

Șerban Negru, MD

Universitatea de Medicina și Farmacie "Victor Babes" Timișoara
Centrul de Oncologie OncoHelp Timișoara

Hormonoterapia cancerului de prostată

În ultimii ani, oncologia a cunoscut o foarte spectaculoasă evoluție a tratamentului în cancerul de prostată metastatic. Au apărut o serie de tratamente noi care au schimbat dramatic protocoalele de terapie și prognosticul pacienților.

Receptorii androgenici reprezintă cea mai importantă cale de semnalizare intracelulară în celula malignă prostatică. Ei controlează progresia tumorală și, totodată, rămân ținta predilectă a manipulării hormonale, lucru dovedit de experiența ultimelor decenii. Cele mai importante realizări din perioada modernă a oncologiei legate de ameliorarea supraviețuirii în cancerul metastatic de prostată au fost obținute cu ajutorul unor terapii care au ținut stimularea pe calea receptorilor androgenici. Experiențe mai vechi – blocada centrală cu analogi sau mai recent cu antagoniști GnRH, blocada periferică cu antiandrogeni din prima generație sau conceptul combinat al blocadei totale au făcut recent loc unui nou val de terapii (enzalutamida sau abiraterona) care au ținut același mecanism de semnalizare hormonală.

Odată cu descoperirea unor noi unelte terapeutice au apărut o serie de întrebări legate de modalitatea de combinare a acestor terapii și posibilitățile de secvențiere optimă. Au apărut noi date legate de mecanismele de apariție a rezistenței. De asemenea, apar noi informații referitoare la posibilitatea de a integra hormonoterapia cu celelalte posibilități terapeutice – chimioterapie, terapii țintite sau imunoterapie.

Florin Băcanu, MD

Spitalul Clinic Sanador, București

Rezistența la tratamentul hormonal în cancerul de prostată metastatic

Cancerul de prostata (CP) ocupa locul întâi ca prevalență și locul doi ca mortalitate prin neoplasm la bărbați. Pentru a se dezvolta CP are nevoie de hormoni androgeni. Blocarea producției de testosteron prin mijloace chirurgicale sau medicale (terapie de deprivare androgenică – ADT) are ca scop suprimarea activării receptorului androgenic (RA) driverul critic în progresia bolii. RA este activat de mai mulți hormoni steroizi: testosteron, dihidroepitesteron și androgenii din suprarenală (cu o afinitate mai mică).

Activarea AR induce modularea ARE (androgen response elements) cu formare de complexe de semnalizare (coactivatori și cosupresori) care în final reglează genele implicate în progresia ciclului celular, supraviețuirea și progresia CP.

În CP avansat și metastatic, ADT induce răspunsuri clinice favorabile aproape la toți pacienții în primii ani de tratament dar din păcate majoritatea acestor cancere devin rezistente la hormonoterapie.

Apariția fenotipului agresiv de CP, rezistent la terapiile actuale a devenit o problemă clinică semnificativă. CP rezistente la castrare (CRPC) nu sunt androgen- independente, progresia continuând să aibă la bază activarea AR. Pe baza acestor noi cunoștințe s-au dezvoltat tratamente de generația a doua care au drept țintă AR sau blocarea sintezei de androgeni extragonadali.

Accesul pacienților români cu CRPC la Abirateron acetat (AA) în ultimele 15 luni a dus la beneficii clinice față de terapiile clasice, dar inevitabil au apărut eșecuri manifestate prin lipsă de răspuns uneori încă de la începerea tratamentului.

La baza rezistenței la ADT stau alterări în expresia AR, alterări structurale ale AR (mutație AR V7 sau AR varianta 567), alterări în recrutarea cofactorilor, activarea AR prin crosstalk cu alte căi de semnalizare.

Lucrarea prezintă câteva cazuri clinice în care s-au utilizat toate armele terapeutice din arsenalul antineoplazic: chirurgie, radioterapie (care are un efect benefic suplimentar prin atragerea limfocitelor T citotoxice și NK), ADT, Docetaxel, hormonoterapie, AA care sunt ilustrative pentru instalarea rezistenței de novo sau a rezistenței dobândite.

În final sunt menționate strategiile noi pentru evitarea sau contracararea instalării rezistenței (exemplu utilizarea inhibitorilor topoizomerazei-2- etoposid în combinație cu inhibitorii de Ezh 2).

Tudor Oprea, PhD

University of New Mexico School of Medicine
<http://datascience.unm.edu>

Illuminating the Druggable Genome: Cure or no Cure?

I will discuss the human proteome in light of the therapeutic Target Development Levels (TDLs). Four TDLs are defined: Tclin – “clinical”, efficacy targets for known drugs (3% of the proteome); Tchem – “chemical”, proteins for which interactions with small molecules above class-specific cut-offs are known; Tbio – “biological”, proteins for which functional or disease aspects are known; Tdark – “ignorome”, proteins that are poorly described based on fractional publication counts (from JensenLab.org), NCBI GeneRIFs and commercially available antibodies (from antibodypedia.com). More about Tclin, Tdark etc. in this Nature Reviews Drug Discovery poster:

<http://www.nature.com/nrd/posters/druggablegenome/index.html>

Other things I will highlight: 1) There is a Knowledge Deficit with regards to the “dark” proteome, and the only way forward is to deliberately push research in that area 2) Diseases are concepts, they do not exist outside patients. 3) It is time for pharma to declare the Target Selection process as Precompetitive Knowledge. 4) More information about our work at <http://targetcentral.ws/>

Liliana Florea, PhD

John Hopkins School of Medicine, Baltimore, SUA

Assessing the alternative splicing landscape of normal and disease cells with RNA-seq data

The growing volume of RNA-seq data represents a vast resource that holds clues to gene alternative splicing in normal and disease cellular states; however, identifying splicing variation at great depth remains challenging. Artifacts such as intronic reads, alignments to paralogs, and spurious matches can significantly affect the prediction. Cross-analyzing multiple data sets can provide additional power to distinguish 'signal' from 'noise', however, practical tools to date are designed to analyze one sample at a time. I will describe a suite of tools developed by my lab at the Johns Hopkins University, including the single-sample assembler CLASS2 and the

multi-sample intron selector JULiP, for comprehensive detection and characterization of alternative splicing variation from RNA-seq data. The first, CLASS2, uses a splice graph model and a highly efficient dynamic programming transcript selection algorithm and can find up to twice as much splicing variation compared to reference methods. CLASS2 is also particularly well suited for analysis of rRNA-depleted libraries, in particular from FFPE samples. The second, JULiP, takes advantage of latent information in multiple samples in a linear programming framework to identify significantly more introns than traditional programs, >30% higher compared to a single sample and >12% more than the cumulative set from all samples. Additionally, JULiP is scalable and takes only minutes to analyze hundreds of RNA-seq data sets on a multi-computer cluster. We illustrate the performance and use of our tools in analyses of simulated RNA-seq data and in deep RNA sequencing data from normal and disease tissue.

Cristina Terzea, MD

Oncoteam Diagnostic
Institutul Clinic Parhon, București

Implicații terapeutice în carcinoamele ER+, Her2Neu+

Implicații terapeutice în carcinoamele mamare ER + și Her2neu + Carcinoamele mamare reprezintă un grup heterogen de tumori. Dintre toate carcinoamele mamare aprox 10% sunt ER+/Her2+. Din punct de vedere evolutiv, prognosticul carcinoamelor ER+/Her2+ este mai prost decât ale carcinomelor cu imunoprofil ER+/Her2 negativ și nu există până în prezent biomarkeri care să prezică cu acuratețe prognosticul acestor tumori ER+/Her2+. Terapeutic tumorile ER+/Her2+ au un răspuns slab sau chiar prezintă rezistență la terapia antihormonală. Studii clinice au indicat că există câteva mecanisme care ar explica rezistența la terapia antihormonală: modificarea expresiei ER, modificarea mecanismelor epigenetice de reglare a expresiei ER sau reacții încrucișate între calea de semnalizare a ER și alte căi de semnalizare (ex Her2neu). Între căile de semnalizare ER și Her2 există o reacție încrucișată bidirecțională, care duce la o fosforilare excesivă a ER și a coregulatorilor lor, crește activitatea genomică a ER și consecutiv conduce la scăderea efectelor inhibitorii ale terapiei antihormonale. Întârzierea apariției rezistenței la terapia antihormonală sau chiar reversibilitatea rezistenței la terapia antihormonală ar putea fi realizate prin țintirea acestor căi de semnalizare.

Dana Grecea, MD

Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj
Institutul Oncologic Cluj

Advances in HR-Positive and Her-2 negative breast cancer

Estrogen receptor-positive (ER+)/ human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)- negative breast cancer accounts for 60-70% of all breast cancers. The standard-of-care treatment for patients with ER+ breast cancer takes several factors into consideration including the stage of disease and recurrence score. Not all ER+ breast cancer respond optimally to endocrine therapy. Mechanisms that can lead to primary and/or secondary hormonal resistance in ER+, breast cancer include a decrease or loss of ER expression or an up-regulation of growth factor signaling pathways, such as the epidermal growth factor receptor (EGFR) or HER2, the mitogen-activated protein kinase (MAPK) or the PI3K/AKT/mTOR pathways. Up to 70% of breast cancers can have some form of PI3K/AKT/mTOR pathway. Hyperactivation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway was proven to promote both de novo and acquired resistance to hormone therapy. Three CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, and abemaciclib) are in advanced clinical testing. In PALOMA-1, PFS with combination therapy (letrozole with palbociclib) was 20.2 months vs. 10.2 months in the control arm (HR 0.49; 95% CI 0.319-0.748; p= .0004). Ribociclib is being studied in the metastatic and neoadjuvant settings in the ongoing MONALEESA trials. In MONALEESA-2 the PFS was significantly longer in the ribociclib group than in the placebo group. After 18 months, the PFS rate was 63.0% vs 42.2% in the placebo group. MONARCH trials are evaluating abemaciclib in the neoadjuvant setting, in metastatic disease in combination with fulvestrant, or nonsteroidal AIs. PALOMA-2: first line palbociclib with letrozole significantly improved median PFS vs letrozole 24.8 months vs 4.5 months, HR:0.58 (95% CI: 0.46-0.72; p<.0001). Neutropenia and leukopenia were the most frequently reported AEs.

