



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

PRİMER MÜSİNÖZ OVER KANSERİNDE PROGNOZU
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Ali ABASIYANIK

ANKARA

2024



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

PRİMER MÜSİNÖZ OVER KANSERİNDE PROGNOZU
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Ali ABASIYANIK

Prof. Dr. Ali AYHAN
(Danışman)

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Üzerimde çok fazla emeği olan, eğitim sürecimizin bir ömür süreceğini öğreten, bilimin ışığında en iyisini hedefleyerek yorulmadan çalışmanın önemini gösteren, tecrübesi ve bilgisini sabırla ve cömertçe paylaşan, hastalar için her durumda en iyisini yapmamız gerektiğini ve hekimliğin ne kadar kutsal bir meslek olduğunu bize tekrar tekrar hatırlatan, ömür boyu öğrencisi olmaktan şeref duyacağım, mesleğimi icra edeceğim her an şükran ve minnetle anacağım *Prof. Dr. Ali Ayhan'a*;

Uzmanlık becerilerimi geliştirmemde büyük emeği olan, her daim anne şefkatiyle yaklaşan, sevgi ve saygının hekimlikteki yerini öğreten, cerrahi disiplini, çalışkanlığı ve bilgisi ile bizlere yol gösteren değerli hocam *Prof. Dr. Esra Kuşçuya*;

Her zaman güncel kalmam gerektiğini öğreten, eğitim ve meslek hayatıma büyük katkılarından ötürü sayın hocam *Prof. Dr. Göğşen Önalın'a*;

Varlıkları her zaman çok değerli olan, zor zamanlarda yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşıp yol gösteren, yetişmemde büyük emekleri olan, her anlamda örnek aldığım saygıdeğer abilerim *Doç. Dr. Emre Günakan, Doç. Dr. Hüseyin Akıllı ve Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma'ya*;

Uzmanlık eğitimimin her alanında katkıları olan, tecrübelerinden ve güzel sohbetlerinden hayatıma birçok şey kattığım *Prof. Dr. Hulusi Zeyneloğlu, Prof. Dr. Sertaç Esin, Doç. Dr. Latife Atasoy Karakaş, Doç. Dr. Nihal Şahin Uysal ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tunç'a*;

Tez sürecinde benden yardımlarını esirgemeyen sayın hocam *Doç. Dr. Nihan Haberal'a*;

Birlikte çalıştığımız sürede her zaman bana destek olan ve sayelerinde çok şey öğrendiğim, sevgi ve dostluklarını hiç esirgemeyen değerli abim ve ablam *Doç. Dr. Mehmet Ufuk Ceran ve Dr. Öğr. Üyesi Aylin Önder Dirican'a*;

Tüm samimiyeti ile her an bana yol gösteren, fedakâr, çalışkan ve enerji dolu ablam *Uzm.Dr. Tuğba Tekelioğlu'na*;

Bu süreçte beraber çalıştığım, bana kocaman bir aile gibi hissettiren *tüm asistan arkadaşlarım ve bölümde çalışan tüm mesai arkadaşlarıma*;

Koşulsuz sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan canım ailem; *Annem, Babam ve sevgili Kardeşlerime* en içten teşekkürlerimle...

Dr. Mehmet Ali Abasıyanık

ÖZET

Amaç: Çalışmada primer müsinöz over kanserlerinde histolojik subtipler göz önüne alınarak toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler ve perioperatif morbiditeler incelendi.

Gereç ve yöntem: Başkent Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Departmanında, 2007-2023 yılları arasında primer müsinöz over karsinomu tanısı alan 61 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Jinekolojik patolojist tarafından tüm spesimenler yeniden gözden geçirilerek 2020 WHO klasifikasyonuna göre tanılar valide ve konfirme edilerek histolojik subtiplerine göre ayrıldı. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile tümörün histopatolojik özellikleri incelendi. 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım ile bunlara etki eden prognostik faktörler istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler, istatistiksel yazılım paketi SPSS version 25.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

