



DOI: 10.5281/zenodo.17643064

UDC: 618.11-006.6-003.217-076:577.2

MICROAMBIENTUL TUMORAL CA DETERMINANT BIOLOGIC ÎN CARCINOMUL SEROS OVARIAN DE GRAD ÎNALT: EXPRESIA MARKERILOR IMUNOHISTOCHEMICE

TUMOR MICROENVIRONMENT AS A BIOLOGICAL DETERMINANT IN HIGH-GRADE SEROUS OVARIAN CARCINOMA: IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF BIOMARKERS

Tatiana Mărițoi^{1,2,3}, student doctorand, cercet. șt. stag., medic anatomopatolog, **Valeria Pinzaru**^{1,2,5}, student doctorand, asist. univ., cercet. șt. stag., medic rezident, **Valeriu David**^{1,2}, dr. șt. med., conf. univ., **Ecaterina Foca**¹, dr. șt. med., conf. univ., **Irina Tripac**⁴, dr. hab. șt. med., conf. univ., **Lilian Șaptefrați**^{1,2}, dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹ Catedra de histologie, citologie și embriologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

² Laboratorul de Morfologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

³ Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴ Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova;

⁵ Catedra de Oncologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Carcinomul seros ovarian de grad înalt (HGSOC) constituie cea mai agresivă formă de cancer ovarian epitelial, definit printr-o pronunțată heterogenitate moleculară și o rezistență crescută la tratamentele convenționale. Investigarea expresiei markerilor imunohistochemici din microambientul tumoral – inclusiv PD-L1, PD-L2, CD4, CD8, CD44, CD105 și CD31 – oferă perspective valoroase asupra mecanismelor de progresie tumorală și asupra identificării unor noi ținte terapeutice.

Materiale și metode. A fost realizată o analiză sistematică a literaturii recente (reviu narativ), selectată din bazele de date PubMed, Scopus și Web of Science, publicate între 2010 și 2025. Studiile incluse, în număr de 40, au evaluat expresia markerilor imunohistochemici în HGSOC și au corelat aceste date cu parametri clinico-patologici, prognostici și terapeutici.

Rezultate. PD-L1 și PD-L2 au fost identificate ca elemente centrale în procesul de evaziune imună, prezentând expresii variabile cu implicații prognostice diverse. Corelarea PD-L1 cu infiltratul limfocitar CD8+ evidențiază o interacțiune complexă între activarea imună și mecanismele de reglare a punctelor de control. Raportul CD4/CD8 a confirmat relevanța infiltratului imun în evoluția clinică și în răspunsul la imunoterapie. În paralel, markerii stromali CD44, CD105 și CD31 au reflectat aspecte complementare ale agresivității tumorale: CD44 este implicat în menținerea fenotipului stem și în rezistența la chimioterapie, CD105 în angiogeneză și tranziția epitelio-mezenchimală, iar CD31 în densitatea vasculară și diseminarea malignă. Integrarea acestor biomarkeri permite conturarea unor profiluri moleculare cu valoare prognostică și terapeutică.

Concluzii. Expresia combinată a markerilor imunologici și stromali în HGSOC reflectă atât mecanismele de evaziune imună, cât și cele de remodelare tumorală. Interpretarea integrată a acestor factori poate contribui la o stratificare mai precisă a pacienților și la dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate, cu potențial de a îmbunătăți semnificativ prognosticul acestei patologii agresive.

Cuvinte-cheie: carcinom seros ovarian, PD-L1, PD-L2, CD44, CD105, CD31, microambient tumoral

Summary

Introduction. High-grade serous ovarian carcinoma (HGSOC) is the most aggressive form of epithelial ovarian cancer, characterized by pronounced molecular heterogeneity and increased resistance to conventional treatments. Investigating the expression of immunohistochemical markers within the tumor microenvironment—such as PD-L1, PD-L2, CD4, CD8, CD44, CD105, and CD31—offers valuable insights into tumor progression mechanisms and potential therapeutic targets.

Materials and Methods. A systematic review of recent scientific literature was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases. The selected studies evaluated the expression of the aforementioned immunohistochemical markers in HGSOC and correlated these findings with clinicopathological, prognostic, and therapeutic parameters.

Results. PD-L1 and PD-L2 were identified as central elements in immune evasion mechanisms, showing heterogeneous expression with variable prognostic implications. The correlation between PD-L1 and CD8+ lymphocytic infiltration highlights a complex relationship between immune activation and checkpoint regulation. The CD4/CD8 ratio confirmed the importance of immune infiltration in determining clinical outcomes and response to immunotherapy. In parallel, stromal markers CD44, CD105, and CD31 reflected complementary aspects of tumor aggressiveness: CD44 is involved in stem cell phenotype maintenance and chemotherapy resistance; CD105 in angiogenesis and epithelial–mesenchymal transition; and CD31 in vascular density and malignant dissemination. Integrating these biomarkers allows for the delineation of molecular profiles with prognostic and therapeutic relevance.

Conclusions. The combined expression of immunologic and stromal markers in HGSOC reflects both immune evasion and tumor remodeling mechanisms. Their integrated interpretation may contribute to more precise patient stratification and the development of personalized therapeutic strategies with the potential to significantly improve the prognosis of this aggressive malignancy.

Keywords: serous ovarian carcinoma, PD-L1, PD-L2, CD44, CD105, CD31, tumor microenvironment

Introducere

Carcinomul seros ovarian de grad înalt (HGSOC) constituie cea mai frecventă și agresivă formă histologică de cancer ovarian, fiind responsabil pentru aproximativ 70% din decesele cauzate de această patologie [1]. Impactul clinic al acestei entități este grav, deoarece majoritatea pacientelor sunt diagnosticate în stadii avansate, când opțiunile terapeutice sunt limitate, iar prognosticul este rezervat. În ultimele decenii, progresul medicinei personalizate a scos în evidență necesitatea depășirii paradigmei reduse la analiza exclusivă a celulei tumorale. HGSOC nu poate fi înțeles doar prin prisma profilului molecular și genetic al celulelor maligne, dar trebuie privit ca o boală sistemică, ancorată într-un ecosistem tumoral complex și dinamic, denumit generic micromediu tumoral (tumor microenvironment, TME).