Dragoș Median, MD

Filantropia Clinical Hospital, Bucharest

The current approach of Her2+ early breast cancer

Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) is overexpressed in ~ 20% of all breast cancer. The use of a Trastuzumab in metastatic and adjuvant setting led to an improved outcome in terms of disease free survival, progressive free survival and overall survival, with acceptable toxicities. A dual Her2 blockade seems to overcome the benefits of Trastuzumab alone, at least in neoadjuvant setting, but some changes are expected to produce after this year ASCO meeting.

For early Her2+ breast cancer, some aspects are still debatable: the duration of treatment in (neo)-adjuvant setting, the best companion drug (chemotherapy, endocrine therapy or another Her2-inhibitor) for Trastuzumab, the meaningful of treatment in small (T1a/bN0) tumors or in hormone receptor positive disease, the risk/benefit rate of treatment in elderly women, the use of subcutaneous formulation.

Răzvan-Ovidiu Curcă, MD

Spitalul Județean de Urgență Alba Iulia

Noutăți în tratamentul paliativ al pacienților cu cancer

Prezentarea se axează pe 3 teme principale:

1. Introducerea precoce a îngrijirilor paliative la pacienții cu cancer- studii, dovezi recente, beneficii
2. Tipuri de intervenții în îngrijirile paliative
3. Noutățile apărute în tratamentul suportiv și paliativ- ultimele modificări ale ghidurilor de emeză legată de chimioterapie, de management al neurotoxicității, al cașexiei, ultimele studii în terapia durerii, criteriile de trimitere în serviciile specializate de îngrijiri paliative.

Pavel Chirilă, MD, PhD

Fundația Sfânta Irina, București

Principiile sacroterapiei în cancer

Cancerul duce bolnavul lent spre moarte. Transformarea interioară este posibilă până la desăvârșirea credinței. În acest răstimp, bolnavul are șansa să-și descopere limitele anatomice și fiziologice dar și iubirea și chemarea lui Dumnezeu, descoperindu-L sau redescoperindu-L pe Creatorul lui. De asemenea pune la o minunăție și grea încercare comunitatea cetății în care trăiește căci actul medical creștin este un act eminentamente eclezial.

Gina Manda, PhD, Maria Comănescu, MD

INCD "Victor Babeș", Bucharest, Romania

Cancer from the redox perspective

The involvement of reactive oxygen species (ROS) in intracellular signaling emerged as one of the most spectacular paradigm shifts of the last decade that is changing the way we understand and treat disease in the frame of network medicine. The lecture is focused on cancer as redox disease and on new perspectives to manipulate the redox status for preventing or fighting cancer.

The complex cross-talk within the tumor niche and redox signaling networks confer survival advantage to tumor cells. We will emphasize the Janus face of ROS in cancer, as pathomechanism and therapeutic tool. Molecular mechanisms of targeted ROS-based therapies in cancer will be dissected (radio- and photodynamic therapies), mainly addressing resistance to therapy and distant side-effects, along with new counteracting strategies by manipulating the redox status. Recent studies indicate that early intervention on the endogenous

antioxidant system by targeting of the transcription factor Nrf2 may be a “universal” strategy to cure or palliate redox disorders like cancer. The case of cancer stem cells and emerging solutions to undermine their shielding against therapeutic oxidative stress will be discussed as example.

Systems biology and “omic” approaches are currently exploited for getting the “big picture” in cancer and for identifying new therapeutic targets addressing the distorted redox balance within and around cancer cells.

Acknowledgements. Work was supported by the M-Era.Net project NANOTHER (grant 52/2016).

Leonard Gârniță, MD, PhD

Department of Oncology-Pathology
Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Biased Tyrosine Kinase Receptors (RTKs) Signaling through G-protein coupled receptors (GPCR): Friend or foe for targeted therapy in cancer?

The insulin like growth factor type 1 receptor (IGF-1R) plays a key role in the development and progression of cancer, however therapeutics targeting it have had disappointing results in clinic. Based on the main structural characteristic - the presence of an intracellular domain possessing tyrosine kinase activity - IGF-1R is traditionally described as an ON/OFF system, with ligand stabilizing the ON state and exclusive kinase-dependent signaling activation. Yet, the classical model has proven over-simplified and insufficient to explain experimental evidence accumulated over the last decade, including kinase-independent signaling, or dissociation between signaling and receptor downregulation.

During the last decade, we and others challenged the classical model by demonstrating the involvement of ubiquitination on IGF-1R function. These observations lead us to the discovery that Mdm2 binds and ubiquitinates IGF-1R and thereby cause its degradation by the proteasome system. Furthermore, we demonstrated that β -arr1 serves as an adaptor to bring the E3 ubiquitin-ligase Mdm2 to the IGF-1R, with a dual outcome on IGF-1R: ubiquitination and receptor downregulation as well as IGF-1R/ β -arr1 mediated activation of the MAPK signaling. The dual regulatory role of β -arr1 in the case of IGF-1R is remarkably similar to the role played by the β -arrests in the case of the GPCR family: while ending G-protein activation, β -arrests redirect the signaling to MAPK.

The discovery of β -arr-mediated IGF-1R signaling indicates a promising concept, that of “functional selectivity” or “ligand directed” signaling. The model we propose is that the receptor conformation which activates the kinase cascade can be distinct from that which interacts with β -arrests. Based on the recent findings that IGF-1R “borrows” components of G-protein coupled receptor (GPCR) signaling, including β -arrestins and G-protein-related kinases, we discuss the emerging paradigm for the IGF-1R as a functional RTK/GPCR hybrid, which integrates the kinase signaling with the IGF-1R canonical GPCR characteristics. The contradictions to the classical IGF-1R signaling concept as well as the design of anti-IGF-1R therapeutics treatment are considered in the light of this paradigm shift and we advocate novel strategies for targeting IGF-1R for cancer treatment.

George A Călin, MD, PhD

University of Texas MD Anderson Cancer Center
Texas, USA

Despre Chomsky, motive ADN, non-coding RNAs și pacienții cu cancer

The newly discovered differential expression in numerous tissues, key cellular processes and multiple diseases for several families of long and short non-codingRNAs (ncRNAs, RNAs that do not codify for proteins but for RNAs with regulatory functions), including the already famous class of microRNAs (miRNAs) strongly suggest that the scientific and medical communities have significantly underestimated the spectrum of ncRNAs whose altered expression has significant consequences in diseases. MicroRNA and other short or long non-codingRNAs alterations are involved in the initiation, progression and metastases of human cancer. The main molecular alterations are represented by variations in gene expression, usually mild and with consequences for a vast number of target protein coding genes. The causes of the widespread differential expression of non-codingRNAs in malignant compared with normal cells can be explained by the location of these genes in cancer-associated genomic regions, by epigenetic mechanisms and by alterations in the

processing machinery. MicroRNA and other short or long non-codingRNAs expression profiling of human tumors has identified signatures associated with diagnosis, staging, progression, prognosis and response to treatment. In addition, profiling has been exploited to identify non-codingRNAs that may represent downstream targets of activated oncogenic pathways or that are targeting protein coding genes involved in cancer. Recent studies proved that miRNAs and non-coding ultraconserved genes are main candidates for the elusive class of cancer predisposing genes and that other types of non-codingRNAs participate in the genetic puzzle giving rise to the malignant phenotype. Last, but not least, the shown expression correlations of these new ncRNAs with cancer metastatic potential and overall survival rates suggest that at least some member of these novel classes of molecules could potentially find use as biomarkers or novel therapeutics in cancers and other diseases.

Ioana Berindan Neagoe, PhD

Institutul Oncologic Cluj

MicroRNAs genomes and tumor heterogeneity: a promise for cancer treatment?

Tumor heterogeneity is extended characterized at both sides of the coin, among different tumor types of the same organ or in different organs and also in the last years a debated subject is the intratumoral heterogeneity with a tremendous amount of information discovered on this subject. Almost all cancers are described as a multitude of diverse clones of tumor cells, each behaving as a separately cancer with a specific evolution. Resistance to therapy and escape from immune surveillance are both acquired also due to this cancer clonality. Clonal expansion in cancer is a process of adaptive performance to the tumor microenvironment and clonal selection within the specific tissue where the tumor is developed. The clonal construction is dynamic and extremely complex and it governs the way the tumor is or not therapy responsive.

The discovery of microRNAs at the beginning of 21th century completely changed our understanding of how multiple genes are targeted by these 19-25 nt sequences of noncoding – proteins structures. Their ability to link to complementary mRNA chain, due to their concise arrangement as well their high stability in tissues and blood transformed the microRNAs in excellent candidates for diagnostic, prognostic evaluation and therapy.

Normal miRNA genomes of patients are a mark of how the disease will progress but gives limited information about tumor resistance to therapy. These microRNA genomes can explain nevertheless the diversity of tumors in the same tissue and also the intratumoral heterogeneity.

We live in a transformative time for cancer therapy. Conventional approaches to treat cancer are now distant from resolving the disease. Genomic hypothesis of normal/tumor mutations gives us the tools to make transformative changes in cancer treatment with the service of microRNAs capable to target multiple genes and mechanisms including the control of the immune system.

Virgil Păunescu, MD, PhD

Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș”, Timișoara

Centrul OncoGen, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu”, Timișoara

ONCOGEN-Strategii de dezvoltare

OncoGen este primul centru de terapii genice și celulare finanțat din fonduri europene și dedicat cercetării în domeniul precum:

- Terapii avansate în cancer
- Medicină regenerativă

Sarcina principală a centrului OncoGen este dezvoltarea de metode avansate de diagnostic și terapii în cancer.

