

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

ROLUL FACTORILOR DE CREȘTERE ȘI DE PROLIFERARE ÎN PROGRESIA CARCINOAMELOR SEROASE ȘI MUCINOASE OVARIENE

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:
PROF.UNIV.DR. SIMIONESCU CRISTIANA EUGENIA**

**STUDENT-DOCTORAND:
GÎDEA (CÎRSTEA) ANDREEA-ELENA**

**CRAIOVA
2018**

CUPRINS

CUVINTE CHEIE	3
INTRODUCERE	3
A. STADIUL CUNOAȘTER. CAPITOLELE I-III	3
I A. EPIDEMIOLOGIA CARCINOAMELOR OVARIENE.....	3
I B. FACTORI DE RISC ÎN CARCINOAMELE OVARIENE.....	3
II. PATOGENIA CARCINOAMELOR SEROASE OVARIENE	
III.FACTORI PROGNOSTICI ÎN CARCINOAMELE SEROASE	
OVARIENE.....	3
B. CERCETĂRI PERSONALE	
CAPITOLUL IV. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE SPECIFICE. MATERIAL ȘI	
METODE.....	4
CAPITOLELE V-VI. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	6
1. STUDIUL HISTOPATOLOGIC AL TUMORILOR MALIGNNE OVARIENE	
SEROASE ȘI MUCINOASE.....	6
2. STUDIUL IMUNOHISTOCHIMIC AL TUMORILOR MALIGNNE OVARIENE	
SEROASE ȘI MUCINOASE.....	9
3. DISCUȚII ASUPRA PARAMETRILOR HISTOPATOLOGICI AI TUMORILOR	
MALIGNNE OVARIENE SEROASE ȘI MUCINOASE.....	10
4. DISCUȚII ASUPRA STUDIULUI IMUNOHISTOCHIMIC AL TUMORILOR	
MALIGNNE OVARIENE SEROASE ȘI MUCINOASE.....	10
CAPITOLUL VII. CONCLUZII	11
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	14

CUVINTE CHEIE: carcinom ovarian seros de grad scăzut, carcinom ovarian seros de grad înalt, carcinom ovarian mucinos, tumori borderline seroase, tumori borderline mucinoase, markeri de creștere și de proliferare.

INTRODUCERE

Tumorile epiteliale sunt cele mai frecvente neoplasme ovariene, reprezentând aproximativ 60% din toate tumorile ovarului, din care carcinoamele constituie în jur de 90% din tumorile maligne ale ovarului [73,183]. Un studiu relativ recent care a urmărit numai incidența carcinoamelor derivate din epiteliul de suprafață ovarian, indică carcinomul seros de grad înalt ca fiind de departe cel mai frecvent tip de carcinom [216].

Pe de altă parte, pe baza prevalenței și a mortalității, carcinomul seros este cel mai important tip de cancer ovarian, reprezentând majoritatea carcinoamelor primitive ovariene cu prognostic sumbru [405].

Divizarea ulterioară a diferitelor subtipuri de tumori epiteliale în forme benigne, borderline și maligne se bazează pe faptul că tumorile borderline au arhitectură și citologie intermediară între cele benigne și maligne aparținând aceluiași tip de celule epiteliale, dar cu prognostic mai bun în același stadiu comparativ cu omologele lor maligne.

Studiul efectuat asupra a 54 de cazuri de tumori ovariene maligne, seroase și mucinoase, a urmărit o evaluare completă și amanunțită a procesului de carcinogeneză ovariană, cu ajutorul unor metode clasice de investigare, precum și a unor tehnici moderne precum imunohistochimia și morfometria.

A. STADIUL CUNOAȘTERII

Capitolele I-III cuprind cele mai importante noțiuni despre: epidemiologia carcinomului ovarian, factorii de risc (istoricul reproductiv, vârsta, obezitatea, sindromul metabolic, fumatul, etnia, boala inflamatorie pelvină, endometrioza, terapia de substituție hormonală, istoricul familial și factorii genetici, alimentația, factorii de mediu), patogenia carcinoamelor ovariene seroase de grad scăzut și grad înalt, patogenia carcinomului ovarian mucinos.

B.CERCETĂRI PERSONALE

SCOPUL ȘI OBIECTIVELE SPECIFICE

MATERIAL ȘI METODE

Lucrarea de față își propune o evaluare asupra carcinogenezei ovariene, cu scopul de a identifica unii dintre factorii implicați în evoluția nefavorabilă a unora dintre tumorile borderline sau carcinoamele ovariene, seroase și mucinoase, cu scopul de a identifica posibile ținte prognostice și/sau terapeutice.