Sonuç: Hastaların median tanı yaşı 45(13-84)'tir. Hastaların median toplam takip süresi 55(2-190) aydır. Çalışmada tüm hastaların 5 yıllık toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım sırasıyla %73 ve %70 olarak bulundu. Toplam sağkalımın multivaryant analizinde erken/ileri evrenin (HR, 3.925; 95% CI, [1.199-12.845]; p=0.024) ve histolojik subtipin (HR, 11.499; 95% CI, [2.367-55.851]; p=0.002) toplam sağkalıma etki ettiği görüldü. Hastalıksız sağkalımın multivaryant analizinde ise erken/ileri evrenin (HR, 6.467; 95% CI, [2.093-19.982]; p=0.001) ve histolojik subtipin (HR, 8.260; 95% CI, [1.684-40.512]; p=0.009) hastalıksız sağkalımı olumsuz etkileyen değişkenler olduğu görüldü. Morbiditenin ve perioperatif komplikasyonun toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etki etmediği saptandı.

Çıkarım: Primer müsinöz over kanserlerinde histolojik subtipin prognoza bağımsız olarak etki ettiği görülmüştür. Ekspansil grubun 5 yıllık OS ve PFS değerleri sırasıyla %94 ve %91'dir. İnfiltratif grubun 5 yıllık OS ve PFS değerleri %37 ve %38'dir(p:0.000).

Anahtar kelimeler: Müsinöz over karsinomu, ekspansil, infiltratif, sağkalım

ABSTRACT

Aim: This study aimed to examine the factors affecting overall survival and disease-free survival and perioperative morbidities taking into account histological subtypes in patients diagnosed with primary mucinous ovarian cancer in our institution.

Materials and Methods: 61 patients diagnosed with primary mucinous ovarian cancer between 2007 and 2023 at Başkent University Ankara Hospital, Department of Gynecological Oncology were evaluated retrospectively. All specimens were reviewed by the gynecological pathologist. The diagnoses were validated according to the 2020 WHO classification and they were divided according to histological subtypes. Clinical and pathological features of the patients and histopathological features of the tumor were examined. 5-year disease-free and overall survivals and prognostic factors affecting them were evaluated statistically. Statistical analyzes were performed using the statistical software package SPSS version 25.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL).

Result: The median age at diagnosis of the patients is 45 (13-84). The median total follow-up period of the patients is 55 (2-190) months. The 5-year overall survival and disease-free survival of all patients were found to be 73% and 70%, respectively. In multivariate analysis of overall survival, it was seen that early/advanced stage (HR, 3.925; 95% CI, [1.199-12.845]; $p=0.024$) and histological subtype (HR, 11.499; 95% CI, [2.367-55.851]; $p=0.002$) affected overall survival. In the multivariate analysis of disease-free survival, early/advanced stage (HR, 6.467; 95% CI, [2.093-19.982]; $p=0.001$) and histological subtype (HR, 8.260; 95% CI, [1.684-40.512]; $p=0.009$) were associated with disease-free survival. It was determined that morbidity and perioperative complications did not affect overall survival and disease-free survival.

Conclusion: It has been observed that the histological subtype affects the prognosis independently in primary mucinous ovarian cancer. The 5-year OS and PFS values of the expansile group are 94% and 91%, respectively. The 5-year OS and PFS values of the infiltrative group are 37% and 38% ($p:0.000$).

Key words: mucinous ovarian cancer, expansile, infiltrative, survival outcome

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	3
2.1. İstatistiksel Analiz	7
3. SONUÇLAR.....	8
4. TARTIŞMA.....	11
5. KAYNAKLAR.....	15

KISALTMALAR

PFS	Progression-Free Survival
OS	Overall Survival
WHO	World Health Organization
FIGO	International Federation of Gynecologic Oncology
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
EOC	Epithelial Ovarian Cancer
HGSC	Yüksek Dereceli Seröz Karsinom
LGSC	Düşük Dereceli Seröz Karsinom
MOC	Müsinöz Over Kanseri
STIL	Serous Tubal İntraepithelial Lesions
STIC	Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas
B/L	Borderline
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA	Cancer Antigen
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
NACT	Neoadjuvant Chemotherapy
ER	Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
LVSI	Lymphovascular Space Involvement
LN	Lenf Nodu
GİS	Gastrointestinal Sistem
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi
HIPEC	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: Epitelyal Over Kanserleri Sınıflaması ve Bilgiler.....	1
Tablo 2: Ekspansil ve İnfiltratif Grupların Klinikopatolojik Özellikleri.....	4
Tablo 3: OS ve PFS Univaryant-Multivaryant Analizleri	9