Diana Loreta Păun, MD

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila"
Institutul Clinic Parhon, București

Actualități în screening-ul genetic al sindroamelor de neoplazie endocrină multiplă

Sindromul de neoplazie endocrină multiplă (MEN – multiple endocrine neoplasia) reprezintă o entitate patologică caracterizată prin neoplazia a mai mult de un organ endocrin. Sindroamele de neoplazie endocrină multiplă tip 1 și 2 au aceeași denumire și anumite trăsături clinice comune. În ambele, efectuarea unor teste genetice ale mutațiilor germinative specifice stabilesc prezența statusului de purtător, informație utilă pentru pacient și clinician. Excluderea mutațiilor MEN 1 sau RET la un membru de familie, duce la excluderea supravegherii apariției tumorilor la acea persoană. Astfel, analiza mutațională a proto-oncogenei RET trebuie efectuată în toate familiile cu sindrom MEN 2 pentru identificarea mutațiilor specifice și detectarea statusului de purtător al defectului genetic. Se realizează astfel modificarea istoriei naturale a bolii și prevenția reală a unui tip redutabil de cancer endocrin.

Gabriela Gheorghe, MD

Medical College of Wisconsin, USA

Probleme de diagnostic hematopatologic în era terapiei moleculare: cum le abordăm

Prin dotarea cu tehnologii de ultimă generație centrul vă permite dezvoltarea de noi produse terapeutice pentru uz uman. Incluziunea unității GMP din Centrul Oncogen în rețeaua europeană de centre cu dotări similare va facilita derularea de studii clinice multicentrice pentru dezvoltarea de tratamente inovatoare în cancer.

Descoperiri moleculare majore continuă să aibă un impact semnificativ asupra noilor clasificări în domeniul leucemiilor și limfoamelor. O nouă ediție în domeniul tumorilor hematopoietice "WHO Book" este așteptată în această vară. Scopul noii clasificări este să ajute la înțelegerea din punct de vedere biologic a noilor entități rămânând în același timp relevantă clinic.

Prezentarea actuală este bazată pe cazuri clinice care reflectă expertiza acumulată în 10 ani de practică la University of Pittsburgh Medical Center, Indiana University și Medical College of Wisconsin. Cazurile incluse reprezintă fie capcane de diagnostic (așa numite "pifalls") fie leucemii și limfoame în care datele de citogenetică sau moleculare invită la o abordare terapeutică țintită (targeted therapy).

Diagnosticul bolilor hematologice necesită astăzi numeroase instrumente: imunohistochemistria, citometria de flux, citogenetica și studiile moleculare. În același timp, probabil că nu există domeniu mai relevant în diagnosticul cancerului decât hematopatologia în a ilustra importanța colaborării interdisciplinare, așa numita corelare clinicopatologică.

Hematopatologia rămâne un domeniu fascinant și în continuă transformare. Nu de puține ori hematopatologul este chemat să ajute colegii oncologi cu privire la posibilitățile terapeutice (criteriile de includere/excludere în protocoalele terapeutice sunt bazate pe diagnostic incluzând citogenetica și datele moleculare). Tocmai de aceea, rolul expertizei și a supraspecializării în patologie în general și în hematopatologie în special nu poate fi subestimat.

Carmen Ardeleanu^{1,2}, MD, PhD și Laura Buburuzan¹

¹Onco Team Diagnostic București

²UMF "Carol Davila" București

Variabilitatea mutațiilor genei EGFR în modularea terapiei adenocarcinomului pulmonar

Obiectiv

Terapia cu inhibitori de tirozin kinaza este de elective în tumorile pulmonare maligne de tipul adenocarcinomului, cu toate formele sale care prezintă mutații ale genei EGFR. Dar după aproximativ 12 luni, pacienții dezvoltă

rezistență datorită inducerii unei noi mutații a genei EGFR, T790M. De aceea în cursul monitorizării terapiei, în aceste cazuri este nevoie de rebiopsiere, tehnică uneori dificil de efectuat. De aceea determinarea mutațiilor genei EGFR din ADN-ul circulant liber în plasmă poate deveni un nou mijloc de monitorizare a terapiei în cazurile cu instalarea rezistenței la inhibitorii tirozin kinazici de primă linie. Ne-am propus să determinăm dintr-un lot de cazuri testate pentru statusul genei EGFR pe material inclus la parafină, un eșantion cu determinare în paralel a mutației pe ADN-ul liber plasmatic.

Material și metode

Lotul de pacienți inițial la care s-a determinat statusul genei EGFR pe bloc de parafină prin Real-time PCR, a fost de 87 de pacienți de sex masculin și feminin, cu vârste cuprinse între 41 și 80 de ani, care prezentau diferite forme de adenocarcinom pulmonar. La un număr de 24 de pacienți de la care s-a putut obține plasma, au fost analizate mutațiile pe ADN-ct prin aceeași metodă.

Rezultate

Din totalul de 87 pacienți a fost eliminat un caz la care ADN-ul a fost fragmentată și nu a permis amplificarea. Numărul total al mutațiilor identificate ca a fost de 14, în 7 cazuri, mutația L858R la exonul 21 și în 7 cazuri deleție la nul 19. Dintre cele 24 de cazuri cu ambele tipuri de material, 2 cazuri au prezentat aceeași mutație, L858R exon 21, în timp ce la un caz cu deleție la exonul 19 în materialul inclus la parafină, nu s-a putut identifica mutația în plasmă.

Concluzie

Deși numărul de cazuri testate din ambele tipuri de material este mic, rezultatele noastre sunt similare cu cele din literatura, privind concordanța între rezultatul din cele două tipuri de material. Totuși determinarea ADN-ct din plasmă se poate utiliza în verificarea instalării rezistenței la inhibitorii tirozin-kinazici în cursul terapiei țintite anti-EGFR în adenocarcinomul pulmonar.

Daniela Matei, MD, PhD

Northwestern University Feinberg School of Medicine

Genomic and Epigenomic Signatures of Platinum Re-sensitization in Ovarian Cancer

Epigenetic changes, particularly DNA methylation aberrations have been implicated in acquired resistance to platinum in ovarian cancer. We have conducted a phase I/II clinical trial and a multi-institutional randomized phase II trial testing a regimen using a DNA methyl transferase (DNMT) inhibitor guadecitabine and carboplatin in patients with recurrent platinum resistant ovarian cancer. Tumor biopsies or malignant ascites were collected at baseline and after two cycles of treatment. We analyzed DNMT inhibitor-induced DNA methylation and gene expression changes in relation to clinical outcomes. Genomic and epigenomic profiling using the Infinium HumanMethylation450 BeadChip (HM450) and RNA sequencing revealed extensive methylation and gene expression changes induced by decitabine and guadecitabine in ovarian tumors. 94 gene promoters were significantly hypomethylated after treatment with guadecitabine and 949 genes were differentially expressed in pre vs. post-treatment tumors. Pathways associated with immune reactivation and DNA repair were significantly altered by guadecitabine treatment. Expression levels changes affecting 1155 genes involved in 25 networks correlated with progression free survival. Increased expression of selected genes (e.g. DOK2, miR193a) silenced through promoter methylation restored platinum sensitivity in ovarian cancer cells. Together, these results support that DNMT inhibitors alter DNA methylation and expression of genes and gene networks correlates with re-sensitization to carboplatin in patients with heavily pre-treated ovarian cancer.

Andrei Ungureanu, MD

Centrul de Radioterapie Ametyst, Cluj

Haos Genomic

Cunoașterea cancerului a fost bazată până recent pe experiență. Fără o cunoaștere a modificărilor genomului în cancer oncologia s-a bazat pe observație și asocieri statistice. Ultimul deceniu a adus informații referitoare la genom și regulile pe care acesta le urmează. Cunoșcând potențialul acestuia de a suferi modificări spontane

sau induse se pot dezvolta modele matematice de predicție care sunt confirmate de observațiile practice. Modularea permite evaluarea temporală a genomului. Comportamentul genomului poate fi analizat în cadrul teoriei haosului determinist. Conform acestui model de sistem se poate construi o predicție a evoluției în timp, ținând cont de starea inițială față de care genomul prezintă o înaltă sensibilitate. Modularea presupune un număr mare de operațiuni matematice unele iterative. Elementele unui sistem haotic nu se repetă exact și prezintă modificări la fiecare modificare de input Dimensiunea temporală a analizei precum și regulile sistemelor haotice sau complexe permit excursii matematice în trecutul și în viitorul genomului care explică mecanismele cancerogenezei la nivel genetic permițând oncologiei să se transforme din suma de cunoașteri în știință.

Maria Comănescu, MD

Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București

Metode de abordare a tumorilor maligne ovariene

Neoplasmelor ovariene sunt clasificate în categorii morfologice distincte, și pot fi, în majoritatea cazurilor, încadrate în funcție de histogeneză, în 3 categorii – tumori epiteliale – stromale de suprafață, tumori de cordoane sexuale și tumori germinale, la care se adaugă cele maligne NOS. Patologia tumorală ovariană este frecvent întâlnită în practica de rutină, deseori în cadrul unei examinări intraoperatorii ce presupune un diagnostic rapid. Diagnosticul diferențial al tumorilor maligne ovariene necesită corelarea datelor clinico-imagistice, macroscopice și histologice. Deși diagnosticul cancerului ovarian se bazează în principal pe aspectele morfologice, testele imunohistochimice pot juca un rol important în diagnosticul pozitiv, mai ales în cazul tumorilor secundare ovariene. Prezentarea de față se dorește o abordare practică în selecția și interpretarea datelor epidemiologice, morfologice și fenotipice ale acestor tumori. Aplicarea unor criterii de diagnostic reproductibile este esențială în epoca terapiei personalizate.

A.V. Ciurea, MD., PhD., MSc.

Sanador Medical Center, Bucharest, Romania

An experience of 25 years. Global outcomes and quality of life. What is New in Medulloblastoma in Children

Introduction:

Medulloblastomas (MBL) are some of the most aggressive tumors in children. Being part of the Primary Neuroectodermal Tumors (PNET) Group, medulloblastomas, despite all the efforts of neurosurgeons and therapeutic novelties, still have a poor prognosis.

The authors present a series of 220 consecutive operated cases which represent a 25 year retrospective study of medulloblastomas treated in the Pediatric Neurosurgery Department at the Bagdasar-Arseni Teaching Hospital and Sanador Medical Center, in Bucharest, Romania.