Epidemiologia HGSOC reflectă atât particularități genetice, cât și factori de mediu și demografici. Incidența globală variază considerabil în funcție de regiune, etnie și rasă, iar datele recente arată că evoluția bolii poate fi influențată de factori precum vârsta la menarhă, menopauza, istoricul reproductiv sau indicele de masă corporală [1, 5]. Analizele transcriptomice și studiile de cohortă au demonstrat că aceste variabile nu influențează doar riscul de apariție a bolii, ci modelează și profilul molecular al tumorilor, determinând diferențe în evoluție și răspunsul terapeutic. Această diversitate biologică susține necesitatea unei abordări personalizate în oncologia ginecologică.

Un element emergent, cu potențial de a remodela paradigmele actuale, îl constituie explorarea microbiomului tumoral. Dovezile preliminare sugerează că microbiota locală poate influența dezvoltarea și progresia carcinomului ovarian. Un studiu pilot desfășurat pe o cohortă afro-americană a identificat semănături microbiene distincte în țesuturile tumorale, sugerând o posibilă interacțiune între microbiom și TME [2]. Deși cercetarea se află într-o fază incipientă, aceste observații ridică întrebări fundamentale despre etiologia bolii și despre potențialul rol al microflorei în modularea răspunsului imun tumoral.

În paralel, studiile histopatologice și moleculare au aprofundat istoria naturală a bolii, de la leziuni tubare precursorare (STIC – serous tubal intraepithelial carcinoma) până la formarea tumorii invazive și metastazarea peritoneală. Aceste modele au scos în evidență că remodelarea microambientului tumoral nu este un eveniment tardiv, ci începe precoce, încă din stadiile inițiale, pregătind terenul pentru invazie, diseminare și evaziune imună [4, 7]. Această perspectivă integrată asupra progresiei tumorale permite definirea unor „ferestre de oportunitate” pentru intervenții terapeutice timpurii și pentru dezvoltarea strategiilor de prevenție.

În ultimii ani, atenția comunității științifice s-a concentrat asupra caracterizării micromediului tumoral, privit ca un determinant esențial al biologiei HGSOC. TME reprezintă o rețea complexă alcătuită din celule imune (limfocite T, macrofage, celule NK), celule stromale (fibroblaste asociate cancerului), celule endoteliale proangiogenice, matrice extracelulară remodelată și o multitudine de factori solubili (citokine, chemokine, factori de creștere). Aceste componente

nu funcționează independent, ci interacționează într-o manieră dinamică, influențând decisiv inițierea tumorală, progresia, răspunsul la terapie și apariția recidivelor [6-8].

Profilarea transcriptomică la nivel de celulă unică (scRNA-seq) a dezvăluit existența unor subpopulații celulare cu rol imunomodulator în TME, unele cu caracter supresiv, altele cu potențial de stimulare a răspunsului imun antitumoral [6]. Prezența macrofagelor asociate tumorii (TAMs) cu fenotip M2, a limfocitelor T reglatoare (Tregs) și a celulelor NK disfuncționale reflectă capacitatea tumorii de a submina imunitatea gazdei, în timp ce fibroblastele activatoare (CAFs) și matricea extracelulară rigidizată creează un mediu fizic și biochimic care favorizează invazia și angiogeneza [6-8].

De asemenea, citokinele imunosupresive (IL-6, IL-10, TGF- β) și factorii de creștere precum VEGF promovează proliferarea celulară și formarea de noi vase, stabilind premisele rezistenței la tratamentele convenționale și limitând eficacitatea imunoterapiei. În mod particular, suprapunerea între semnalele moleculare derivate din TME și căile de semnalizare oncogenică interne tumorii creează o rețea de dependențe reciproce, în care microambientul nu este doar un spectator pasiv, ci un veritabil co-reglator al malignității [8].

Astfel, justificarea prezentului review derivă din nevoia de a integra dimensiunea microambientului tumoral în înțelegerea carcinomului seros ovarian de grad înalt. Literatura recentă subliniază că analiza exclusivă a caracteristicilor genetice și histopatologice ale celulelor tumorale este insuficientă pentru explicarea heterogenității clinice și a răspunsurilor variabile la tratament. TME, cu complexitatea sa structurală și funcțională, oferă o cheie interpretativă pentru fenomene precum recidiva precoce, rezistența la chimioterapie pe bază de platină și lipsa de eficiență a unor imunoterapii testate în trialuri clinice. Mai mult, perspectiva terapeutică asupra TME câștigă tot mai mult teren. Imunoterapiile, inhibitorii punctelor de control imun (immune checkpoints), terapiile antiangiogenice și inhibitorii PARP sunt evaluate tot mai frecvent în raport cu contextul microambiental în care acționează. Identificarea biomarkerilor derivați din TME cu valoare prognostică și predictivă devine esențială pentru selecția pacientelor și pentru optimizarea strategiilor terapeutice.

Scopul studiului

Scopul acestui review este de a sintetiza literatura de specialitate referitoare la rolul micromediului tumoral în carcinomul seros ovarian de grad înalt, analizând mecanismele moleculare și celulare care determină inițierea și progresia bolii, interacțiunile dintre celulele maligne și microambient ce favorizează evaziunea imună și angiogeneza, precum și implicațiile clinice și prognostice ale acestor procese. Totodată, lucrarea urmărește să evidențieze perspectivele terapeutice emergente și să sublinieze necesitatea reconsiderării paradigmei terapeutice actuale, prin integrarea micromediului tumoral ca factor central al biologiei și evoluției acestei malignități.