Prezentul studiu a fost efectuat retrospectiv și prospectiv, pe o perioadă de timp de 3 ani, cuprinsă între 2013-2015 și a inclus un număr de 54 de cazuri de tumori maligne ovariene, atât tumori borderline cât și carcinoame seroase și mucinoase și a urmărit analiza unor parametri histopatologici și imunohistochimici pentru aceste categorii tumorale.

În acest scop am urmărit îndeplinirea următoarelor **obiective**:

- extinderea cunoștințelor asupra trăsăturilor histopatologice și imunohistochimice ale tumorilor borderline cat si a carcinoamelor seroase si mucinoase.
- identificarea și definirea parametrilor histopatologici.
- identificarea celor mai fiabili markeri de crestere si proliferare in tumorile maligne ovariene, seroase si mucinoase.

Materialul studiat a fost reprezentat de registrele anatomo-patologice din care am extras informații privind vârsta pacientelor, parametrii macro și microscopici ale tumorilor ovariene selectate. În plus, pentru cazurile retrospective am utilizat blocurile de parafină și lamele histologice aflate în histotecile Laboratorului de Anatomie patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova. Pentru cazurile actuale, piesele de exereză chirurgicală fixate în formol tamponat 10%, după înregistrarea parametrilor macroscopici, le-am supus prelucrării histologice uzuale prin tehnica includerii la parafină .

Ulterior, cazurile investigate histopatologic au fost supuse examenului imunohistochimic în cadrul Laboratorului Disciplinei de Morfopatologie al UMF Craiova.

Metodele de studiu utilizate au fost reprezentate de: analiza histopatologică, analiza imunohistochimică și analiza statistică.

Analiza *histopatologică* s-a realizat pe un număr de 54 de tumori maligne seroase și mucinoase ovariene și a urmărit identificarea principalilor parametri histopatologici ai acestora în legătură cu prognosticul. Parametrii histopatologici au inclus următoarele criterii de apreciere: pentru tumorile borderline: varietatea histologică, prezența/absența microinvaziei stromale, prezența/absența invaziei limfo-vasculare, prezența/absența implanturilor epiteliale; pentru carcinoame: varietatea histologică, gradul lezional, prezența/absența metastazelor peritoneale, stadializarea pTNM.

Pentru prelucrarea *imunohistochimică* au fost selectate 54 de cazuri, unde am urmărit expresia unor factori de creștere cum sunt EGFR, HER2 și HER3, precum și a unor factori de proliferare cum sunt Ki67, p53 și p16. Studiul imunohistochimic a fost unul de tip cu detecție enzimatică folosind ca metodă de lucru tehnica LSAB-HRP (Dako, cod K0675).

Anticorpul utilizat în prezentul studiu sunt redați în tabel împreună cu clona și sursa provenienței lor, diluția utilizată, precum și modul de demascare și țesutul folosit pentru controlul extern.

Panel cu anticorpul utilizat în studiul imunohistochimic

Anticorp	Clona / Sursa	Diluția	Demascarea	Control extern
EGFR	E30	1:1000	fără demascare	mucoasă orală
HER2	policlonal	1:250	Citrat, pH 6	carcinom mamar
HER3	DAK-H3-IC	1:100	Tris-EDTA, pH 9	ileon
Ki67	MIB 1/Dako	1:100	Tris-EDTA, pH 9	amigdală
p53	DO-7	1:50	Tris-EDTA, pH 9	amigdală
p16	DC-468/Dako	1:100	Citrat, pH 6	HSIL cervical

Pentru *analiza statistică* au fost utilizate valori medii, deviații standard și teste de comparație (t-Student, Anova unifactorială, Chi pătrat, Pearson), care au fost realizate cu ajutorul softului SPSS10. Testul t-Student l-am utilizat pentru compararea mediilor