The authors present the classification of these tumors based on the Chang score system (1969), followed by the localization, neuroimaging, clinical features, multimodal treatment, follow-up, outcome and QOL.

Materials & Methods:

220 consecutive medulloblastomas were operated between January 1991 and January 2016 (25 years). The most affected age group was children with ages ranging between 4 and 9 years of age. These represented 116 cases (52.7%). There were 127 boys (58%) and 93 girls (42%). The preponderant localization was median, vermian and compressed 4th ventricle in 159 cases (72.2 %).

The clinical features included raised intracranial pressure syndrome with headache, vomiting and acute hydrocephalus due to the obstruction of the sylvian aqueduct. Other signs and symptoms included macrocrania, tensed fontanelles, collateral circulation of the scalp, cerebellar syndrome and vestibular syndrome.

All the cases were diagnosed mainly by using magnetic resonance imaging (MRI) and were followed in post-op using the same method. MRI is mandatory for the whole nervous system – both pre and post-operative and during follow-up.

At admission, the classification by Chang et al. staging (1969) showed 71 T1 cases (32.2%); T2 69 cases (31.3%); T3a 45 cases (20.4 %); T3b 24 cases (10.9%); T4 11 cases (5%). In regards to metastases, we noticed: M0 141 cases (64%); M1 35 cases (15.9%); M2 11 cases (5%); M3 26 cases (11.8%) and M4 7 cases (3.18%).

Obstructive hydrocephalus was observed in 155 cases (70,5%) and the performed treatment was: preoperative EVD in 46 cases (20,9%), neuroendoscopy in 31 cases (14%) and VP shunt in 78 cases (35,5%). Currently, neuroendoscopy and 48-72 hours of external ventricular drainage (EVD) are the most commonly used with the total suppression of the VP drainage. We recommend allowing for interval of time to pass between EVD/ Neuroendoscopy and microsurgery to remove the tumor – especially to let the intracranial pressure drop to adequate values.

All the cases were submitted to surgical intervention. Total resection was performed in 104 cases (47.2%), near-total resection in 39 cases (17.7%), and subtotal resection in 77 cases (35%). There was no biopsy cases in our data. The children were placed in the prone position, with many difficulties in infants. The main goal of the surgery was total tumoral resection without compromising the QOL. Furthermore the procedure involved a craniotomy, not a craniectomy which is an old fashioned technique.

According to the international classification the patients are classified as: “low risk”: age > 3yo, M0 stage, or residual tumor <1.5cmc, and “high risk”: age < 3yo, M1-M3 stage and residual tumor >1.5cmc. In our data – 32 operated cases were 0-3 years old (14,8%).

All the operated cases received multimodal postoperative therapy (radiotherapy, chemotherapy). Children aged between 0 and 4 received no radiotherapy. Standard protocol of radiotherapy is completely to cover the whole cerebro-spinal axis (35-40 Gy + 14-15 Gy boost to tumor bed). For chemotherapy, the protocol realized by Oncological Institute of Bucharest is: vincristine, carmustine, procarbazine, hydroxyurea, cisplatin, cytarabine, prednisone, and cyclophosphamide (8 drugs in one day). The chemotherapy treatment was done in 4-6 cycles of treatment. There is no standardized chemotherapy regimen; CCNU and vincristine are primary used. The radiotherapy was adapted to every patient.

Important post-op. complications: ataxia - 69 cases (31.3%), diplopia - 35 cases (15.9%), dysphagia - 23 cases (10.4%), transient facial nerve palsy - 21 cases (9.5%), CSF fistula - 26 cases (11.8%), pseudomeningocele - 13 cases (5.9%), cerebellar mutism - 15 cases (6.8%). The most important complications were CSF fistulas and cerebellar mutism. All cases with CSF fistulas were resolved with emergency VP drainage as the danger of meningitis high. Cerebellar mutism healed partially in all the cases.

In order to prevent pseudomeningocele we affected a watertight closure of the dura mater in the posterior fossa, using muscular fascia covered with collagen compounds. We recommend continuous lumbar drainages in children older than 10 years of age, in order to prevent CSF fistulas.

Other complications we want to mention are the sequelae after chemotherapy and radiotherapy: bone marrow toxicity, peripheral neuropathy (vincristine), ototoxicity (cisplatin), leucoencephalopathy (methotrexate), spermatogenesis in male, and leukemia (alkylating agents). Furthermore, radiotherapy affects cognitive cerebral functions and the IQ with a significant drop in school performance.

Results:

All operated cases were relocated in the pediatric intensive care unit (PICU) with constant surveillance for 1-6 days. No perioperative death occurred.

The GOS at 6 months was: good recovery in 111 cases (50,4%), moderate disability in 72 cases (32.7%), severe disability in 28 cases (12.7%), persistent vegetative state in 3 cases (1.3%), and death in 6 cases (2.7 %). The deceased cases were a result of: post-operative lung failure (2 cases), and multiple supra and infratentorial metastatic disseminations (4 cases)

The median period of follow-up was 12.2 years (12 months-18 years). A total of 35 cases (15.9%) were lost and 185 cases were monitored (84.1%). Local recurrences were observed in 28 cases (12.8%), spinal dissemination in 81 cases (37.8 %) and supratentorial metastasis in 34 cases (15.8 %). In local recurrences we re-intervened by totally removing the expansive process as soon as possible following the MRI diagnosis (without any clinical symptom). For spinal and supratentorial dissemination radiotherapy and chemotherapy are mandatory regardless of the risks.

The important predictive factors are: the patient's age (3 years or less due to important blood loss), size & stage of the tumor, location (vermian preponderant-easy total removal without brainstem infiltration), and involvement of posterior fossa structures (spinal, supra and subtentorial dissemination).

WIN in medulloblastoma: Early diagnostic of MBL and all other CNS lesions, based on complete MRI exam (3 tesla MRI, if available); urgent treatment of hydrocephalus and posterior fossa decompression (best option = total removal of MBL); intra- or early postoperative (first 24 hrs.) MRI reevaluation; choosing the most suitable adjuvant treatment, in pediatric oncology departments, based on the patient's age & IHC result; MRI scan at follow-up and treatment of any complication.

Conclusions:

MBL are classified in the PNET group. The neuroimaging investigation is based especially on cerebral and spinal MR, the main findings for diagnosis. The goal of surgery is the total surgical removal and pathology diagnosis. In many cases, EVD & neuroendoscopy can be useful for preoperative hydrocephalus. In all the cases postoperative radiotherapy and chemotherapy must be performed – except on children younger than 4 years of age.

The follow-up is based on MR control to detect recurrences or dissemination. The final prognosis of medulloblastoma remains severe despite all the medical efforts.

Key words: medulloblastoma, PNET, children, infants, MRI, surgery, radiotherapy, chemotherapy, GOS, outcome, quality of life (QoL).

Roxana S. Dronca, MD

Mayo Clinic College of Medicine
Mayo Clinic Cancer Center
Minnesota, USA

Markers of response to immune checkpoint inhibition in melanoma

Roxana S. Dronca, MD; Aaron Mansfield, MD; Xin Liu; Susan M. Harrington; Elizabeth Ann Enninga PhD; Lisa A. Kottschade CNP; Wendy Nevala, MS; Svetomir N. Markovic, MD, PhD and Haidong Dong, MD, PhD. Clinical investigation of cancer immune therapies is hampered by the fact that immunotherapeutic agents often do not follow traditional response criteria and could include late responses after initial disease progression. Anti-Programmed Death 1 (PD-1) blockade therapy aims to restore antitumor immunity by impeding the interactions between PD-1 receptors expressed on tumor-reactive T cells and PD-1 ligands (e.g. PD-L1/B7-H1) expressed by the cancer cells. However, clinical outcomes are variable, in that some patients achieve rapid and durable complete responses to primary anti-PD1/anti-PD-L1 therapy or to its re-induction, other patients experience pseudo-progression followed by significant reduction in tumor burden with continued therapy, and some patients show no clinical benefit. It is still unclear what ultimately separates responders from non-responders, and there are no validated biomarkers that could identify patients who are most likely to benefit and/or provide an early indication of response to therapy.

We propose an individualized strategy based on the sensitivity of tumor-reactive PD-1+ CD8+ cytotoxic T lymphocytes (CTL) to anti-PD-1 blockade. Since discovery of B7-H1 (PD-L1) (Dr. Haidong Dong, Co-author), our Laboratory has been working on dissecting the mechanism of action of B7-H1 and its receptor PD-1. Recently, we identified that Bim, a pro-apoptosis molecule, is up-regulated at protein levels following PD-1 engagement with PD-L1, and that high baseline Bim levels in tumor-reactive CD8+ T cells paradoxically predict better responses to anti-PD-1 blocking antibody. Our group has also recently established the existence of sB7-H1 in sera of patients with cancer and showed that the protein is biologically active and capable of triggering apoptotic signals in target T-cells due to retention of PD-1 binding domain. The release of biologically active soluble sPD-L1 (sB7-H1) into the circulation would predictably lead to increased T cell apoptosis and higher Bim levels and indirectly affect the efficiency of anti-PD-1 blockade. We propose that simultaneously determining serum sPD-L1 levels and Bim in tumor-reactive CD8+ T cells may have more value in monitoring responses to anti-PD-1 therapy than either marker alone, and could also identify patients who may benefit from dual immune checkpoint blockade to remove noxious immunosuppressive sB7-H1 molecules.

Dan-Corneliu Jinga MD, PhD

Bucharest University Hospital
Department of Medical Oncology

Novel therapies in metastatic malignant melanoma Terapii inovatoare în melanomul malign avansat

Melanomul malign avansat se asociază în mod tradițional cu prognosticul rezervat, cu rezistență primara la tratamentul sistemic și cu opțiuni terapeutice limitate. Răspunsul la tratamentul citostatic este rareori observat (cu rate de răspuns variabile între 0-15%), iar remisiunile durabile sunt rareori remarcate.

Situația s-a modificat radical începând cu anul 2010 prin identificarea a doua clase terapeutice distincte, care prin eficacitatea lor neașteptată, au condus la o nouă configurare a strategiei clinice în tratamentul sistemic al acestei boli.

