**Imunoterapia, tratament adjudvant in Cancerul de San**

Aurelian Udristioiu,

Spitalul Judetean de Urgenta Targu-Jiu,

Laborator Clinic & UTM Bucuresti

< aurelianu2007@yahoo.com >

Cancerul de sân afectează mai mult de un milion de pacienți anual în lume și este o cauză principală a mortalității. Prognosticul pacienților cu cancer mamar localizat este determinat de factori clinici și biologici, cum ar fi vârsta la diagnostic, dimensiunea tumorii, statusul nodal, histologia tumorii, gradarea, exprimarea receptorilor de estrogen / progesteron. și statusul genei HER-2. Tratamentele combină chirurgia in tumora primară cu radioterapia sânului, chimioterapia, terapia hormonală și, în unele cazuri, imunoterapia adjuvantă.

Cancerul de sân este o boală heterogenă. Tipul histologic, gradul, dimensiunea tumorii, implicarea ganglionilor limfatici, receptorii estrogen/progestern, și statusul receptorului HER-2, toate influențeaza probabilitatea de a răspunde la terapiile sistemice. Gena P-53 este mutată în aproximativ 30% din cazurile de cancer mamar . Legăturile posibile între modificările paraclinice P-53 și cele clinice, sau caracteristicile patologice ale tumorilor mamare au fost pe larg investigate.

Studiu pentru examinarea tiparelor de expresie ale cancerul de sân a semnalizat că exista cel puțin patru sub-tipuri de cancer mamar : sub-tipul luminal, bazal, asemănătator normal și HER-2 pozitiv.

Cancerele mamare agresive reprezintă 15% din cazurile de cancer mamar și sunt adesea descrise drept cancere de sân triple negative (TNBC). De fapt, TNBCs, definite prin lipsa de expresie a receptorilor de estrogen, a receptorilor de progesteron și a genei HER2, probabil includ atât cancerele bazale de tip mamar, cât și unele cancere de san slab diferențiate. Acestea forme sunt, de asemenea, asociate cu o vârstă mai tânără și cu un prognostic slab. TNBC, pe langa mutatiile genelor BRCA-1 sau BRCA-2, au de asemenea, o frecvență crescută a mutațiilor genei P-53. Recent, s-a demonstrat că statutul P-53 a fost un factor de prognostic nefavorabil pentru supraviețuire, într-un grup triplu negativ, la pacienții tratați cu chimioterapie si adjuvant antraciclinic.

De asemenea, cancerul de sân inflamator (IBC) este un diagnostic clinic cunoscut sub numele de categoria T4d, în clasificarea TNM. Acesta este un subtip clinic distinct, local avansat de cancer de san (LABC), cu un comportament deosebit de agresiv și prognostic slab. Mutațiile P-53 sunt mai frecvente în cancerul mamar inflamator (50%) decât în cancerul de sân neinflamator (20-30%). Interpretarea datelor de prognostic este complicată de faptul că studiile anterioare au utilizat numai imunohistochimia pentru a detecta acumularea de anticorpi anti protein p53. Tumorile de sân pozitive pentru anticorpii p53 sunt de obicei ER și PR negative. Acest lucru este adesea asociat cu o rată ridicată de proliferare, un grad histologic ridicat și un prognostic slab.

Rezultatele acestor studii au servit drept justificare pentru încercările de vaccinare a pacienților cu peptide derivate de la p53, si studiile clinice sunt in desfășurare. Recent s-a folosit un amestec lung de peptide sintetice derivat din p53 (p53-SLP; ISA Pharmaceuticals, Olanda).

Acest vaccin constă din 10 peptide (0,3 mg pe peptidă), reprezentând proteina p53, de la aminoacizii 70 la 248. Această regiune este recunoscută de celulele T ale pacienților care prezintă imunitate p53. Vaccinul este administrat în setarea adjuvantului și induce răspunsul T tip I helper la majoritatea pacienților.Cu toate acestea, răspunsul poate să nu fie suficient de puternic pentru a avea un beneficiu clinic ca o monoterapie, deoarece majoritatea pacienților aveau celule T helper care nu au reușit să producă citokine-cheie. Prin urmare, abordările sunt investigate in continuare pentru a promova un răspuns mai puternic și mai corect polarizat.

**Immune-therapy, adjuvant treatment in Breast cancer**

Aurelian Udristioiu, Emergency County

Hospital Targu-Jiu, Clinical Laboratory,

UTM, Bucharest, Romania

< aurelianu2007@yahoo.com >

Breast cancer affects more than one million patients annually in the world and is a leading cause of mortality. The prognosis of patients with localized breast cancer is determined by clinical and biological factors such as age at diagnosis, tumor size, nodal status, tumor histological

grades, expression of estrogen/progesterone receptors and HER-2 status. Treatments combine surgery on the primary tumor, radiation therapy of the breast, chemotherapy, and hormone therapy.

Breast cancer is a heterogeneous disease. Histological type, grade, tumor size, lymph node involvement, and estrogen receptor and HER-2 receptor status, all influence prognosis and the probability of response to systemic therapies. P53 gene is mutated in about 30% of breast cancers.

The possible links between alterations of P-53gene and clinical or pathological features of breast tumors have been widely investigated. The first study to examine gene-expression patterns of breast cancer suggested that at least four major molecular classes of breast cancer exist: luminal-like, basal-like, normal like, and HER-2 positive.

Basal-like breast cancer account for 15% of breast cancers and are often described as triple negative breast cancers (TNBCs). In fact, TNBCs, defined by lack of expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2, probably include both basal-like breast cancers and some poorly differentiated luminal breast cancers. They are also associated with a younger age and a poor prognosis. TNBCs also have an increased frequency of P-53 gene mutations beside mutant genes BRCA-1 or BRCA-2. Recently, it was shown that P-53 status was a strongly unfavorable prognostic factor for relapse-free survival and overall survival only in a triple negative group in patients treated with adjuvant anthracycline-containing chemotherapy.

Inflammatory breast cancer (IBC) is a clinical diagnosis known as the T4d category in the TNM classification. It is a distinct clinical subtype of locally advanced breast cancer (LABC), with a particularly aggressive behaviour and poor prognosis. P-53 gene mutations are more frequent in inflammatory breast cancer (50%) than in non inflammatory breast cancer (20–30%). Interpretation of prognostic data is complicated by the fact that earlier studies only used immune-histochemistry to detect the accumulation of antibodies p53. Breast tumors with positive immune-staining for anti bodies p53 are usually ER and PR negative. This is often associated with a high rate of proliferation, a high histological grade, aneuploidy, and a poor prognosis

The results from these studies served as the justification for attempts to vaccinate patients using p53-derived peptides, and a number of clinical trials are in progress. The most advanced work used a long synthetic peptide mixture derived from p53 (p53-SLP; ISA Pharmaceuticals, Bilthoven, the Netherlands).This vaccine consists of 10 overlapping peptides (0.3 mg per peptide), representing the p53 protein from amino acids 70 to 248. This region is recognized by the T cells of all patients displaying p53 immunity and it harbors most of the known MHC class I and II epitopes. The vaccine is delivered in the adjuvant setting and induces T helper type I response in the majority of patients. However, the response may not be potent enough to result in clinical benefit as a mono-therapy because most patients had T-helper cells that failed to produce key cytokines indicating that these p53-specific T-helper responses are not polarized.