categoriilor analizate. Testul ANOVA a fost utilizat pentru analiza variației unei variabile numerice sub influența unei variabile de grupare, utilizând comenzile Analyze, Compare means, One-Way Anova. Testul Chi pătrat a fost folosit pentru a interpreta tabelele de incidență. Datele au fost apreciate din punct de vedere al dependenței între cei doi factori de clasificare. Testul a indicat dacă există o legătură (influență reciprocă) între doi factori, comenzile utilizate din cadrul softului fiind Analyze, Descriptive Statistics, CrossTabs. Testul Pearson a fost utilizat pentru aprecierea distribuției valorilor efective ale marcajelor imunohistochimice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Analiza histopatologică efectuată asupra celor 54 de tumori seroase și mucinoase maligne a evidențiat: 41 cazuri de tumori maligne seroase și 13 cazuri de tumori maligne mucinoase. Ambele tipuri lezionale au cuprins atât tumori borderline cât și carcinoame. Astfel, cele 41 tumorile seroase maligne au inclus 14 cazuri de tumori seroase borderline și 27 carcinoame seroase, iar cele 13 cazuri de tumori maligne mucinoase analizate au inclus 6 cazuri de tumori mucinoase borderline și 7 carcinoame mucinoase. Din cele 41 de tumori seroase maligne, 27 de cazuri au fost reprezentate de carcinoamele seroase și 14 cazuri de tumorile borderline. În ceea ce privește vârsta pacientelor diagnosticate cu tumori seroase maligne, am constatat că în timp ce tumorile seroase borderline au fost diagnosticate predominant la paciente cu vârsta cuprinsă între 31-78 ani, carcinoamele seroase au fost diagnosticate predominant la paciente cu vârsta cuprinsă în intervalul 41-81 ani. Și datele din literatură au raportat rezultate asemănătoare studiului nostru, astfel tumorile ovariene seroase borderline sunt diagnosticate la paciente puțin mai în vârstă decât cele cu chistadenom ovarian, dar de obicei sunt mult mai tinere decât pacientele cu carcinom ovarian invaziv [14]. Majoritatea pacientelor au aproximativ 40 de ani în momentul diagnosticului [122]. Comparativ, vârsta medie a pacientelor diagnosticate cu carcinom ovarian invaziv este de 60 de ani [2].

În studiul nostru din cele 14 cazuri de tumori seroase borderline, 12 cazuri au aparținut formei tipice și doar 2 cazuri formei micropapilare. Aceste rezultate coincid

datelor din literatură, unde subtipul seros a fost împărțit aproximativ 90%-în forma tipică, restul fiind reprezentat de forma micropapilară (10%) [454].

Toate tumorile din studiul nostru au fost diagnosticate în stadiul I de boală. Autorii unui studiu au raportat că majoritatea tumorilor borderline seroase sunt diagnosticate în stadii incipiente, 70-80% fiind diagnosticate în stadiul I, comparativ cu 25% din carcinoamele ovariene invazive [416].

În ceea ce privește tumorile mucinoase borderline din studiul nostru, în urma analizării celor 6 cazuri, am constatat că acestea au fost diagnosticate la paciente aflate în perioada reproductivă, incidența crescând în decada a patra de viață, cu o medie de vârstă de 47,5 ani. Toate tumorile mucinoase analizate au fost în stadiul I de boală.

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu datele din literatură. Tumorile mucinoase borderline apar într-un interval foarte larg de vârstă (9-70 ani), cu o vârstă medie de 35 ani [14].

În studiul nostru carcinoamele au fost diagnosticate în 34 de cazuri, din care carcinoamele seroase au reprezentat 27 de cazuri (79,41%), cele mucinoase fiind identificate în doar 7 cazuri (20,58%). Datele din literatură raportează carcinomul seros ovarian ca fiind cea mai frecventă tumoră ovariană malignă (60% din cazuri) [356].

Din cele 27 de tumori ovariene seroase maligne, 3 tumori au fost carcinoame seroase de grad scăzut, iar 24 de tumori au fost carcinoame seroase de grad înalt. Datele din literatură evidențiază aspectul că dintre cele două subtipuri majore de carcinom ovarian seros, carcinomul ovarian seros de grad înalt reprezintă cea mai agresivă formă diagnosticată la pacientele de toate vârstele (în special în stadiul avansat), fiind totodată și cel mai comun subtip de carcinom ovarian seros [80]. Comparativ, carcinomul seros de grad scăzut, reprezintă un subtip rar, reprezentând doar o mică proporție (5-10%) din toate cancerurile seroase ovariene [62,480].

Am constatat că pacientele cu carcinom seros au fost diagnosticate la o vârstă cuprinsă în intervalul 41-81 ani, cu o medie de vârstă de 62 ani pentru ambele grupe de carcinoame seroase. Pentru pacientele diagnosticate cu carcinom seros de grad scăzut media de vârstă a fost de 56,5 ani, iar pentru pacientele diagnosticate cu carcinom seros de grad înalt, media de vârstă a fost de 67,5 ani.

Rezultate similare au fost găsite și în literatura de specialitate. Plaxe SC. și colab. au efectuat un studiu prin care au comparat caracteristicile pacientelor diagnosticate cu carcinom seros ovarian de grad scăzut respectiv carcinom seros ovarian de grad înalt. În prima grupă (paciente diagnosticate cu carcinom ovarian seros de grad scăzut), s-a observat că media de vârstă în momentul diagnosticului a fost de 55 de ani, iar pentru a doua grupă (paciente diagnosticate cu carcinom seros de grad înalt) media de vârstă a fost de 63 de ani [356].