Material și metode

Această lucrare reprezintă un review narativ structurat,

realizat prin analiza critică a literaturii științifice publicate între 2010 și 2025 în baze de date internaționale (PubMed, Scopus, Web of Science), utilizând termeni precum “*high-grade serous ovarian cancer*”, “*tumor microenvironment*”, “*immune infiltration*”, “*biomarkers*” și “*immunotherapy*”. Au fost incluse studii originale, meta-analize și articole de referință care au explorat expresia biomarkerilor relevanți pentru remodelarea micromediului tumoral (TME) și implicațiile lor clinice: **PD-L1/PD-L2** – markeri ai supresiei imune prin puncte de control; **CD8/CD4** – indicatori ai infiltratului limfocitar T citotoxic și helper; **CD105** – marker angiogenic al celulelor endoteliale activate; **CD44** – marker de adeziune și migrație asociat celulelor stem tumorale și invazivității; **CD31** – marker endotelial utilizat pentru evaluarea densității microvasculare. Datele au fost extrase din studii bazate pe metode validate (imunohistochimie, citometrie în flux, secvențiere unicelulară și profilare spațială multimodală), fiind excluse articolele cu eşantioane limitate sau relevanță clinică redusă. Analiza a integrat expresia acestor biomarkeri cu particularitățile histopatologice, transcriptomice și clinice ale HGSO, subliniind rolul lor în dinamica micromediului tumoral și potențialul ca biomarkeri predictivi sau ținte terapeutice.

Rezultate

Analiza literaturii recente privind micromediul tumoral în carcinomul seros ovarian de grad înalt (HGSO) a evidențiat o serie de constatări relevante din punct de vedere biologic, imunologic și terapeutic. Studiile incluse în acest review au utilizat tehnologii avansate de profilare moleculară, precum secvențierea la nivel de celulă unică (scRNA-seq), imunohistochimie și transcriptomică spațială, pentru a caracteriza în mod detaliat compoziția și funcția TME.

Rezultatele converg asupra unei realități biologice complexe: TME nu este un element pasiv, ci un co-regulator activ al malignității, influențând inițierea tumorală, invazia, angiogeneza, evaziunea imună și răspunsul la tratament. Expresia biomarkerilor imunologici (PD-L1, PD-L2, CD8, CD4) și stromali (CD105, CD44, CD31) a fost corelată cu fenotipuri tumorale distincte, cu grade variabile de agresivitate și cu răspunsuri diferite la terapiile imunomodulatoare și antiangiogenice.

În continuare, sunt prezentate principalele observații extrase din literatura de specialitate, organizate în funcție de tipul de componentă a micromediului tumoral, funcția biologică și relevanța clinică, cu accent pe interacțiunile celulă-microambient și pe potențialul terapeutic al biomarkerilor analizați.

Caracterizarea micromediului tumoral (TME) în carcinomul seros ovarian de grad înalt (HGSO) a devenit o temă majoră în cercetarea oncologică modernă, întrucât acesta joacă un rol esențial în procesele de metastazare, rezistență terapeutică și evaziune imună. Tot mai multe date arată că TME nu reprezintă doar un cadru de susținere a creșterii tumorale, ci acționează ca un participant activ la diseminarea peritoneală și la remodelarea imunologică a nișei metastatice [9]. În sprijinul acestor observații, trialul prospectiv MICO a evidențiat corelații semnificative între

compoziția TME și agresivitatea clinică a bolii, subliniind valoarea clinică a evaluării componentelor stromale și imune în stabilirea strategiilor terapeutice [10]. Progrese notabile au fost realizate și prin dezvoltarea unor metode ex vivo de cultură perfuzabilă a țesuturilor ovariene crioconservate, care permit păstrarea integrității arhitecturale a TME și facilitează investigarea funcțională a interacțiunilor celulă-microambient în condiții apropiate de cele fiziologice [11]. În plus, studiul lui Derzsi-Kovács a demonstrat, prin profilare moleculară, existența unor semnaturi transcriptomice specifice TME în HGSO, cu valoare prognostică și potențial terapeutic [12]. Mai mult, utilizarea tehnologiei scRNA-seq pentru analiza comparativă a interacțiunilor microambientale în diverse cancere ginecologice (ovarian, cervical, mamar) a evidențiat convergențe funcționale între tipurile tumorale, confirmând caracterul universal al TME ca regulator al malignității [13]. Astfel, micromediul tumoral este astăzi recunoscut nu doar ca un element pasiv, ci ca un determinant major al progresiei și heterogenității tumorale, precum și ca o țintă strategică pentru dezvoltarea de terapii personalizate.

Expresia PD-L1 și PD-L2 în carcinomul seros ovarian de grad înalt a devenit un domeniu de cercetare prioritar, fiind explorată intens atât pentru valoarea lor prognostică, cât și pentru potențialul de țintire terapeutică în cadrul imunoterapiilor. Punctele de control imun PD-1/PD-L1/PD-L2 reprezintă mecanisme fundamentale prin care tumora modulează răspunsul imun al gazdei, facilitând evaziunea față de atacul limfocitelor T citotoxice. În mod fiziologic, interacțiunea dintre receptorul PD-1, exprimat pe celulele T activate, și liganzii săi PD-L1 și PD-L2, exprimați pe celulele prezentatoare de antigen, are rolul de a preveni activarea excesivă a imunității și de a menține toleranța imună. În context tumoral însă, aceste interacțiuni sunt exploatate în favoarea progresiei maligne, blocând efectiv atacul imun și creând un microambient supresiv. Mai multe studii au evaluat expresia PD-L1 pe celulele tumorale și pe limfocitele infiltrante tumorale în carcinomul seros ovarian de grad înalt, dar rezultatele nu sunt uniforme. Unele investigații au arătat că PD-L1 este detectabil într-un procent semnificativ de cazuri și că expresia sa se corelează pozitiv cu infiltrarea limfocitară și cu un prognostic favorabil [15, 17, 21, 22]. Aceste rezultate sugerează că prezența PD-L1 ar putea reflecta o activitate imună în plină desfășurare, fiind indusă de secreția de interferon- γ din partea limfocitelor T CD8+ active, ceea ce înseamnă că tumora exprimă PD-L1 ca un mecanism adaptativ la presiunea imună. Astfel, PD-L1 devine un marker indirect al existenței unui răspuns imun antitumoral funcțional, iar pacientele cu acest profil ar putea beneficia mai mult de imunoterapiile bazate pe inhibitori ai punctelor de control. Alte studii au raportat însă o asociere a expresiei PD-L1 cu un prognostic nefavorabil, sugerând că rolul său principal ar fi acela de mediator al evaziunii imune [14, 16, 19]. În aceste contexte, PD-L1 este privit ca un factor de protecție al tumorii împotriva imunității gazdei, corelându-se cu progresia rapidă a bolii și rezistența la chimioterapia standard pe bază de platină. Divergențele dintre rezultate pot fi explicate prin diferențele

metodologice, cum ar fi tipul de anticorpi utilizați, scorurile de evaluare imunohistochimică și pragurile de pozitivitate, dar și prin heterogenitatea intratumorală și variabilitatea microambientului imun între paciente [20].