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Tüm hastaların, ekspansil ve infiltratif grupların OS Plotu	10
Şekil 2: Tüm hastaların, ekspansil ve infiltratif grupların PFS Plotu.....	10



1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Over kanseri jinekolojik maligniteler içerisinde 2. sıklıkta görülür ve kansere bağlı ölümlere en sık sebep olan tipidir. (1) Over neoplazmları; orjinlerine göre epitelyal, germ hücreli, seks kord stromal ve metastatik tümörler olmak üzere 4'e ayrılmaktadır. Bunlardan en sık görüleni tüm over kanserlerinin de %90'ını oluşturan epitelyal over kanseridir (EOC). (2,3,4) Epitelyal tümörler ise orjinleri, prekürsör lezyonları, genetik altyapıları, hedef tedavileri ve standart tedaviye olan yanıtları doğrultusunda 5 ayrı patolojik antite olarak değerlendirilmiştir. (5) Bunların en sık görüleni yüksek dereceli seröz karsinomdur(HGSC).(6) (Tablo 1)

Tablo 1: Epitelyal Over Kanseri Sınıflaması ve Bilgiler*

	HGSC	LGSC	Endometrioid (p53-Wild/ p53- Mutant)	Şeffaf Hücreli	Müsinöz (Ekspansil/ İnfiltratif)
ORİJİN	Fallopian tüpü	Endosalpingiosis, Fallopian tüpü	Endometriosis	Endometriosis	Teratom vb.
PREKÜRSÖR	STIL, STIC	Seröz B/L	Endometriosis Borderline Endometrioid	Endometriosis Borderline Şeffaf Hücreli	Muc BL
SENDROM	BRCA 1/2 Hereditör Meme/Over Kanseri	-	Lynch Sendromu	Lynch Sendromu	
GENLER	P53 BRCA1/2 HRD CIN - CNA	KRAS NRAS BRAF HER2	CTNNB1(b) ARID1A PIK3CA PTEN MSI POLE p53	ARID1A PIK3CA PTEN MSI	CDKN2A C-N-loss KRAS HER2 Amplification p53
TEDAVİ	PARPi, İmmün Checkpoint İnhibitörleri	MEK inhibitörleri	İmmün Checkpoint İnhibitörleri, MTOR inhibitörleri	İmmün Checkpoint İnhibitörleri, Tirozin Kinaz İnhibitörleri	Transtuzumab

*Dr. Ali AYHAN'ın arşivinden alınmıştır.

Müsinöz over kanserleri (MOC) epitelyal over kanserlerinin %3'ünü, 40 yaş altındaki EOC'lerin ise %36'sını oluşturmaktadır. (7) MOC çoğunlukla erken evrede tanı alır ve erken evrede tanı alanlar iyi prognoza, ileri evrede tanı alanlar ise kötü prognoza sahiptir. (8-13)

Klinik olarak genellikle büyük boyutlu, unilateral, solid ve kistik komponentleri olan, düzgün dış yüzeyli ve mukoid içerikli kitlelerdir. Tümör overle sınırlıyken bile kitleye bağlı semptomlar görülür ve bunun sayesinde çoğunlukla erken evrede tanı alırlar. (14,15,16,44)

Müsinöz over kanserlerinin yaklaşık %80'i metastatiktir ve primer/metastatik ayrımı müsinöz over kanserlerindeki önemli bir sorundur. Ayırıcı tanıda CK7, CK20, CDx2 ve PAX8 gibi immünohistokimyasal markerlerden yararlanılmaktadır. Tümörün >10cm'in üzerinde oluşu ve tek taraflı saptanması orijinin daha çok over olduğunu düşündürmektedir. (17,24)

MOC'ler ekspansil ve infiltratif olmak üzere iki histolojik tipe ayrılmıştır. Bunlar farklı histolojik görünüm ve klinik davranışlara sahiptir. (18,19) Daha iyi prognozlu olan ekspansil tip düşük metastaz potansiyeline sahip ve sıklıkla erken evrede tanı almaktadır. İnfiltratif grup kötü prognoza sahip agresif tip olup, daha nadir erken evrede tanı almakta ve erken evrede tanı alanların rekürrens oranı daha fazladır. (5,20,21)