Nici o pacientă din studiul nostru nu a fost diagnosticată în stadiul I sau IV de boală, majoritatea pacientelor (24 de cazuri) fiind în stadiul III de boală.

Date din literatură confirmă că diagnosticarea pacientelor în stadiul I de boală este neobișnuită și rară [73], iar prezentarea în acest stadiu este sub forma unei mase ovariene/pelvine asimptomatice [140]. Până la 95% din pacientele aflate în stadiul III-IV de boală au aparținut subtipului seros [73]. Într-un studiu, majoritatea cazurilor de carcinom seros de grad scăzut au fost diagnosticate în stadiul II-IV de boală, doar o singură pacientă a fost în stadiul I. Pentru pacientele cu carcinom seros de grad înalt, majoritatea au fost în stadiu avansat de boală [8].

În studiul realizat, din cele 24 de cazuri de carcinom ovarian seros de grad înalt, jumătate s-au asociat cu metastaze peritoneale.

Date din literatură au raportat că metastazele peritoneale sunt cea mai comună cauză de deces la pacientele cu cancer ovarian. Există un număr mare de paciente care în momentul diagnosticului sunt cu metastaze peritoneale, datorită întârzierii diagnosticării precoce a cancerului ovarian [90]. Alt studiu a constatat că majoritatea pacientelor diagnosticate cu carcinom seros de grad înalt și aflate în stadiu avansat se prezintă cu boală metastatică [370]. Aproape 85% din pacientele cu carcinom seros ovarian se prezintă cu metastaze peritoneale [133,511].

În studiul nostru, 7 paciente au fost diagnosticate cu carcinom mucinos primitiv ovarian. Vârsta medie în momentul diagnosticului a fost de 62 ani (intervalul de vârstă fiind cuprins între 50-78 de ani). Toate pacientele au fost diagnosticate în stadiul I de boală.

Carcinomul mucinos ovarian reprezintă sub 5% din totalul tumorilor ovariene maligne [394], fiind diagnosticat la paciente cu vârsta cuprinsă într-un interval foarte larg, inclusiv la fete și adolescente [427].

Analiza imunohistochimică a urmărit expresia unor factori de creștere cum sunt EGFR, HER2 și HER3, precum și a unor factori de proliferare cum sunt Ki67, p53 și p16.

Analiza expresiei EGFR a evidențiat pozitivitatea reacției în jumătate din cazuri, repartizate în toate grupurile tumorale analizate. Pozitivitatea EGFR a fost într-un număr mai mare în grupul carcinoamelor decât în cazul tumorilor borderline (51,2% vs. 7,3%). Cazurile negative au corespuns ambelor categorii tumorale. În cazul tumorilor mucinoase, numărul celor EGFR pozitive a fost mai redus, de asemenea mai mic pentru tumorile borderline comparativ cu carcinoamele (7,7% vs. 15,4%). Datele din literatură confirmă rezultatele studiului nostru, respectiv EGFR este supraexprimat în carcinoamele seroase și variază în diferitele studii între 4-100% din cazuri [372,168].

Există relativ puține studii care au analizat expresia EGFR în tumorile seroase borderline. Un studiu a raportat expresia proteinei într-o proporție semnificativ mai mare în carcinoame comparativ cu tumorile borderline, respectiv 69% față de 18% ($p < 0,004$) [479].

Analiza expresiei HER2 a evidențiat pozitivitatea reacției în 37% din cazuri. Pentru tumorile maligne seroase am observat pozitivitatea HER2 într-un număr redus de tumori borderline comparativ cu carcinoamele (21,4% vs. 51,8%). În cazul tumorilor maligne mucinoase am constatat negativitatea expresiei în tumorile borderline și un număr redus de cazuri HER2 pozitive pentru carcinoamele mucinoase (42,8%).

Conform datelor din literatură, un studiu amplu care a cuprins 783 de paciente cu cancer ovarian sau tumori borderline a raportat supraexpresia Her2 în 35% dintre tumori [330]. Procentul pacientelor cu cancer ovarian Her2 / neu pozitive variază considerabil în diferitele studii individuale, între 8% și 66% [431,115,41,50,245,293,371,411].

Analiza expresiei HER3 a evidențiat pozitivitatea reacției în 59.2% din cazuri, repartizate în toate grupurile tumorale. Pentru tumorile maligne seroase am observat pozitivitatea HER3 într-un număr redus de tumori borderline comparativ cu carcinoamele (57.1% vs. 62.9%). În cazul tumorilor maligne mucinoase am constatat pozitivitate HER3 în 3 din cazurile de tumori borderline (50%) și într-un număr de 4 cazuri pentru

carcinoamele mucinoase (57.1%). Supraexpresia HER3 a fost observată la 53,4% dintre pacientele cu cancer ovarian [450].