Expresia PD-L1 nu trebuie analizată izolat, ci în contextul infiltratului imun. Asocierea dintre PD-L1 și densitatea limfocitelor T CD8+ pare a fi determinantă pentru valoarea prognostică. Atunci când PD-L1 este exprimat concomitent cu un infiltrat bogat în limfocite citotoxice, prognosticul tinde să fie mai bun, ceea ce reflectă un răspuns imun activ, dar controlat de mecanismele de checkpoint. În schimb, PD-L1 exprimat în absența infiltratului imun pare a fi un marker al evaziunii tumorale intrinseci, asociindu-se cu o evoluție clinică mai agresivă [17, 21].

Comparativ cu PD-L1, PD-L2 a fost mult mai puțin studiat, însă interesul pentru acest ligand este în creștere. Expresia PD-L2 a fost identificată pe celulele prezentatoare de antigen, dar și pe celulele tumorale și pe infiltratul inflamator, sugerând un rol dual în reglarea răspunsului imun [18, 20]. În unele studii, PD-L2 s-a corelat cu parametri clinici favorabili, dar alte date au arătat asocieri cu prognostic nefavorabil, ceea ce subliniază complexitatea interacțiunilor dintre tumora ovariană și microambientul imun. Studii recente de transcriptomică spațială au demonstrat că PD-L2 nu este distribuit uniform, ci prezintă un pattern heterogen în cadrul microambientului tumoral, fiind exprimat mai intens în anumite nișe bogate în celule imune [23]. Această distribuție sugerează că PD-L2 ar putea fi implicat în remodelarea locală a microambientului și în inducerea unor zone de imunosupresie intensă. Experimente preclinice au arătat că neutralizarea PD-L2 poate fi esențială pentru depășirea rezistenței la terapia cu inhibitori PD-1/PD-L1, ceea ce face ca PD-L2 să fie considerat o țintă imunoterapeutică emergentă [24].

Expresia acestor liganzi a fost evaluată și pentru valoarea lor clinică și prognostică. O serie de analize au subliniat caracterul controversat al PD-L1, care poate fi un marker favorabil sau nefavorabil în funcție de contextul imunologic în care este analizat [14, 15, 16]. În mod similar, PD-L2 nu are încă o valoare prognostică definitiv stabilită, dar datele disponibile sugerează că ar putea stratifica pacientele în subgrupuri distincte cu evoluție diferită [18, 20]. Analiza concomitentă a expresiei PD-L1 și PD-L2 și a infiltratului imun CD8+, CD4+ sau a celulelor prezentatoare de antigen redefiniște subtipurile moleculare de carcinom seros ovarian de grad înalt și poate explica variabilitatea răspunsurilor clinice [17]. Din punct de vedere terapeutic, PD-L1 și PD-L2 au devenit ținte strategice pentru imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control. Blocada PD-1/PD-L1 a fost deja evaluată în trialuri clinice în carcinomul seros ovarian de grad înalt, însă rezultatele au fost moderate, ceea ce sugerează că expresia biomarkerilor și contextul microambientului trebuie luate în considerare pentru o selecție mai precisă a pacientelor. Emergența PD-L2 ca regulator al rezistenței la terapia anti-PD-1/PD-L1 deschide perspectiva combinării terapiilor care vizează ambii liganzi pentru a crește eficacitatea imunoterapiei [24].

Studii recente propun evaluarea PD-L2 în paralel cu

PD-L1 ca parte a unui panel extins de biomarkeri, care să permită o stratificare mai exactă a pacientelor eligibile pentru imunoterapie [19, 23]. Corelarea expresiei PD-L1 și PD-L2 cu alți factori microambientali, precum densitatea limfocitelor T CD8+, polarizarea macrofagelor asociate tumorii sau nivelurile de IL-6 și TGF- β , poate defini semnături imunologice predictive de răspuns. Acest lucru ar putea transforma modul în care sunt concepute trialurile clinice viitoare, trecând de la un model simplist bazat pe statusul PD-L1 la o abordare integrată, multimarker. În interpretarea datelor, o provocare majoră rămâne lipsa standardizării metodelor de evaluare a PD-L1 și PD-L2. Pragurile de pozitivitate diferă între studii, anticorpii utilizați nu sunt întotdeauna comparabili, iar heterogenitatea intratumorală face dificilă extrapolarea rezultatelor. De asemenea, majoritatea studiilor disponibile sunt retrospective și includ cohorte relativ mici, ceea ce limitează puterea statistică și generalizarea concluziilor. În viitor, trialurile clinice prospective care integrează analiza PD-L1 și PD-L2 cu profilarea imunologică a microambientului tumoral, utilizând tehnologii precum scRNA-seq, transcriptomică spațială și imagistică multiplex, ar putea aduce o înțelegere mai clară a rolului acestor liganzi și a relevanței lor terapeutice [14-24].