MOC'lerde CDKN2A (%76), KRAS (%64), p53 (%64), ERBB2 (HER2) (%26), RNF43, BRAF, PIK3CA ve ARID1A mutasyonları tespit edilmiştir. (2,22)

Hastaların tanı ve takibinde diğer epitelyal over kanserleri tiplerinde de olduğu gibi toraks, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT), seromarker (CA-125, CA 19-9 ve CEA) değerleri kullanılmaktadır. (23,24) MOC'lerde CEA yüksekliği diğer EOC'lere nazaran daha sık gözlenmektedir. (25,26)

Epitelyal over kanserlerinin %12.7'si 40 yaş altı kadınlarda görülmektedir. Bunlardan en sık görülen EOC tipi müsinöz karsinomdur(%36.7). (7) MOC'lerin %26'sı 44 yaş altında tanı almaktadır. (27) 40 yaş altında en sık görülen EOC tipi olması ve sıklıkla erken evrede tanı konulabilmesi sebebiyle seçilmiş vakalarda fertilite koruyucu cerrahi de yapılmaktadır. (5,28)

Çalışmada primer müsinöz over kanserlerinde histolojik subtipler göz önüne alınarak toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler ve perioperatif morbiditeler incelendi.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif ve tek merkezli olarak planlanıp uygulandı. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda Ağustos 2007- Eylül 2023 tarihleri arasındaki müsinöz over kanseri tanısı alan hastalar incelemeye alındı. Çalışmaya benign ve borderline müsinöz tümörler, mikroinvazyon içeren borderline tümörler ve mikst patolojiler dahil edilmedi. Toplamda 174 hastada müsinöz over kanseri saptandı. Bunlardan metastatik müsinöz over kanseri olan 91 hasta, orjini belli olmayan 7 hasta, verilerine ulaşılamayan 12 hasta, tedaviye başlamadan önce ölen 2 hasta ve NACT almış olan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. (2) Çalışma primer müsinöz over kanseri tanılı 61 hasta baz alınarak yapıldı. Jinekolojik patolojist tarafından tüm spesimenler yeniden gözden geçirilerek 2020 WHO klasifikasyonuna göre tanıları valide ve konfirme edildi. Hastalar ekspansil/infiltratif olarak 2 gruba ayrıldı.

Ekspansil ve infiltratif ayrımı invazyon paternlerine göre yapıldı. Ekspansil tümörler, çok az stromaya sahip ve stromal invazyon olmadan birleşik glandüler büyüme gösteren; infiltratif tümörler ise stromal yıkımın eşlik ettiği gelişigüzel glandüler yapılanmanın gözlendiği histolojik alt gruplardır. (6,18,19) Tümör dışı alanlarda en az bir lenfatik damar içerisinde tümör hücresi görülmesi lenfovasküler invazyon olarak kabul edilmiştir. Endotelin kesin olarak seçilemediği durumlarda immünohistokimyasal belirteç olan D2-40 antikorundan yararlanılmıştır.

Over yerleşimli müsinöz karsinom varlığında öncelikle metastatik tümör olasılığı akla getirilmelidir. Metastatik müsinöz kanserlerden en sık olanları sırasıyla kolorektal, gastrik, appendiks ve pankreatik tümörlerdir. Bu tür olgularda morfolojik bulgular (Bi/unilateral tümör varlığı, kapsül tutulumu, nodüler yayılım paterni, desmoplazi, yaygın nekroz, luminal nekroz, lenfovasküler invazyon varlığı, hiler tutulum gibi) ve klinik bilgi esas olup ayırıcı tanı için immünohistokimyasal boyamadan da destek alınabilir. CK7 ve CK20 immünofenotipi primer over müsinöz karsinomların metastatik kolorektal adenokarsinomlardan ayırımında yardımcı olabilir. Diffüz CK7 pozitifliği over primerini desteklerken, diffüz CK20 pozitifliği ise metastatik kolorektal adenokarsinom lehinedir. Kolorektal karsinomlarda CK20 pozitifliği yanı sıra, CDX2 ve SATB2 ile kuvvetli ve diffüz boyanma beklenir. Ancak bu antikorların tek başına pozitifliği ayırıcı tanıda yeterli olmadığından CDX2, CK7, CK20 ve PAX8'i de içeren panel kullanılmalıdır. Ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek diğer belirleyiciler β -katenin, villin ve MUC5AC'dir. ER ve PR primer ve metastatik müsinöz karsinomların her ikisinde de