Analiza expresiei Ki67 a evidențiat pozitivitatea reacției în 92,6% din cazuri, repartizate în toate grupurile tumorale. Tumorile negative pentru Ki67 au corespuns grupului borderline, seroase și mucinoase. Pentru tumorile seroase am observat pozitivitatea Ki67 într-un număr mai mic de tumori seroase borderline comparativ cu carcinoamele, care au fost pozitive în totalitate. Astfel, am găsit pozitivitate în 12 tumori borderline (85,7%) și în 27 de carcinoame seroase (100%). În cazul tumorilor mucinoase am constatat pozitivitate Ki67 în 66,6% din cazuri și în toate cazurile de carcinoame mucinoase. Asemănător rezultatelor noastre, mai multe studii au raportat expresie mai înaltă a Ki-67 / MIB-1 în carcinoamele ovariene comparativ cu tumorile borderline și cele benigne [177,139].

Analiza expresiei p53 a evidențiat pozitivitatea reacției în 37 de cazuri (68.5%), repartizate în toate grupurile tumorale. Pentru tumorile seroase am observat pozitivitatea p53 într-un număr redus de tumori seroase borderline (28,6%) comparativ cu carcinoamele (96,3%). În cazul tumorilor mucinoase numărul cazurilor p53 pozitive a fost mai redus, și de asemenea mai mic pentru tumorile borderline comparativ cu carcinoamele, respectiv 3 cazuri (50%) pentru tumorile borderline față de 4 cazuri pentru carcinoame (57.1%). În mai multe studii, supraexpresia p53 a fost observată în cel puțin 50% din cazurile de cancer ovarian în stadiu avansat [157,106]. Mutația sau supraexpresia p53 au fost studiate și în tumorile ovariene borderline, în timp ce mutațiile p53 nu au fost observate în două studii [496,221], supraexpresia p53 a fost raportată cu valori între 0-50% [164,210,282,217,106]. Într-un studiu, imunoreacția pentru p53 a fost prezentă în 37,7% din toate tumorile, predominant în carcinomul mucinos în cazul în care a avut valori înalte (indice mediu 52,3%), în contrast cu tumorile borderline (indice mediu 15,5%) [195].

Analiza expresiei p16 a evidențiat pozitivitatea reacției în 33 de cazuri (61,1%), repartizate în toate grupurile tumorale. Pentru tumorile seroase am observat pozitivitatea p16 într-un număr redus de tumori seroase borderline (21.4%), comparativ cu carcinoamele (100%). În cazul tumorilor mucinoase numărul cazurilor p16 pozitive a fost mai redus, de asemenea mai mic pentru tumorile borderline (16,6%), comparativ cu

carcinoamele (28,5%). Conform datelor din literatură, similar carcinoamelor seroase, tumorile seroase borderline sunt frecvent pozitive pentru p16 [7,327], imunocolorarea pentru p16 fiind intensă și neuniformă cu pattern nuclear și citoplasmatic [7]. În carcinoamele mucinoase, imunocolorarea pentru p16 este focală sau absentă [430].

CONCLUZII

Studiul efectuat a cuprins un număr de 54 tumori maligne ovariene, dintre care 41 de cazuri au fost seroase și 13 cazuri au fost mucinoase, și a permis observarea următoarelor aspecte:

Studiul histopatologic:

- Tumorile seroase maligne au inclus 14 cazuri de tumori seroase borderline și 27 cazuri de carcinoame seroase, iar cele 13 cazuri de tumori maligne mucinoase analizate au inclus 6 cazuri de tumori mucinoase borderline și 7 cazuri de carcinoame mucinoase.

- Cele 14 cazuri de tumori seroase borderline investigate au corespuns în majoritate formelor tipice ale neoplaziilor, respectiv 12 cazuri și doar în 2 cazuri carcinoamelor micropapilare seroase, pentru care am observat:

- Microinvazia stromală în 4 cazuri, care au reprezentat 28,57% în cazuistica analizată.

- Invazia limfo-vasculară a fost identificată în doar 2 cazuri (14,28%).

- Implanturile epiteliale în peritoneu au fost prezente în 3 cazuri (21,42%), în 2 cazuri de tip neinvaziv și într-un singur caz de tip invaziv.

- Carcinoamele seroase au fost prezente în 27 de cazuri, constituind 65,85% din tumorile seroase maligne și 50% din cazuistica analizată.

- Histopatologic au corespuns în 2 cazuri carcinoamelor de grad scăzut (7,40%) și în 25 de cazuri carcinoamelor seroase de grad înalt (92,59%).