Imunoexpresia markerilor imunologici CD4 și CD8 în carcinomul seros ovarian de grad înalt (HGSOC) a constituit obiectul unor numeroase cercetări, având în vedere rolul central pe care acești limfocite T îl joacă în coordonarea și executarea răspunsului imun antitumoral. Din perspectivă biologică, limfocitele T CD4+ (cunoscuți ca „T helper”) acționează prin orchestrarea răspunsului imun adaptativ, stimulând atât activarea celulelor dendritice și a macrofagelor, cât și diferențierea și proliferarea limfocitelor T CD8+ citotoxice. În paralel, limfocitele CD8+ exercită o acțiune citotoxică directă asupra celulelor neoplazice prin eliberarea de perforină, granzime și prin inducerea apoptozei mediate de calea Fas-FasL, constituind astfel unul dintre principalii mediatori ai clearance-ului tumoral.

Studiul realizat de Karakaya și colaboratorii săi a evidențiat o corelație semnificativă între expresia markerilor CD3, CD4, CD8 și PD-1 și tipul histologic al tumorii, dar și prognosticul pacientelor, confirmând ipoteza că infiltratul limfocitar nu reprezintă un fenomen pasiv, ci un element activ al microambientului tumoral, cu influențe directe asupra evoluției bolii [25]. Datele obținute au sugerat că densitatea și distribuția acestor subpopulații de limfocite T pot constitui indicatori ai „calității” răspunsului imun tumoral, reflectând echilibrul dintre imunitatea efectivă și mecanismele de evaziune imună implementate de tumoare. Un aspect deosebit de relevant în literatura recentă este raportul CD4/CD8, identificat ca un parametru cu valoare prognostică, mai ales în contextul strategiilor moderne de imunoterapie. În cadrul studiilor privind vaccinurile peptidice, s-a demonstrat că pacienții cu un raport CD4/CD8 dezechilibrat, în special cei nonresponderi din punct de vedere IgG, au prezentat o supraviețuire globală semnificativ redusă [26]. Acest fapt sugerează că nu doar prezența izolată a CD4+ sau CD8+ este importantă, ci și interacțiunea funcțională dintre aceste

subseturi, care asigură o cooperare eficientă în eliminarea celulelor maligne. Dezechilibrul în acest raport poate reflecta fie o epuizare a subsetului citotoxic, fie o expansiune disproporționată a celulelor T helper cu funcții regulatorii sau supresive, contribuind astfel la un microambient tumoral imunotolerant. În plus, s-a demonstrat că factorii ai microambientului tumoral pot modula infiltratul imun și funcționalitatea celulelor T. Activarea proteinei EGFL7, implicată în procesele angiogenetice și remodelarea matricei extracelulare, a fost asociată cu o modificare semnificativă a infiltratului limfocitar CD4+ și CD8+, ceea ce indică o posibilă interferență cu recrutarea și persistența acestor celule în tumoare [27]. Această observație subliniază faptul că răspunsul imun tumoral nu este determinat exclusiv de caracteristicile celulelor T, ci și de interacțiunea lor complexă cu factorii stromali, vasculari și de semnalizare moleculară din microambientul tumoral.

Tian și colaboratorii săi au aprofundat dimensiunea moleculară a acestui fenomen, demonstrând că semnătura genică asociată celulelor T convenționale CD4+ poate constitui un indicator prognostic robust, capabil să discrimineze subgrupuri de pacienți cu evoluții diferite ale bolii [28]. Această constatare aduce în prim-plan importanța caracterizării moleculare a infiltratului imun și sugerează că simpla cuantificare morfologică a celulelor CD4+ și CD8+ nu este suficientă pentru o evaluare precisă a statusului imun al pacienților. Integrarea datelor transcriptomice și imunohistochimice poate facilita o stratificare mai fină a cazurilor și poate contribui la identificarea unor biomarkeri predictivi pentru răspunsul la terapiile imunomodulatoare. Convergența acestor rezultate susține ideea că analiza expresiei markerilor CD4 și CD8, în corelație cu raportul lor funcțional și cu semnaturile moleculare asociate, oferă informații deosebit de valoroase pentru prognostic și selecția terapeutică în HGSO. În acest context, se conturează necesitatea dezvoltării unor algoritmi integrați care să includă evaluarea morfologică, imunohistochimică și moleculară a infiltratului limfocitar, pentru a optimiza personalizarea tratamentului și pentru a valorifica potențialul imunoterapiilor în managementul pacienților cu carcinom seros ovarian de grad înalt.

CD44 este unul dintre cei mai bine caracterizați markeri ai celulelor stem canceroase, având un rol esențial în menținerea capacității de auto-reînnoire și în generarea heterogenității tumorale. Din punct de vedere funcțional, CD44 mediază adeziunea celulară prin interacțiunea cu hialuronanul și alte componente ale matricei extracelulare, facilitând migrarea și invazia celulară. În contextul carcinomului ovarian, expresia crescută a CD44 a fost asociată cu o capacitate invazivă ridicată și cu dezvoltarea rezistenței la chimioterapie, ceea ce contribuie la recurențele frecvente observate în această patologie [30, 31]. Mai mult, nivelurile ridicate de CD44 au fost corelate cu supraviețuirea globală redusă și cu un prognostic nefavorabil, confirmând valoarea sa ca factor predictor negativ [34, 35]. Aceste date susțin ipoteza că CD44 nu este doar un marker pasiv, ci un mediator activ al progresiei tumorale și al refractarității terapeutice.

CD105 (endoglin) este o glicoproteină membranară

care funcționează ca un co-receptor al TGF- β , implicat direct în procesele angiogenetice și în remodelarea matricei extracelulare. Spre deosebire de alți markeri, expresia CD105 a fost documentată încă din leziunile precursore, sugerând un rol timpuriu în inițierea transformării neoplazice [29]. În tumorile invazive, CD105 este asociat cu un fenotip agresiv, facilitând metastazarea către ovar și diseminarea peritoneală [33]. Supraexpresia sa a fost corelată cu o capacitate invazivă crescută, mecanism mediat prin inhibarea expresiei NDRG1 și prin reglarea procesului de tranziție epitelio-mesenchimală (EMT), ceea ce determină o mobilitate și plasticitate celulară mai mare [30, 33]. Din această perspectivă, CD105 nu doar reflectă gradul de angiogeneză, ci și participă activ la remodelarea biologică a tumorii, ceea ce îl recomandă drept un marker de agresivitate tumorală și o posibilă țintă terapeutică.