Prima clasă terapeutică este reprezentată de terapiile țintite genetic (inhibiția căii RAF-MEK-ERK / MAPKinaza). Aceasta constituie în prezent o soluție terapeutică eficientă pentru aproximativ 50% dintre melanoamele avansate cu mutații la nivelul genei BRAF. Inițial, au fost dezvoltati inhibitori BRAF (BRAFI) și, ulterior, s-au asociat și inhibitori parteneri ai semnalizării pe calea MEK (MEKI) cu scopul de a întârzia dezvoltarea rezistenței dobândite și de a determina scăderea toxicității BRAFI. Mai mult, asocierea BRAFI și MEKI a permis creșterea ratei de răspuns și a supraviețuirii acestor pacienți, iar în prezent, autoritățile de reglementare au permis utilizarea BRAFI în monoterapie și în asociere cu MEKI.

A doua clasă terapeutică este reprezentată de inhibitori imuni ce acționează indirect prin stimularea activității limfocitelor T citotoxice, fie prin blocarea receptorilor CTLA-4, fie prin blocarea receptorilor PD-1 sau a liganzilor acestora (PD-L1), cu efect antitumoral puternic. Utilizarea acestor agenți terapeutici în monoterapie sau în diferite asocieri terapeutice conduce la obținerea unui număr crescut de răspunsuri durabile.

În prezentare sunt discutate principalele mecanisme de acțiune, eficacitatea și toxicitatea terapiilor țintite genetic și imunoterapiilor, administrate în monoterapie sau în diverse asocieri, în tratamentul sistemic al melanomului malign avansat.

Gabriela Chiorean, MD

University of Washington
Fred Hutchinson Cancer Center
Seattle, USA

Tratamentul contemporan al cancerului de pancreas

Cancerul pancreatic afectează 338,000 de pacienți în lume în fiecare an, și are o mortalitate aproape egală cu incidența. Doar 6% din pacienți supraviețuiesc > 5 ani. Tratamentul cu combinații de agenți chimioterapeutici precum FOLFIRINOX sau gemcitabine/nab-paclitaxel prelungesc media de viață pentru cancerul în stadiu avansat de la 6 luni la aproximativ 9-11 luni, dar în pofida acestui progres, cancerul pancreatic rămâne extreme de greu de tratat. Dificultățile pe care le întâmpinăm se bazează pe faptul că acest cancer se diagnostichează de obicei târziu, când este deja în stadiu avansat, dar și pentru că este rezistent la chimio- și radio-terapie. Numeroase studii au încercat să caracterizeze profilul genomic, transcriptomic și imunologic al cancerului pancreatic. Cele mai comune mutații genetice sunt KRAS (90%), CDKN2A (90%), TP53 (75-90%) și DPC4/SMAD4 (50%), dar și alte "signaling pathways", ca de exemplu repararea deficientă a ADN-ului (20-25%). Mediul desmoplastic, fibros al acestui cancer, este ținta a numeroase investigații cu scopul de a permite remodelarea matricii extracelulare și accesul terapiilor citostatice, dar și a anticorpilor monoclonali. Chiar dacă numeroase terapii moleculare țintite au fost studiate, nici una nu a fost benefică în mod uniform, și cercetarea încearcă la multe niveluri să aplice așa zisa "precision medicine" – medicină de precizie în acest cancer care din păcate nu este condus de o singură mutație genetică "driver". Până acum, imunoterapiile (care au dovedit mult succes în melanom, cancerul pulmonar și multe altele), nu s-au dovedit eficiente în cancerului pancreatic. Cu o excepție: cancerurile cu microsateliți instabili, ca de exemplu în sindromul genetic Lynch, unde eficacitatea cu inhibitori de PD-1/PDL-1 immune checkpoints este promițătoare. Heterogenitatea tumorală, genetică, imunologică, pune încă multe obstacole în tratamentul cu succes al cancerului pancreatic, dar ne găsim într-o perioadă de mari progrese de cercetare translațională, unde cheia succesului este cooperarea între laborator și clinică.

Silviu Constantinoiu, MD, PhD, Birla R, Predescu D
Universitatea de Medicină și Farmacie București "Carol Davila"
Spitalul Clinic Sfânta Maria, București

Terapia chirurgicală în cancerul esofagian - actualități și perspective

Experience of the Center of Excellence in esophageal surgery at the St. Mary's hospital are based on statistics of over 1,000 cases of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma admitted, investigated and some surgically treated in the last 10 years. If we applied systematically for squamous cell carcinoma a protocol with radio chemotherapy (RCT) after insertion of a PEG or jejunostomy, we followed the same protocol for adenocarcinoma in the last three years. Surgical treatment carried out at about 6-8 weeks after neoadjuvant RCT consisted of esophageal resection (triple approach McKeown) or abdominocervical esophagectomy (Orringer), followed by gastric pull-up and esophago gastric cervical anastomosis with whole stomach Nakaiyama or gastric tube Akiyama and Ivor Lewis (Tanner) technique with intrathoracic anastomosis by right thoracotomy.

In the last two years we applied minimally invasive techniques: thoracoscopic esophagectomy with lymphadenectomy and gastric pull-up after laparoscopic gastric tube preparation with decreased morbidity after pleuropulmonary complications that constitute many of postoperative death rate. The use of this approach together with improved techniques of anesthesia and resuscitation resulted in the decrease of perioperative mortality from 10 to 5%.

Experiența Centrului de Excelență în Chirurgia Esofagului de la spitalul Sf. Maria se bazează pe o statistică de peste 1000 de cazuri de Carcinom scuamocelular și Adenocarcinom esofagian internate, investigate și o parte operate în ultimii 10 ani. Dacă pentru Carcinomul scuamos am aplicat sistematic RCT neoadjuvantă după instalarea unui PEG, stent, gastro/jejunostomă de alimentație, același protocol l-am aplicat și pentru adenocarcinom în ultimii 3 ani. Operații efectuate la cca 6-8 săptămâni după RCT neoadjuvantă au constatat în rezecții esofagiene prin triplu abord McKeown sau esofagectomii abdominocervicale tip Orringer, urmate de gastric pull-up și anastomoze esogastrice cervicale, fie cu întreg stomacul Nakaiyama sau stomac tubulizat Akiyama sau operația Ivor Lewis (Tanner) cu anastomoză esogastrică intratoracică prin toracotomie dreaptă.

În ultimii 2 ani am recurs și la tehnici minim invazive: esofagectomie cu limfadenectomie toracoscopică cu gastric pull-up cu tub gastric preparat laparoscopic, cu scăderea morbidității prin complicații pleuropulmonare care constituie o bună parte din rata deceselor postoperatorii. Utilizarea acestui abord împreună cu îmbunătățirea tehnicilor de anestezie și reanimare au condus la scăderea mortalității perioperatorii de la 10 la 5%.

Lizhi Niu, MD

Medical School of Jinan University
Fuda Cancer Hospital, Guangzhou, China

Percutaneous irreversible electroporation for pancreatic carcinoma (Phase III/IV)

Purpose To investigate the safety and efficacy of percutaneous irreversible electroporation (IRE) for pancreatic carcinoma (Phase III/IV), evaluate progression free survival (PFS), and overall survival (OS).

Materials and Methods The clinical trial was registered with the US National Institutes of Health Guangzhou Fuda Hospital. Each participant provided written informed consent for study participation, the ablation procedure, and data usage. We performed a prospective search for patients undergoing IRE for PC from July 2015 to March 2016. 54 patients were enrolled. According to the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer

(AJCC), the 28 cases were divided into a stage III group (12 males and 16 females, age 52 to 73 years, mean age 63.43 ± 5.97 years, the mean tumor diameter of 5.03 ± 1.29 cm) and 26 cases were divided into a stage IV group (18 males and 8 females, age 41 to 76 years, mean age 58.85 ± 10.84 years, the mean tumor diameter of 4.90 ± 2.00 cm). Kaplan-Meier estimates were used to investigate time to PFS and OS. Safety was assessed on the basis of adverse events.

Results The 54 patients under study all successfully received IRE treatment. Severe complications related to IRE treatment occurred in three patients (Hemorrhage of digestive tract = 2; Portal vein embolization=1).

Some patients experienced adverse reactions within 30 days of the operation, including pain at the puncture site (21 patients, 38.9%), nausea and vomiting (12 patients, 22.2%), cough, postoperative hypoglycemia, hypokalemia, stomach and duodenal edema (9 patients, 16.7%), and gastric retention, fever, chest tightness and shortness of breath (4 patient 7.4%). The serum amylase levels at 24 hours and 7 days after IRE ablation were not significantly changed compared to those before ablation ($P > 0.05$). After a median follow-up of 6.1 months (2.7 –11.5 months): in stage III group, median PFS after IRE was 8.6 months, median OS after IRE was 12.4 months and 16.2 months from diagnosis; in stage IV group, median PFS after IRE was 4.9 months, median OS after IRE was 9.3 months and 11.6 months from diagnosis.

Conclusion Percutaneous IRE was found to have advantages for treatment of pancreatic carcinoma (Phase III/IV), and is generally well tolerated, although severe complications can occur. Preliminary survival data are encouraging and the treatment based on IRE proved to be a better option for the patient of pancreatic carcinoma.

Key words: pancreatic carcinoma; IRE; ablation

Lizhi Niu, MD

Medical School of Jinan University
Fuda Cancer Hospital, Guangzhou, China

TACE combined with Percutaneous cryoablation for huge liver cancer

Purposes To evaluate the safety and efficacy of TACE combined with percutaneous cryoablation for huge liver cancer.

Methods This study reviewed retrospectively clinical data from 40 patients who underwent TACE combined with cryoablation of huge HCC (long diameter 5-7 cm). The side effects of treatment and liver function reverse were recorded and compared everyday. Investigate time to local recurrence rate and overall survival. Safety was assessed on the basis of adverse events.