- Metastazele peritoneale au fost prezente în 12 cazuri din cele 27 de carcinoame seroase, toate asociate tumorilor de grad înalt;

- Analiza celor 13 cazuri de mucinoase maligne a evidențiat ca și în cazul tumorilor maligne seroase, predominanța carcinoamelor mucinoase cu 7 cazuri (53,84%)

față de tumorile mucinoase borderline care au fost prezente în număr de 6 cazuri (46,15%).

- Tumorile mucinoase borderline au asociat:
 - Microinvazia stromală prezentă într-un singur caz (16,66%).
 - Pseudomixoma ovarii identificată în 5 tumori (83,33%).
- Carcinoamele mucinoase au prezentat:
 - În 5 cazuri am observat aspecte asociate filiației tumorale mucinoase, pornind de la neoplaziile benigne (chistadenoame sau chistadenofibroame) la tumorile mucinoase borderline și până la cele maligne;

- Invazia tumorală a îmbrăcat 3 aspecte: expansivă (28,57%), infiltrativă (42,85%) sau mixtă (28,57%).

- Încadrarea pTNM pentru toate cele 14 cazuri de tumori seroase borderline a corespuns stadiului I de boală, ca de altfel și pentru toate tumorile maligne mucinoase. Carcinoamele seroase au corespuns în 3 cazuri stadiului II și în 24 de cazuri stadiului III de boală.

Studiul imunohistochimic:

- Analiza expresiei EGFR a evidențiat pozitivitatea reacției în jumătate din tumorile investigate (50%), mai frecvent în carcinoame comparativ cu tumorile borderline, în special în cele de tip seros.

- Expresia frecventă a EGFR în tumorile ovariene impune continua urmărire a inhibitorilor EGFR pentru terapia cancerului ovarian, dar probabil în urma stabilirii unor criterii mai riguroase de selecție și stratificare a pacienților.

- Analiza expresiei HER2 a evidențiat pozitivitatea reacției în 17 de cazuri (31,5%), repartizate în toate grupurile tumorale analizate cu excepția tumorilor mucinoase borderline; cele mai mari valori ale IP al HER2 au fost prezente în cazul carcinoamelor seroase de grad înalt.

- Analiza expresiei HER3 a evidențiat pozitivitatea reacției în 25 de cazuri (46,2%), repartizate în toate grupurile tumorale; cele mai mari valori ale IP al HER3 a fost prezent în cazul carcinoamelor seroase slab diferențiate;

- Analiza receptorilor ErbB in tumorile maligne ovariene seroase si mucinoase, a indicat coexpresia lor în ambele subtipurile lezionale, tumori borderline si carcinoame; incidența cea mai redusă, indiferent de subtipul lezional, a avut-o Her2.

- Supraexpresia HER3 într-o proporție mai mare de cazuri comparativ cu cele care supraexprimă HER2 sau EGFR, sugerează că HER3 poate constitui o posibilă țintă terapeutică în cancerul ovarian.

- Pozitivitatea Her2 pentru un număr redus de carcinoame mucinoase ovariene pune sub semnul întrebării potențialul terapiei anti-Her2 pentru acest grup de neoplazii.

- Analiza expresiei ki67 a evidențiat pozitivitatea reacției în 50 de cazuri (92,6 %), repartizate în toate grupurile tumorale; cazurile negative pentru ki67 au corespuns tumorilor borderline, seroase și mucinoase; cele mai înalte valori ale IP al KI67 a fost prezent în cazul carcinoamelor seroase slab diferențiate.

- p53 și Ki-67 pot fi utilizați ca markeri pentru evaluarea comportamentului agresiv al carcinoamelor mucinoase, precum și pentru diferențierea lor de tumorile mucinoase borderline.

- Carcinoamele seroase au prezentat în mod tipic o expresie p16 ridicată; a existat o expresie p16 semnificativă statistic mai mare în carcinoamele seroase comparativ cu celelalte tipuri morfologice.

- Expresia p16 atât în tumorile seroase benigne, cât și în cele borderline și maligne, sugerează faptul că poate reprezenta un eveniment precoce al tumorigenezei seroase.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

2. Abascal-Saiz A, Sotillo-Mallo L, De Santiago J, Zapardiel I. Management of borderline ovarian tumours: a comprehensive review of the literature. *Ecancermedicalscience*. 2014;8:403.
7. Aktaş IY, Buğdayci M, Usubütün A. Expression of p16, p53, CD24, EpCAM and calretinin in serous borderline tumors of the ovary. *Turk Patoloji Derg*. 2012;28(3):220-30.
8. Ali RH, Kalloger SE, Santos JL, Swenerton KD, Gilks BC. Stage II to IV Low

grade Serous Carcinoma of the Ovary Is Associated With a Poor Prognosis: A Clinicopathologic Study of 32 Patients From a Population-based Tumor Registry. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(6):529-35.