negatif olabileceğinden, ayırıcı tanıda yardımcı değildir. Primer müsinöz over tümörlerinde izlenen CK7 ve CK20 boyanma paterni üst gastrointestinal sistem ve pankreatobilier sistem tümörleriyle de benzerlik gösterir. Bu durumda pankreatik adenokarsinomların yarısında negatif, overin primer müsinöz neoplazilerinde ise pozitif olan DPC4 kullanılabilir. Over ve appendiksin her ikisinde de pseudomiksoma peritonei ile ilişkili müsinöz tümör varlığında çoğu olguda over ve appendikste lezyonlar ile peritondaki müsinöz epitelde CK20 pozitif ve CK7 negatif immünohistokimya saptanır ve bu immünohistokimya appendiks kökenini destekler. (17,29-34)

Tablo 2: Ekspansil ve İnfiltratif Grupların Klinikopatolojik Özellikleri

	EKSPANSİL	İNFİLTRATİF	p
Hasta Sayısı	36(59.0)	25(41.0)	
Median Tanı Yaşı	44(24-78)	49(13-84)	0,47
Menopoz Durumu			0,28
Pre-Menopoz	25(69.4)	14(56.0)	
Post-Menopoz	11(30.6)	11(44.0)	
Morbidite			0,44
Yok	15(41.6)	8(32.0)	
Var	21(58.4)	17(68.0)	
Median CA-125 (IU/ml)	44,0(9,6-1443,0)	75,0(10,7-500,0)	0,76
Median CA 19-9 (IU/ml)	44,8(0,7-27665,0)	113,9(0,6-7219,5)	0,49
Median CEA (µg/L)	1,0(0,4-45,4)	2,1(0,1-148)	0,35
Median Tümör Boyutu(cm)	17,0(4,5-26,0)	15,5(5,0-33,0)	0,79
Lateralite			0,083
Unilateral	34(94.4)	20(80.0)	
Bilateral	2(5.6)	5(20.0)	
Lenfovasküler İnvazyon(LVSI)			0,046
Negatif	29(80.6)	16(64.0)	
Pozitif	3(8.3)	7(28.0)	
Bilinmiyor	4(11.1)	2(8.0)	
Median Çıkarılan LN Sayısı	40,5(13-75)	35(12-73)	0,106
Cerrahi Tipi			0,158
Primer Debulking Cerrahisi	26(72.2)	19(76.0)	
Evreleme Cerrahisi	10(27.8)	6(24.0)	

Rezidüel Tümör Miktarı			0,062
Komplet	35(97.2)	21(84.0)	
Optimal	1(2.8)	4(16.0)	
Sub-Optimal	0	0	
LN tutulumu			0,006
Negatif	36(100.0)	21(84.0)	
Pozitif	0	4(16.0)	
Adjuvan Tedavi			0,001
Hayır	24(66.6)	6(24.0)	
Evet	12(33.4)	19(76.0)	
Rekürrens			0,000
Hayır	33(91.6)	10(40.0)	
Evet	3(8.4)	15(60.0)	
Erken/İleri Evre			0,001
Erken (I-II)	34(94.4)	15(60.0)	
İleri (III-IV)	2(5.6)	10(40.0)	

Çalışmada hastaların median tanı yaşı 45(13-84) bulunmuştur. 44 yaş altında tanı alan 25 hasta (%41.0) mevcuttur. (27) Klinik ve patolojik olarak şüpheli görülen hastalarda müsinöz tümörün orjini olması muhtemel sistemler araştırıldı. Bu amaçla 26 hastaya GİS taraması, 22 hastaya meme taraması yapıldı.