Results All the patients survived after treatment and none died before leaving hospital 2 weeks later. The complication rate was 29%, severe complications related to treatment occurred in 4 patients (liver crack occurred=2, hepatic failure=1, Abdominal hemorrhage=1). Despite liver-protective treatment before cryosurgery, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels were increased significantly, but returned to preoperative levels 2 weeks post-treatment. Before treatment, mean total bilirubin (T.BIL) and direct bilirubin (D.BIL) levels were normal; 8–10 days after treatment, they increased more than two-fold, but returned to the preoperative level 2 weeks post- treatment. The median survival time was 10.4 months. The overall 6-, 9-, 12- survival rate was 81%, 65%, 41%, respectively.

Conclusions TACE combined with percutaneous cryoablation for huge liver cancer is generally well tolerated, although severe complications can occur. Preliminary survival data are encouraging and the treatment proved to be a better option for the patient of huge liver cancer.

Key words: cryoablation; liver cancer; percutaneous

Adina Croitoru, MD

Institutul Clinic Fundeni
Departamentul de Oncologie Medicala

Controverse în cancerul colorectal(CCR) de la screening la tratamentul metastazelor

În ultimii 20 de ani prognosticul CCR s-a îmbunătățit prin aplicarea la scară tot mai largă a screeningului, dar și prin tratarea pacientului printr-o strategie terapeutică mereu în schimbare. Există tot mai mulți pacienți care sunt tratați în centre specializate unde nu numai tehnicile imagistice sunt de foarte bună calitate și permit o evaluare corectă a bolii, dar și determinarea markerilor moleculari prognostici și predictivi au dus la creșterea supraviețuirii acestor pacienți. Screeningul, diagnosticul, tratamentul chirurgical, asocierea chimioterapiei adjuvante, urmărirea pacienților operati curativ, tratamentul metastazelor hepatice operabile, a celor la limita operabilității, a metastazelor inoperabile sunt bine codificate în ghiduri internaționale europene și americane. Dar marea varietate a situațiilor clinice nu poate fi cuprinsă în nici un consens terapeutic.

Astfel în screeningul CCR, sigmoidoscopia, colonoscopia și determinarea hemoragiilor oculte în scaun (hemocult) au redus mortalitatea prin CCR dar colonoscopia virtuală precum și testele imunochimice din fecale au determinat o creștere a diagnosticului de CCR.

Stadiul II de CCR ridică o mulțime de întrebări – cum se aleg acei pacienți cu “high risk” care necesită asocierea chimioterapiei adjuvante de acei pacienți care pot fi vindecați prin chirurgie. Determinarea instabilității microsatelitare prin imunohistochimie sau prin analiză moleculară este indicată în ghidurile de tratament. Tratamentul adjuvant în stadiul III are o serie de probleme încă nerezolvate: durata lui: 3 luni vs 6 luni, momentul începerii tratamentului adjuvant după intervenția chirurgicală, rolul tratamentului adjuvant la pacienții vârstnici, asocierea noilor tehnici: chimioterapia intraperitoneală în regim hipertermic, chimioterapia intraportală, rolul tratamentului neoadjuvant.

La pacienții cu metastaze hepatice operabile, rolul chimioterapiei perioperatorii este încă subiect de discuții – ce pacienți ar beneficia cel mai mult prin asocierea acestei terapii? De asemenea riscul de dispariție a acestora sub tratament există și ce facem atunci? Se operează și dacă da ce anume? Cum continuăm tratamentul la acești pacienți?

Pentru pacienții cu metastaze inoperabile este necesară determinarea mutațiilor la nivelul genei RAS și BRAF pentru decizie terapeutică. Și în ultimul timp se pare că determinarea her-2neu așteaptă validarea pentru a decide ce pacienți ar putea beneficia mai mult de tratamentul cu anti EGFR.

La pacienții la care s-a obținut un răspuns imagistic, terapia de menținere sau vacanță terapeutică este încă subiect dezbătut dat fiind beneficiile mici ale continuării tratamentului. Linia a 2-a de tratament la pacienții care au progresat după terapia de menținere ridică câteva probleme-reintroducem citostaticul din prima linie, schimbăm citostaticul și păstrăm terapia biologică, sau schimbăm și citostaticul și terapia biologică?

În linia a 3-a de tratament administram inhibitori de EGFR la cei care nu au primit în primele 2 sau trecem pe regorafenib sau pe trifluridin/tipiracil. Și cum alegem între ultimele două? Combinațiile și secvențialitatea celor 11 molecule înregistrate deja în tratamentul sistemic al CCR metastazat sunt încă discutabile.

Andrei Barasch, DMD, MDSc

Weill Cornell Medical College
New York, USA

Intralesional (Intratatumoral) Therapy

Administering cytotoxic therapy directly into a malignant tumor will result in significantly higher concentration of the drug at the site, with potential benefits in tumor control. At the same time, side effects associated with systemic administration can be diminished or outright avoided.

This presentation will review past and present applications of intralesional therapy for cancer and will propose application of this methodology to head and neck (and potentially other) solid tumors, in light of new developments in oncology.

Gabriel Kacsó, MD

UMF „Iuliu Hatieganu”
RTC Amethyst Cluj-Napoca

Brahiterapia cancerelor ORL în era IMRT

Radioterapia externă cu modularea intensității (IMRT) este tehnica de elecție în iradierea cancerelor sferei ORL, exclusivă, asociată chimioterapiei sau/ și chirurgiei radicale, grație ameliorării substanțiale a toxicității, în particular a xerostomiei, prin mai buna prezervare a glandelor salivare.

Chimioterapia neoadjuvantă are indicații limitate strict ca strategie de prezervare a vocii.

Radiochimioterapia concomitentă (RCTc) rămâne standardul de aur în stadiile avansate, la pacienți sub 70 ani. Adjuvant chirurgiei radicale, RCTc este recomandată cazurilor cu margini de rezecție pozitive sau cu efracție ganglionară extracapsulară. Pacienții >70 ani, cei cu contraindicații pentru Platina sau cei care refuză chimioterapia pot beneficia de asocierea terapiei antiEGFR la RT primară.

În era IMRT, brahiterapia a pierdut teren, deși indicațiile în cancerelor ORL au rămas aceleași. Cauzele principale sunt invazivitatea BT în raport cu RTE, necesitatea unei echipe dedicate multidisciplinare respectiv

scăderea instruirii specifice BT în cadrul programelor de rezidențiat în Europa și SUA. Cu toate acestea, brahiterapia rămâne o soluție individualizată elegantă, operativă și precisă a tumorii primare, ca substitut sau aliat al unei chirurgii în prim timp, cu posibilitatea unei rezecții cu margini mai conservative (< 5 mm). În cazurile particulare ale recidivelor locale sau ganglionare inoperabile, în teritoriu anterior iradiat, BT poate fi unica terapie potențial curativă.

Anda Crișan MD, PhD

Universitate de Medicină și Farmacie Craiova
Spitalul Județean de Urgență Nr. 1, Craiova

Chimioterapia intraarterială a cancerelor ORL

Introducere

Elementul cheie care ne-a determinat să inițiem un studiu privind evaluarea beneficiile chimioterapiei intraarteriale, este faptul că în ciuda progreselor terapeutice prognosticul cancerelor sferei ORL este rezervat, cu precădere stadiile avansate loco-regional cu risc crescut de a dezvolta eșecuri terapeutice. Tratamentul cancerelor sferei ORL a ridicat numeroase controverse, actual fiind stabilit ca standard terapeutic radio-chimioterapia concomitentă cu Cisplatin, un control loco-regional de calitate fiind obținut în cazul iradierii hiperfractionate, ținut pe volumul tumoral.

Material și Metode

Inconveniente tehnice care fac în anumite situații, imposibilă realizarea unui tratament corect, ne-au determinat să realizăm o analiză retrospectivă a studiilor publicate în revistele de specialitate, cu scopul decelării unei metode terapeutice cu rol în creșterea controlului loco-regional al bolii. Studiile fac referire la chimioinfuzia intra-arterială cu Cisplatin, concomitent cu radioterapia, demonstrându-se cu certitudine superioritatea acesteia comparativ cu administrarea intravenoasă în termenii controlului local tumoral și al tolerabilității. Întrucât beneficiile în termenii ratei de supraviețuire și al intervalului liber de boală nu au atins pragul semnificației statistice, administrarea chimioinfuziei intra-arteriale cu Cisplatin concomitent cu radioterapia, rămâne un subiect deschis evaluării studiilor viitoare. În lipsa informațiilor privind eficacitatea chimio-infuziei intra-arteriale în boala recidivantă, ne-am propus să evaluăm beneficiilor acesteia la o pacientă care a dezvoltat eșecuri terapeutice la terapia primară.

Concluzii

Standardul terapeutic în cancerele sferei ORL, stadii avansate locoregional este radio-chimioterapia concomitentă cu Cisplatin administrat intravenos. Însă, chimio-infuzia intra-arterială cu Cisplatin comparativ cu administrarea intravenoasă și-a demonstrat eficacitatea în termenii controlului local tumoral și al tolerabilității la tratament. În boala recidivantă, eficacitatea chimioinfuziei intra-arteriale cu Cisplatin este certă, din punct de vedere al profilului de siguranță având o tolerabilitate bună, precum și al profilului de activitate realizând o ameliorare a calității vieții și o prelungire a supraviețuirii prin regresia tumorală, imposibil de obținut în cazul administrării intravenoase.

Cristina Iosif, MD

Oncoteam Diagnostic
Spitalul Sfânta Maria, București

Predicție și prognostic în cancerul de cap-gât

Infecția HPV la nivelul orofaringelui – factor de prognostic și predicție vechi și nou; impactul în prevenția, diagnosticul, tratamentul și prognosticul cancerelor de cap/gât; o nouă clasificare; elemente morfologice de diagnostic; metode de determinare de rutină; accesibilitate, entități noi – pe scurt!

Dana Niculae, PhD

Centrul de Cercetare pentru Radiofarmaceutice, Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică și Inginerie Nucleară 'Horia Hulubei', IFIN-HH, Măgurele, România

Radiotrasori pentru imagistică moleculară și radioterapie țintită în obiectivele Centrului de Cercetare pentru Radiofarmaceutice de la Măgurele

Succesul anticipat al medicinei personalizate depinde în bună măsură de dezvoltarea medicamentelor cu țintire specifică, având atașate teste diagnostice pentru planificare și monitorizare în timp real, ca metodă de precizie a eficacității.