CD31 (PECAM-1) este o moleculă de adeziune celulară exprimată în special la nivelul celulelor endoteliale și utilizată pe scară largă în evaluarea densității microvasculare tumorale. În carcinomul ovarian, CD31 este considerat un indicator al angiogenezei, proces esențial pentru creșterea și diseminarea tumorală. Studii recente au demonstrat că expresia crescută a CD31 este asociată cu o vascularizație intensă, ceea ce favorizează invazia, metastazarea și scăderea răspunsului la tratamentele convenționale [36]. Mai mult, analiza concomitentă a CD31 cu markerul p53 a evidențiat o corelație cu supraviețuirea redusă a pacienților, sugerând că interacțiunea dintre angiogeneză și alterările genomice majore contribuie la un fenotip tumoral mult mai agresiv [37].

În ansamblu, CD44, CD105 și CD31 se conturează drept biomarkeri relevanți pentru prognosticul pacienților cu carcinom seros ovarian, reflectând atât potențialul invaziv, cât și capacitatea angiogenetică a tumorilor. Dincolo de valoarea lor diagnostică și prognostică, acești markeri pot fi priviți și ca ținte terapeutice promițătoare, cu potențial de a fi integrați în strategiile viitoare de tratament personalizat.

Discuții

Literatura actuală evidențiază rolul esențial al micromediului tumoral (TME) în carcinomul seros ovarian de grad înalt (HGSO), atât ca factor determinant al evoluției biologice a bolii, cât și ca o direcție valoroasă pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice inovatoare. TME este descris ca un sistem dinamic, unde interacțiunile dintre celulele maligne, structurile stromale și componentele imune influențează procese esențiale precum invazia tumorală, formarea de noi vase sanguine și evitarea răspunsului imun, toate acestea având un impact direct asupra eficienței tratamentului [40].

Expresia PD-L1 și PD-L2 joacă un rol crucial în mecanismele de evaziune imună ale tumorii. Conform studiului realizat de Alwosaibai și colaboratorii, PD-L1 este frecvent exprimat în cancerul ovarian și se asociază cu celule stem tumorale, în special cele marcate cu CD44+, ceea ce indică o legătură între fenotipul stem și imunosupresia tumorală [38]. Această coexpresie definește un subset de pacienți cu prognostic rezervat și cu o probabilitate crescută

de rezistență la terapiile standard.

În paralel, cercetările preclinice privind imunoterapia adoptivă au demonstrat că intervențiile care vizează direct TME pot îmbunătăți semnificativ supraviețuirea. Anderson și echipa sa au arătat că terapia cu celule T modificate genetic poate contracara imunosupresia locală și poate genera un răspuns antitumoral durabil, inclusiv în formele avansate ale bolii [39]. Aceste rezultate indică faptul că blocarea simplă a punctelor de control imun nu este suficientă, fiind necesare strategii terapeutice complexe care să includă și componentele celulare ale TME.

În ceea ce privește biomarkerii stromali, CD44, CD105 și CD31 oferă perspective complementare asupra agresivității tumorale. CD44, asociat cu celulele stem canceroase, contribuie la capacitatea de auto-reînnoire, migrare și rezistență la chimioterapie, fiind corelat cu un prognostic negativ [30, 31, 34, 35]. Relația dintre PD-L1 și CD44 sugerează un mecanism sinergic de menținere a diversității tumorale și de evitare a răspunsului imun. CD105, implicat în angiogeneză și tranziția epitelio-mezenchimală, favorizează invazia peritoneală și este asociat cu o vascularizație intensă și potențial metastatic crescut [29, 30, 33]. CD31, marker endotelial, reflectă densitatea microvasculară și este legat de un prognostic nefavorabil, mai ales în prezența mutațiilor p53 [36, 37].

Toate aceste date susțin necesitatea unei interpretări integrate a expresiei markerilor imunologici (PD-L1, PD-L2, CD4, CD8) și stromali (CD44, CD105, CD31) în contextul TME. Spre exemplu, un profil PD-L1 pozitiv însoțit de un infiltrat CD8+ dens are o semnificație prognostică diferită față de același marker exprimat în lipsa infiltratului imun. Similar, asocierea CD105 și CD31 cu nivelurile PD-L1/PD-L2 poate contura semnături moleculare utile în predicția răspunsului la terapiile combinate imunomodulatoare și antiangiogenice.

Astfel, viitoarele direcții de cercetare ar trebui să se concentreze pe dezvoltarea unor algoritmi care să integreze informații morfologice, imunohistochimice și moleculare pentru o stratificare precisă a pacientelor. Tehnologii avansate precum scRNA-seq și transcriptomica spațială [40] pot oferi o înțelegere aprofundată a interacțiunilor dintre celule și

mediul lor, fundamentând astfel conceperea unor trialuri clinice care să includă multipli biomarkeri. În acest cadru, PD-L1, PD-L2, CD44, CD105 și CD31 trebuie considerați nu doar markeri individuali, ci componente ale unei rețele biologice complexe, cu relevanță majoră în prognosticul și tratamentul personalizat al HGSOc.

Concluzii

În concluzie, literatura de specialitate evidențiază că expresia markerilor imunologici (PD-L1, PD-L2, CD4, CD8) și stromali (CD44, CD105, CD31) joacă un rol esențial în definirea comportamentului biologic al carcinomului seros ovarian de grad înalt și în anticiparea răspunsului terapeutic. Coexpresia PD-L1 cu CD44 indică o interacțiune între fenotipul stem tumoral și mecanismele de evaziune imună, asociată cu un prognostic defavorabil [38]. În același timp, infiltratul CD8+ abundent în contextul expresiei PD-L1 sugerează o activitate imună antitumorală funcțională, cu potențial terapeutic crescut [40]. Markerii stromali precum CD105 și CD31 reflectă intensitatea angiogenezei și densitatea microvasculară, fiind corelați cu invazivitatea și riscul de metastazare [36, 37]. Integrarea acestor biomarkeri într-un cadru analitic complex, care să includă și caracterizarea microambientului tumoral prin tehnologii avansate, poate permite o stratificare mai precisă a pacientelor și o personalizare eficientă a tratamentului. Astfel, abordarea multimodală care combină imunoterapia cu terapii antiangiogenice și țintite molecular se conturează ca direcție strategică în managementul HGSOc.