14. Amortegui AJ, Trucco G, Sukumvanich P. Borderline Ovarian Tumors – Atypical Proliferative Ovarian Tumors, *Glob. libr. women's med* (ISSN: 1756-2228) 2013; DOI 10.3843/GLOWM.10247.

41. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):283-90.

50. Camilleri-Broët S, Hardy-Bessard AC, Le Tourneau A, Paraiso D, Levrel O, Leduc B, Bain S, Orfeuvre H, Audouin J, Pujade-Lauraine E; GINECO group. HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. *Ann Oncol.* 2004;15(1):104-12.

62. Chen M, Jin Y, Bi Y, Yin J, Wang Y, Pan L. A survival analysis comparing women with ovarian low-grade serous carcinoma to those with high-grade histology. *Onco Targets Ther.* 2014;7:1891-9.

73. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, Sessa C, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(5):v23-30.

80. Dao F, Schlappe BA, Tseng J, Lester J, Nick AM, Lutgendorf SK, McMeekin S, Coleman RL, Moore KN, Karlan BY, Sood AK, Levine DA. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):260-3.

90. Di Giorgio A, Biacchi D, Ciardi A, Impagnatiello A, Cardi M, Sibio S, Sollazzo B, Maher Fouad Atta J, Naso G, Accarpio F, Sammartino P. Peritonectomy Procedures and HIPEC for Peritoneal Metastasis from Ovarian Cancer. In: Farghaly

SA. Gynecologic Cancers - Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Perspectives. IntechOpen. 2016, 91-124.

106. Eltabbakh G.H, Belinson JL, Kennedy AW, Biscotti CV, Casey G, Tubbs RR, Blumenson LE. p53 overexpression is not an independent prognostic factor for patients with primary ovarian epithelial cancer. *Cancer*. 1997;80(5):892-8.

115. Ferrandina G, Ranelletti FO, Lauriola L, Fanfani F, Legge F, Mottolese M, Nicotra MR, Natali PG, Zakut VH, Scambia G. Cyclooxygenase-2 (COX-2), epidermal growth factor receptor (EGFR), and HER2/neu expression in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;85(2):305-10.

122. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, Treatment, and Follow

Up of Borderline Ovarian Tumors. *Oncologist*. 2012;17(12):1515-33.

133. Geisler JP, Geisler HE. Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1995;57(2):246-9.

139. [Giurgea LN](#), [Ungureanu C](#), [Mihailovici MS](#). The immunohistochemical expression of p53 and Ki67 in ovarian epithelial borderline tumors. Correlation with clinicopathological factors. [Rom J Morphol Embryol](#). 2012;53(4):967-73.

140. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis.

Cancer. 2000;89(10):2068-75.

157. Hartmann LC, Podratz KC, Keeney GL, Kamel NA, Edmonson JH, Grill JP, Su JQ, Katzmann JA, Roche PC. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12(1):64-9.

164. Henriksen R, Strang P, Wilander E, Backstrom T, Tribukait B, Oberg K. p53 expression in epithelial ovarian neoplasms: relationship to clinical and pathological parameters, Ki-67 expression and flow cytometry. *Gynecol Oncol*. 1994;53(3):301-6.

168. Hirte HW. Profile of erlotinib and its potential in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2013;6:427-35.

177. Isola J, Kallioniemi OP, Korte JM, Wahlstrom T, Aine R, Helle M, Helin H. Steroid receptors and Ki-67 reactivity in ovarian cancer and in normal ovary:

correlation with DNA flow cytometry, biochemical receptor assay, and patient survival. *J Pathol.* 1990;162(4):295-301.

183. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics,

2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96.

195. Kamal CK, Simionescu CE, Mărgaritescu C, Stepan A. P53 and Ki67 immunoexpression in mucinous malignant ovarian tumors. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(3 Suppl):799-803.

210. Klemi PJ, Takahashi S, Joensuu H, Kiilholma P, Narimatsu E, Mori M. Immunohistochemical detection of p53 protein in borderline and malignant serous ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 1994;13(3):228-33.

216. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of

primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol.* 1989;74(6):921-6.

217. Koshiyama M, Konishi I, Mandai, Komatsu T, Yamamoto S, Nanbu K, Mori T. Immunohistochemical analysis of p53 protein and 72 kDa heat shock protein (HSP72) expression in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathology and sex steroid receptor status. *Virchows Arch.* 1995;425(6):603-9.