Radiofarmaceuticele destinate imagisticii moleculare sunt o clasă specială de trasori care țintesc semnăturile biochimice specifice asociate particular fiecărei patologii și permit investigarea non-invazivă la nivel molecular. Deoarece modificările în procesele biochimice apar cu mult înaintea manifestărilor clinice, agenții radiofarmaceutici cu țintire moleculară fac posibilă localizarea și stadializarea bolii, urmărirea eficacității unui tratament medicamentos, monitorizarea răspunsului la terapie și selectarea pacienților pentru tratament personalizat.

Imagistica moleculară are potențialul de a evidenția atât căile biochimice normale cât și pe cele anormale pentru fiecare pacient, de exemplu hipoxia, angiogeneza, expresia și densitatea receptorilor și metabolismul celulelor tumorale, procese biochimice de interes în detecția cancerului și monitorizarea terapeutică.

Radioterapia sistemică, bazată pe utilizarea de radionuclizi emitori de radiație cu transfer liniar de energie mare, utilizează același principiu al țintirii la nivel molecular a proceselor biochimice patologice, cu scopul inducerii de efecte puternic distructive, precum distrugerea severă a ADN și eradicarea celulelor tumorale diseminate.

Vor fi prezentate direcțiile de dezvoltare ale Centrului de Cercetare pentru Radiofarmaceutice recent comisionat la IFIN-HH, cu accent pe radiofarmaceuticele funcționale sintetizate și testate aici. Au fost testate preclinic o serie de agenți pentru imagistica moleculară și radioterapia sistemică, cu specificitate și eficacitate ridicată, bazați pe peptide cu legare specifică la receptori supraexpresați în diverse cancere. Rezultatele contribuie la îmbunătățirea diagnosticului diferențiat, planificarea și monitorizarea terapiei în cancer, precum și la dezvoltarea radioterapiei sistemice a tumorilor diseminate.

Mulțumiri Rezultatele prezentate au fost obținute în cadrul Programului de cercetare Parteneriate în Domenii Prioritare al Ministerului Cercetării și Inovării, finanțat prin UEFISCDI proiect 228 (2014-2017).

F.D. Puicea^{1,2}, R.A. Leonte^{1,2}, Ghe. Cata-Danil², A. Silisteanu^{1,2} and D. Niculae¹

¹ Horia Hulubei National Institute for Physics and Nuclear Engineering, Radiopharmaceuticals Research Centre, Magurele, Romania, e-mail: filip.puicea@nipne.ro

² Politehnica University, 313 Splaiul Independentei, Bucharest, Romania

New and emerging medical radioisotopes: challenges and alternative production routes

Every oncologist would like to have one radiopharmaceutical compound which is effective against various types of cancer with minimal impact over the healthy tissue, based on a cheap and accessible radioisotope, which is easy to be produced and if there is a possibility to both diagnose and treat cancer with the same compound then we have an ideal radiopharmaceutical. Of course each of these aspects is a challenge and most of them can be accomplished.

As most of the traditional medical radioisotopes are produced in high flux reactors or accelerators and involves sophisticated radiochemical separation, in the recent years the interest was moved to alternative convenient route for production of emerging radioisotopes with promising findings for use in nuclear medicine.

This work presents some of the most sought after radioisotopes which are emerging in medicine and could also be produced using the local infrastructure at the Radiopharmaceuticals Research Center, Magurele, Romania.

Acknowledgement: The work has been funded by the Programme Partnership in Priority Areas - PN II, contract 228/2014, UEFISCDI.

R. Leonte^{1,2}, F. D. Puicea^{1,2}, A. Raicu¹, E. A. Min¹, A. Silisteanu^{1,2}, G. Manda³, C. Mustaciosu¹ D. Draganescu¹ and D. Niculae¹

¹Horia Hulubei National Institute for Physics and Nuclear Engineering, Radiopharmaceuticals Research Centre, Magurele, Romania, e-mail: dana.niculae@nipne.ro

²Politehnica University, Bucharest, Romania

³National Institute of Patology Victor Babes, Bucharest, Romania

Preclinical evaluation of NOTA/DOXA/NODAGA cyclo-RGD dimers labeled with Ga-68 for imaging and integrin receptors

The $\alpha\beta3$ integrin receptors, expressed on tumor cell membranes can be preferentially targeted by peptides containing the RGD sequence. DOTA-E-[c(RGDfK)2], NODAGA-E-cRGDfK and NOTA-SCN-Bn-E-[c(RGDyK)2] were labelled with Ga-68, a short-live positron emitter ($t_{1/2}=68$ min) and tested for radiolabelling yield, radiochemical purity, stability, in vitro binding, ex vivo biodistribution, and in vivo imaging.

The radiolabelling was performed using an automated system with inline quality control. Fraction of Ga-68 eluted from an organic matrix based Ge-68/Ga-68 generator, concentrated to 400-500 MBq in 2 mL HCl 0.05M, was used to label DOTA/NOTA/NODAGA-derivatised RGD peptides. Elution, concentration, labeling and purification procedures were performed in 25 min. The ex vivo biodistribution of was tested in tumor bearing animal models (B21 melanoma, U87MG glioblastoma, and AR42J colon cancer). The affinity of DOTA/NOTA/NODAGA cyclo-RGD dimers to tumor cell-surface receptors (HT29, AR42J, U87MG) was determined by real-time quantification using LigandTracer.

Nanomoles of peptides were labeled with high yields (46-75%). NOTA-SCN-Bn-E-[c(RGDyK)2] was labelled at room temperature in less than 30 min, with radiochemical purity 95% and no postlabelling purification was required. NODAGA-E-cRGDfK and NOTA-SCN-Bn-E-[c(RGDyK)2] were labelled at 95°C in 40 min, with radiochemical purity 99% after postlabelling purification. The biodistribution pattern of 68Ga-NOTA-SCN-Bn-E-[c(RGDyK)2] in melanoma models shows high tumor uptake. The blood clearance is fast, the renal elimination is more rapid than in the case of 68Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)2]. High tumor to background ratios was observed. Binding to receptors is achieved in the first 3 min of incubation. PET/CT scan highlight the tumor uptake at 30-60 min postinjection.

The radiolabelling with Ga-68 of very promising candidates for imaging targets of interest in cancer diagnosis and therapy follow-up such as $\alpha\beta3$ receptors, were successfully adapted on the automated module, reducing the reaction time and operator exposure. The preclinical biological evaluation of 68Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)2] and 68Ga-NOTA-SCN-Bn-E-[c(RGDyK)2] show a high and stable tumor uptake.

Acknowledgements: The work was supported by Ministry of Research and Innovation through UEFISCDI, under PN II, contract 228/2014.

D. Niculae¹, D. Draganescu¹, R.A. Leonte^{1,2}, A. Raicu¹, E.A. Min¹, L.E. Chilug^{1,2}, R.M. Serban¹, M.I. Gruia³, M. Panait³ and V. Negoita³

¹Horia Hulubei National Institute for Physics and Nuclear Engineering, Radiopharmaceuticals Research Centre, Magurele, Romania, e-mail: dana.niculae@nipne.ro

²Politehnica University, Bucharest, Romania

³Institute of Oncology Prof Dr. Al. Trestioreanu, Bucharest, Romania

Preclinical evaluation of 68Ga/177Lu-DOXA-NT as theranostic pair in caner expressing neurotensin receptors

The study aims to develop new theranostic agents for systemic cancer radiotherapy and follow up. The 68 min half-life of the 68Ga matches the pharmacokinetics of neurotensin peptide - rapid diffusion, localization at the target and fast blood clearance. 177Lu is a therapeutic counterpart of 68Ga, giving highly destructive β^- emissions.

A fraction of the eluate from an organic matrix based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator and a solution of $^{177}\text{LuCl}_3$ (carrier free) respectively were used for radiolabelling of conjugated neurotensin (DOTA-NT) at pH 4 and 95°C , in ammonium acetate buffer. Automated synthesis and postpurification was employed. Analytical testing and biological in vitro and in vivo evaluation of $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-NT was performed in tumor bearing animal models. Real-time quantification of biomolecular interactions was determined on HT29 cells: on- and off-rates, affinity of DOTA-NT to tumor cell-surface receptors.

Nanomoles of DOTA-NT were radiolabelled with high yield $>90\%$, while the radiochemical purity of $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-NT, after SPE purification was $>98\%$. The biodistribution pattern shows high and stable tumor uptake up to 6% ID/g organ. The blood clearance is fast, the renal elimination is rapid and high tumor to background ratios was observed. Binding to receptors is achieved in the first 3 min of incubation and remains stable for 30 min.

The radiolabelling with ^{68}Ga and ^{177}Lu of very promising candidates for imaging targets of interest in cancer diagnosis and therapy follow-up, such as neurotensin receptors, were successfully adapted on the automated module, reducing reaction time and operator exposure. The biological evaluation of $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-NT shows a high and stable tumor uptake of both compounds. Promising preliminary biological evaluation is recommending further investigations of ^{68}Ga -DOTA-NT as potential tracer in PET imaging and ^{177}Lu -DOTA-NT as systemic radiotherapy agent.

Acknowledgement: The work has been funded by the Programme Partnership in Priority Areas - PN II, contract 228/2014, UEFISCDI.

L. E. Chilug^{1,2}, R. A. Leonte^{1,2}, A. Raicu¹, D. Niculae¹, D. Draganescu¹, E. A. Min¹, R. Serban¹, and G. Manda³

¹Horia Hulubei National Institute for Physics and Nuclear Engineering, Radiopharmaceuticals Research Centre, Magurele, Romania, e-mail: livia.chilug@nipne.ro

²Politehnica University, Faculty of Applied Chemistry and Materials Science /The Faculty of Applied Sciences Bucharest, Romania

³National Institute of Pathology Victor Babes, Bucharest, Romania

Vitro binding kinetics study of gold nanoparticles functionalized with Ga-68DOTA conjugated peptides

In the recent years, gold nanoparticles (AuNPs) proved to be a promising tool for cancer diagnostic and therapy, based on their photothermal properties and ease to surface modification. In this study we used functionalized AuNPs as an improved drug delivery tool in pancreatic and colon cancer cell lines AR42J and HT-29.