Mulțumiri

Autorii își exprimă recunoștința sinceră față de colectivul Laboratorului de Morfologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” pentru suportul tehnic și administrativ acordat. Mulțumiri deosebite se adresează Catedrei de Histologie, Citologie și Embriologie pentru îndrumarea metodologică și facilitarea desfășurării activităților de cercetare.

Autorii aduc, de asemenea, mulțumiri pentru asistența oferită în procesul de revizuire lingvistică a manuscrisului în limba engleză.

Bibliografie

- Collin LJ, Cushing-Haugen KL, Terry KL, et al. Patterns of Associations with Epidemiologic Factors by High-Grade Serous Ovarian Cancer Gene Expression Subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2025;34(5):762-773. doi:10.1158/1055-9965.EPI-24-1143
- Wang T, Peres LC, Marks JR, Johnson CE, Bandera EV, Schildkrau JM. Abstract 4927: Tumor tissue microbiome in the high-grade serous ovarian cancer: a pilot investigation within the African American Cancer Epidemiology Study. *Cancer Research.* 2025;85(8_Supplement_1):4927-4927. doi:https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-4927
- Woźniak Ł, Lompart A, Wabiszczewicz M, Kosarewicz A, Krysiak P. Current Insights into Ovarian Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Quality in Sport.* 2025;44(1):62840. doi:https://doi.org/10.12775/qs.2025.44.62840
- Ishizawa S, Liu J, Garcia-Alonzo I, et al. Development and Validation of a Histology-Specific Natural History Model of Ovarian Cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2025.
- Wentzensen N, Guffey J, Bodelon C, et al. Ovarian cancer risk prediction: a clinical epidemiology perspective. *Am J Epidemiol.* 2025;194(5):1182-1191.
- Zhao F, Zhang P, Li Y, et al. Characterizing tumor biology and immune microenvironment in high-grade serous ovarian cancer via single-cell RNA sequencing: insights for targeted and personalized immunotherapy strategies. *Front Immunol.* 2025;15:1500153.
- Kader T, Kim Y, Kim S, et al. Multimodal spatial profiling reveals immune suppression and microenvironment remodeling in fallopian tube precursors to high-