221. Kupryjanczyk J, Bell DA, Dimeo D, Beauchamp R, Thor AD, Yandell DW. p53 gene analysis of ovarian borderline tumors and stage I carcinomas. *Hum. Pathol.* 1995;26(4):387-92.

245. Lee CH, Huntsman DG, Cheang MC, Parker RL, Brown L, Hoskins P, Miller D, Gilks CB. Assessment of Her-1, Her-2, and Her-3 expression and Her-2 amplification in advanced stage ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24(2):147-52.

282. Marcelli AR, Demopoulos RI, Goswami S, Mittal KR. Comparison of p53 and MIB1 expression in benign and borderline areas of ovarian serous tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15(1):39-44.

293. Mayr D, Kanitz V, Amann G, Engel J, Burges A, Löhns U, Diebold J. HER-2/neu gene amplification in ovarian tumours: a comprehensive immunohistochemical and FISH analysis on tissue microarrays. *Histopathology.* 2006;48(2):149-56.

327. Nazlioglu HO, Ercan I, Bilgin T, Ozuysal S. Expression of p16 in serous ovarian neoplasms. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(3):312-4.
330. Nielsen JS, Sahota RA, Milne K, Kost SE, Nesslinger NJ, Watson PH, Nelson BH. CD20+ tumorinfiltrating lymphocytes have an atypical CD27- memory phenotype and together with CD8+ T cells promote favorable prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(12):3281-92.
356. Plaxe SC. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):4591-8.
370. Recine MA, Deavers MT, Middleton LP, Silva EG, Malpica A. Serous carcinoma of the ovary and peritoneum with metastases to the breast and axillary lymph nodes: a potential pitfall. *Am J Surg Pathol.* 2004 ;28(12):1646-51.
371. Reibenwein J, Krainer M. Targeting signaling pathways in ovarian cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12(3):353-65.
372. Reyes HD, Thiel KW, Carlson MJ, Meng X, Yang S, Stephan JM, Leslie KK. Comprehensive profiling of EGFR/HER receptors for personalized treatment of gynecologic cancers. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(2):137-51.
394. Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, Deavers MT, Sun CC, Sood AK, Brown J, Gershenson DM, Ramirez PT. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):269-73.
405. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23(1):41-4.
411. Serrano-Olvera A, Dueñas-González A, Gallardo-Rincón D, Candelaria M, De la Garza-Salazar J. Prognostic, predictive and therapeutic implications of HER2 in invasive epithelial ovarian cancer. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(3):180-90.
416. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, Devesa S. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer.* 2004;100(5):1045-52.
427. Simionescu C, Cernea N, Mărgăritescu C, Ciurea R, Stepan A, Tudorache Ș. Clasificarea, Stadializarea, Epidemiologia și Patogenia Tumorilor Ovariene; Tumori

- Epiteliale. În: Patologia Ovarului. Editura Medicală Universitară Craiova. 2016:273-459.
430. Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. [Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal.](#) *Histopathology*. 2014;65(2):149-54.
431. Singleton TP, Perrone T, Oakley G, Niehans GA, Carson L, Cha SS, Strickler JG. Activation of c-erbB-2 and prognosis in ovarian carcinoma. Comparison with histologic type, grade, and stage. *Cancer*. 1994;73(5):1460-6.
450. Tanner B, Hasenclever D, Stern K, Schormann W, Bezler M, Hermes M, Brulport M, Bauer A, Schiffer IB, Gebhard S, Schmidt M, Steiner E, Sehouli J, Edelmann J, Läuter J, Lessig R, Krishnamurthi K, Ullrich A, Hengstler JG. ErbB-3 predicts survival in ovarian cancer. [J Clin Oncol](#). 2006;24(26):4317-23.
454. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the ovary and peritoneum. In: Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumours. 3rd Edition, Volume 4. IAPS Press Lyon. 2003, 113-202.
479. [van Haaften-Day C](#), [Russell P](#), [Boyer CM](#), [Kerns BJ](#), [Wiener JR](#), [Jensen DN](#), [Bast RC Jr](#), [Hacker NF](#). Expression of cell regulatory proteins in ovarian borderline tumors. [Cancer](#). 1996;77(10):2092-8.
480. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Features, and Diagnostic Problems. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(5):267-82.
496. Wertheim I, Muto MG, Welch WWR, Bell DA, Berkowitz RS, Mok SC. p53 gene mutation in human borderline epithelial ovarian tumor. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(20):1549-51.
511. Zannoni GF, Vellone VG, Distefano MG, Fadda G, Scambia G. Ovarian serous carcinoma presenting with mediastinal lymphadenopathy 20 months before the intraabdominal mass: role of immunohistochemistry. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):497-500.