Light scattering (PALS) techniques have been employed to characterize the synthesized NP features such as hydrodynamic diameter or zeta potential. Further functionalization with radiolabeled ^{68}Ga -DOTA-neurotensin and ^{68}Ga -DOTA-octreotide peptides has been assessed using wavelength shift in the UV-Vis optical absorption spectra. In vitro tumor binding kinetics evaluation of the radiolabeled compound has showed increased retention of the positron emitter radionuclide ^{68}Ga in the presence of the gold nanoparticles, compared with ^{68}Ga -radiolabeled peptides. This result is attributed to receptors mediated uptake of the nanoparticles inside the tumor, and their possibility to bind several peptides on their surface, increasing the available radioisotope inside the tumor cells.

Acknowledgement: The work has been funded by Ministry of Research and Innovation Program Nucleus PN 1642 0204

Doru Paul, MD, PhD

Northwell-Hofstra University

Northwell Health Monter Cancer Center, New York, USA

Targeted Metabolic Treatment Using FDG

The energies of positrons (β^+) from F-18 (0.633 MeV) and electrons (β^-) from I-131 (0.606 MeV) are very close and have similar equilibrium dose constants. Since [^{18}F] Fluorodeoxyglucose (FDG) clears rapidly from circulation, administration of 37-74 GBq (1-2 Ci) of FDG is relatively safe from an internal radiation dosimetry point of view.

To assess the safety, toxicity, and potential therapeutic utility of FDG, a phase I dose escalation study was designed under an IND to administer 100-200 mCi/m² delivered over a 1 to 5 day period in patients with advanced lymphomas and solid tumors refractory to standard of care treatment (SCT). Total administration of 74 GBq (2 Ci) FDG over a period of 5 days may deliver 88 cSv effective dose and 96 cGy to bone marrow. Four patients with advanced stage IV cancers non-responsive to SCT, each with tumor/liver ratios of Standard Uptake Values (SUV max tumor/SUV mean liver) exceeding 5:1 on pre-treatment FDG-PET/CT baseline scans, received a single dose 3.7-7.4 GBq (100-200 mCi/m²) of FDG. Patients were kept in an isolated room with proper shielding for a period exceeding 5 half-lives of F-18. All patients were discharged home the same day after treatment. Post-treatment FDG-PET/CT scans were performed one day and one month after the FDG infusion. We monitored closely at regular time intervals the patients for any cardiac, neurological, renal and bladder toxicity and any other unexpected side-effects of the FDG.

No toxicity related to the FDG was observed, among any of the 4 patients in a post-treatment evaluation phase of at least 170 days for each patient. All members of the research team involved in the administration of the FDG were closely monitored and no increase in the radiation exposure occurred using standard shielding. There were no changes in the liver background SUVs used for comparison at different time points. Two of the four patients showed decrease in the index lesions SUVs of 17-33% (Day 1) and 25-31% (Day 30) post FDG treatment. One patient (#3) with a large B cell lymphoma showed a 30% decrease in SUV and stable disease on CT by RECIST criteria.

This pilot exploratory Phase I study demonstrated the safety of therapeutic administration of up to 14.8 GBq (400 mCi) FDG per day. In carefully selected patients with FDG avid malignant lesions, targeted radionuclide therapy with FDG may be safe and potentially offer clinical benefit.

Camelia Dobra, MD

Onco Team Diagnostic

Institutul Clinic Fundeni, București

Limfoproliferările post-transplant, o provocare diagnostică

În România, activitatea de transplant este coordonată de Agenția Națională de Transplant. Se efectuează atât transplant de organe solide (renal – 3 centre; hepatic – 1 centru; cardiac – 2 centre) cât și transplant de celule stem hematopoietice (4 centre). Activitatea de monitorizare post-transplant include, alături de pacienții transplantați în România, și pacienți transplantați în alte țări. Pentru Institutul Clinic Fundeni, transplantul (organe solide – renal și hepatic, transplantul de celule stem hematopoietice) reprezintă principalul domeniu de activitate.

Prima dată raportate în 1968, bolile limfoproliferative post-transplant (PTLD) sunt un grup heterogen de limfoproliferări apărute ca și o complicație evolutivă, asociată cu imunosupresia, atât după transplantul de organe solide cât și după allotransplantul de celule stem hematopoietice. În majoritatea cazurilor, PTLD sunt asociate cu infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV). Deși pot apare și cazuri de limfoproliferari cu celula T (în mare parte neasociate cu EBV) majoritatea sunt limfoproliferari de tip B.

În România, în momentul actual, nu există o statistică a PTLD, fiind cazuri cu totul incidentate, dar, aparent, cu o incidență în creștere. Ne propunem o prezentare a experienței noastre (deși limitată) în această patologie.

Radu Ionescu, MD

Clinica Medlife, București

Proteză mamară asociată cu limfom anaplastic cu celule mari. Unde ne aflăm în tratamentul preventiv proactiv

Reports in the scientific community have suggested a possible association between anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants. ALCL is a rare type of non-Hodgkin lymphoma (NHL), a cancer involving the cells of the immune system. The first case was in 1997 and FDA was aware and starts to investigate this malady from 2011.

The exact number of cases remains difficult to determine due to significant limitations in world-wide reporting and inconclusive reports. At this time, most data suggest that BIA-ALCL occurs more frequently following implantation of breast implants with textured surfaces.

According to FDA and ASPS to total number of cases confirmed until March 2017 is 359 positive cases. The Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) estimated the risk of developing BIA-ALCL to be between 1-in-1000 and 1-in-10,000 women with breast implants. There are 9 confirmed deaths due to BIA-ALCL.

In March 2016 World Health Organization recognized breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma as a rare T-cell lymphoma that can develop following breast implants.

The Romanian Association of Plastic Surgeons put together a Committee to investigate BIA-ALCL on Romania national territory, this committee is composed by plastic surgeons, oncologist, surgical oncologist, haematologist, imagist and pathologists.

This committee is committed to patient safety, advancing quality of care, and practicing medicine based upon the best available scientific evidence. We will continue to monitor and review all new information as it becomes available to keep the plastic surgery community informed.

Carmen C. Diaconu,

Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau

Academia Română, București

Stabilirea profilului molecular al neoplasmelor mieloproliferative și al leucemiei acute mieloide pentru designul unor strategii de diagnostic precoce, prognostic și tratament

Având în vedere îmbătrânirea populației în Uniunea Europeană, studiul Neoplasmelor Mieloproliferative (NMP) a devenit deosebit de important, aceste boli fiind caracteristice vârstei avansate, cu o prevalență medie de 0,7-1,1/1000. NMP debutează ca boli cronice și evoluează în leucemie acută secundară (LAMs), fiind un model pentru studiul etapelor oncogenezei.

Studiile realizate până în prezent indică faptul că spectrul mutațiilor genetice în LAMs post NMP este diferit de cel din LAM de novo (LAMdn). Deși evoluția clinică a celor două forme de leucemie este complet diferită, există o suprapunere a anumitor modificări moleculare. Prognosticul negativ al LAMs ar putea fi asociat cu activarea JAK/STAT persistentă care ar regla cromatina în mod diferit decât în cazul LAMdn care prezintă mutații epigenetice similare. Răspunsul precar la chimioterapie atât în LAMdn cât și în LASs, întărește nevoia de a dezvolta noi strategii terapeutice pentru a îmbunătăți rata de supraviețuire a pacienților.

Institutul de Virusologie al Academiei Române este beneficiarul unui proiect cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională prin Programul Operațional COMPETITIVITATE (POC) 2014-2020, A1.1.4.-E, P_37_798, ce va avea ca obiectiv major, stabilirea unui nucleu de competență de înalt nivel pentru studiul mecanismelor moleculare ale NMP, ale transformării acestora în LAMs, precum și ale LAMdn cu cariotip normal.

Proiectul se va concentra asupra principalelor aspecte care stau la baza rezistenței la tratament a LAMs, va investiga rolul pe care îl are inflamația cronică în dezvoltarea NMP, urmărind modul în care diferite modificări genetice induc fenotipul inflamator și rolul pe care îl au reglatorii epigenetici asupra disponibilității diferențiate a cromatinei și respectiv, asupra profilului genelor exprimate.

Înțelegerea modului în care biomarkerii investigați/identificați influențează inițierea bolii, evoluția clonală și criza blastică va facilita integrarea rezultatelor într-un protocol de stabilire a profilului molecular pentru diagnosticul precoce al progresiei NMP către boli cu evoluție rapidă cum sunt LAMs, cu posibilitatea de a avansa înțelegerea procesului de oncogeneză. Investigarea unor tratamente selective și personalizate prin aplicarea unor metodologii de mutagenză, clonare, validarea pe colonii primare, screening-ul "high throughput", va contribui la îmbunătățirea managementului clinic al NMP.

1 Primul Simpozion Translațional de Oncologie Personalizată pentru combaterea cancerului STOP CANCER

LOCAȚIA ȘI DATA

Hotel Crowne Plaza, Str. Poligrafiei nr. 1 București
București, România, 21-23 Aprilie 2017

ORGANIZATORI

Asociația STOP Cancer
Fundația Diajnoza
UMF Carol Davila București
Societatea Română de Chirurgie

COMITETE

Conf. Dr. Adina Croitoru
Prof. Dr. Carmen Ardelean
Adina Bălan
Acad. Prof. Dr. Ioanel Sinescu
Prof. Dr. Constantinoiu Silviu
Dr. Florin Băcanu
Conf. Dr. Șerban Negru
Prof. Asistent Dr. Doru Paul

Credite Educație Medicală Continuă: 12 (conform deciziei C.M.R Nr: 25848/28/03/2017)

Platină



Aur



Argint



Bronz



Parteneri



Parteneri media



www.stop-cancer.org
contact@stop-cancer.org