- grade serous ovarian carcinoma. *Cancer Discov.* 2025;15(6):1180-1202.
8. Li Y, Du Z, Zhang Y, et al. Uncovering key regulatory pathways and prognostic biomarkers in the tumor microenvironment of high-grade serous ovarian cancer through single-cell RNA sequencing and experimental validation. *Front Oncol.* 2025;15:1591430.
 9. Wang Y, Yu W, Li F, et al. Role of tumor microenvironment in ovarian cancer metastasis and clinical advancements. *J Transl Med.* 2025;23(1):539.
 10. Arcieri M, Scaglione G, Lorusso D, et al. Study of the Role of the Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer (MICO): A Prospective Monocentric Trial. *Cancer Rep.* 2025;8(6):e70242.
 11. De Luise M, Rinaldi A, Forciniti S, et al. Perfusion-based ex vivo culture of frozen ovarian cancer tissues with preserved tumor microenvironment. *npj Precis Oncol.* 2025;9(1):152.
 12. Derzsi-Kovács SzV. Microenvironment profiling of high-grade serous ovarian cancer. 2025.
 13. Zhu X, Sun X, Zhang Z, et al. Elucidating the tumor microenvironment interactions in breast, cervical, and ovarian cancer through single-cell RNA sequencing. *Sci Rep.* 2025;15(1):17846.
 14. Gashi AM, Shahi M, Zeka M, et al. Expression of PD/PD-L1 as a prognostic bio-marker in ovarian serous carcinoma-A literature review. *Immunity.* 2022;16:18.
 15. Kim KH, Choi KU, Kim A, et al. PD-L1 expression on stromal tumor-infiltrating lymphocytes is a favorable prognostic factor in ovarian serous carcinoma. *J Ovarian Res.* 2019;12:56. doi:10.1186/s13048-019-0526-0
 16. Xue C, Zhu D, Chen L, Xu Y, Xu B, Zhang D. Expression and prognostic value of PD-L1 and PD-L2 in ovarian cancer. *Transl Cancer Res.* 2019;8(1):111-119. doi:10.21037/tcr.2019.01.09
 17. Liu P, Chen R, Zhang X, et al. Combined PD-1/PD-L1 and tumor-infiltrating immune cells redefined a unique molecular subtype of high-grade serous ovarian carcinoma. *BMC Genomics.* 2022;23:51. doi:10.1186/s12864-021-08265-y
 18. Pawłowska A, Kwiatkowska A, Suszczyk D, Chudzik A, Tarkowski R, Barczyński B. Clinical and Prognostic Value of Antigen-Presenting Cells with PD-L1/PD-L2 Expression in Ovarian Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11563. doi:10.3390/ijms222111563
 19. Dumitru A, Dobrica EC, Croitoru A, Cretoiu SM, Gaspar BS. Focus on PD-1/PD-L1 as a Therapeutic Target in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12067. doi:10.3390/ijms232012067
 20. Wertel I, Suszczyk D, Pawłowska A, Bilka M, Chudzik A, Skiba W, et al. Prognostic and Clinical Value of Interleukin 6 and CD45[sup.+]/CD14[sup.+]/Inflammatory Cells with PD-L1[sup.+]/PD-L2[sup.+] Expression in Patients with Different Manifestation of Ovarian Cancer. *J Immunol Res.* 2020:1715064. doi:10.1155/2020/1715064
 21. Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, Sehouli J, Wienert S, Lindner J, et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(2):1486-1499. doi:10.18632/oncotarget.6429
 22. Webb JR, Milne K, Kroeger DR, Nelson BH. PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):293-302. doi:10.1016/j.ygyno.2016.03.008
 23. Yates E, O'Connell C, Zheng Y, Zhao H, Kamat A, Godin B. Abstract 499: Spatial RNA sequencing supports programmed death ligand 2 (PD-L2) as a potential immunotherapy target in high grade serous ovarian carcinoma (HGSOC). *Cancer Res.* 2025;85(8 suppl 1):499. doi:10.1158/1538-7445.AM2025-499
 24. Miao YR, Thakkar KN, Qian J, Kariolis MS, Huang W, Nandagopal S, et al. Neutralization of PD-L2 is essential for overcoming immune checkpoint blockade resistance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(15):4435-4448. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0482
 25. Karakaya YA, Atıgan A, Güler ÖT, Demiray AG, Bir F. The relation of CD3, CD4, CD8 and PD-1 expression with tumor type and prognosis in epithelial ovarian cancers. *Ginekol Pol.* 2021;92(5):344-351. doi:10.5603/GP.a2021.0080
 26. Waki K, Kawano K, Tsuda N, Komatsu N, Yamada A. CD4/CD8 ratio is a prognostic factor in IgG nonresponders among peptide vaccine-treated ovarian cancer patients. *Cancer Sci.* 2020;111(5):1710-1718. doi:10.1111/cas.14349
 27. Sznurkowski JJ, Żawrocki A, Krawczyńska N, Bieńkowski M, Wasąg B, Biernat W. Impact of Activation of EGFL7 within Microenvironment of High Grade Ovarian Serous Carcinoma on Infiltration of CD4 and CD8 Lymphocytes. *Medicina.* 2022;58(5):588. doi:10.3390/medicina58050588
 28. Tian H, Deng-xiang L, Xiao-chong Z, Shao-teng L, Peng Y, Qun Z, et al. CD4 conventional T cells-related genes signature is a prognostic indicator for ovarian cancer. *Front Immunol.* 2023;14:1151109. doi:10.3389/fimmu.2023.1151109
 29. Bai S, Zhu W, Coffman L, Vlad A, Schwartz LE, Elishaev E, et al. CD105 Is Expressed in Ovarian Cancer Precursor Lesions and Is Required for Metastasis to the Ovary. *Cancers.* 2019;11(11):1710. doi:10.3390/cancers11111710
 30. Zhang J, Yuan B, Zhang H, Li H. Human epithelial ovarian cancer cells expressing CD105, CD44 and CD106 surface markers exhibit increased invasive capacity and drug resistance. *Oncol Lett.* 2019;17:5351-5360. doi:10.3892/ol.2019.10221
 31. Bartakova A, Michalova K, Presl J, Vlasak P, Kostun J, Bouda J. CD44 as a cancer stem cell marker and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma. *J Obstet Gynaecol.* 2017;38(1):110-114. doi:10.1080/01443615.2017.1336753
 32. Litwiniuk M, Niemczyk K, Niderla-Bielińska J, Łukawska-Popieluch I, Grzela T. Soluble Endoglin CD105 Serum Level as a Potential Marker in the Management of Head and Neck Paragangliomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(10):717-721. doi:10.1177/0003489417727548
 33. Zhang J, Sang X, Zhang R, Chi J, Bai W. CD105 expression is associated with invasive capacity in ovarian cancer and promotes invasiveness by inhibiting NDRG1 and regulating the epithelial-mesenchymal transition. *Am J Transl Res.* 2021;13(11):12461-12479.
 34. Križanac K, Arapović KA, Skočibušić S, Pintarić I, Trgo G, Tomić S. CD44 immunoexpression is an unfavorable predictor in ovarian serous cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26(6):398-402. doi:10.1097/PAI.0000000000000427
 35. Elzarkaa AA, Sabaa BE, Abdelkhalik D, et al. Clinical relevance of CD44 surface expression in advanced stage serous epithelial ovarian cancer: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:949-958. doi:10.1007/s00432-016-2116-5
 36. Ito A, Tian H, Zhang X, Li S, Yan P, Zhao Q, et al. CD31 expression in human cancers: a pan-cancer immunohistochemical study. *J Clin Pathol.* 2025. doi:10.1136/

jcp-2024-210009.

37. Rask L, Høgdall CK, Kjaer SK, Christensen L, Jensen A, Blaakaer J, et al. Association of CD31 and p53 with survival of ovarian cancer patients. *Anticancer Res.* 2019;39(2):567-576. doi:10.21873/anticancerres.13149
38. Alwosaibai K, Aalmri S, Mashhour M, et al PD-L1 is highly expressed in ovarian cancer and associated with cancer stem cells populations expressing CD44 and other stem cell markers. *BMC Cancer.* 2023;23:13. doi:10.1186/s12885-022-10404-x
39. Anderson KG, Voillet V, Bates BM, Chiu EY, Burnett MG, Garcia NM, et al. Engineered Adoptive T-cell Therapy Prolongs Survival in a Preclinical Model of Advanced-Stage Ovarian Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(9):1412-1425. doi:10.1158/2326-6066.CIR-19-0258
40. Nwani NG, Sima LE, Nieves-Neira W, Matei D. Targeting the Microenvironment in High Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancers.* 2018;10(8):266. doi:10.3390/cancers10080266

Recepționat – 01.11.2025, acceptat pentru publicare – 12.11.2025

Autor corespondent: Tatiana Mărițoi, e-mail: tatiana.maritoi@usmf.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Mărițoi T, Pînzaru V, David V, Foca E, Tripac I, Șaptefrați L. Microambientul tumoral ca determinant biologic în carcinomul seros ovarian de grad înalt: expresia markerilor imunohistochimici [Tumor microenvironment as a biological determinant in high-grade serous ovarian carcinoma: immunohistochemical expression of biomarkers]. *Arta Medica.* 2025;97(4):47-54.