45 hastaya primer debulking cerrahisi olarak total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi + infrakolik omentektomi + bilateral pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Bunlardan 1 hastaya ek olarak sigmoid rezeksiyon+primer anastomoz, 1 hastaya kolesistektomi yapıldı. Tanı anında pre-menopozal durumda olan 39 hasta mevcuttu. 16 hastada sadece evreleme cerrahisi yapılarak unilateral salpingo-ooferektomi + infrakolik omentektomi + bilateral pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Tüm hastalara lenfadenektomi uygulandı. 5 hastaya (%8.2) sadece pelvik, 56 hastaya (%91.8) pelvik ve para-aortik lenfadenektomi yapıldı. Median çıkarılan LN sayısı 39(12-75) olarak bulundu. 6 hastanın (%9.8) geçirilmiş appendektomi hikayesi mevcuttu. 47 hastaya (%77.1) appendektomi uygulandı. Operasyonlarda 12 hastada (%19.7) asit saptandı. Asit median değeri 1000 (300-5000) cc bulundu. Rezidüel tümör miktarı 56 hastada komplet, 5 hastada optimal olarak bulundu.

Median yatış süresi 7(4-30) gün bulundu. Perioperatif komplikasyon olarak 1 hastada (%1.6) mesane yaralanması ve ileus, 3 hastada (%4.9) ileus, 2 hastada (%3.2) intra-abdominal koleksiyon, 5 hastada (%8.1) yara yeri enfeksiyonu, 3 hastada (%4.9) eritrosit süspansiyonu replasman ihtiyacı, 2 hastada (%3.2) üriner sistem enfeksiyonu geliştiği gözlemlendi. 10 hastada (%16.4) Grade 2, 6 hastada (%9.8) Grade 3 komplikasyon olduğu gözlemlendi.

48 hastanın spesimeni ameliyat esnasında frozen'a gönderildi. Gönderilenlerden 12 hastada (%25.0) frozen'da negatif sonuç denilmesine rağmen final patoloji sonucu pozitif olduğu saptandı. Median tümör boyutu patoloji raporlarından elde edilmiş olup, değeri 16.75(4.5-33) cm'dir. 7 hastada (%11.5) bilateral over tutulumu olduğu saptandı. 10 hastada (%16.4) lenfovasküler invazyon (LVSI) mevcuttu. Hastaların 3'ünde (%5.0) tubal tutulum, 9'unda (%14.8) uterin tutulum, 11'inde (%18.0) omentum ve periton tutulumu, 6'sında (%9.8) pozitif sitoloji, 1'inde (%1.6) kolon serozası tutulumu, 1'inde (%1.6) safra kesesi serozası tutulumu saptandı. Lenfadenektomi uygulanan 61 hastanın 4'ünde (%6.6) tümöral tutulum gözlemlendi. Tutulum gözlenen hastalara pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır.

Toplamda 47 hastanın evre I (32 hasta IA, 7 hasta IC1, 8 hasta IC2), 2 hastanın evre IIA, 12 hastanın evre III (1 hasta IIIA1(ii), 1 hasta IIIB, 10 hasta IIIC) olduğu gözlemlendi. Erken evrede tanı alan 49 hasta hastaların %80.3'ünü, ileri evrede tanı alan 12 hasta %19.7'sini oluşturmaktadır. (8)

31 hastaya (%50.8) adjuvan tedavi verildi; bunlardan 28'ine paklitaksel+karboplatin, 3'üne FOLFOX rejimi uygulandı. 18 (%29.5) hastada rekürrens saptandı. 12 hastaya (%19.6) sekonder sitoredüksiyon yapıldı ve bunlardan 5'ine beraberinde HIPEC de uygulandı. 15 hastaya (%24.6) second-line kemoterapi, 10 hastaya (%16.4) third-line kemoterapi uygulandı. Ölen hasta sayısının 18 (%29.5) olduğu saptandı.

Hastaların 36'sı ekspansil, 25'i infiltratif tiptedir. 34 ekspansil hasta ve 15 infiltratif hastanın erken evrede olduğu; 2 ekspansil, 10 infiltratif hastanın ileri evrede olduğu gözlemlendi. 3 ekspansil, 15 infiltratif hastada rekürrens olduğu bulundu. Rekürrens dağılımının erken evre hastalarda 2/34 ekspansil tipte, 5/15 infiltratif tipte; ileri evre hastalarda 1/2 ekspansil tipte, 10/10 infiltratif tipte olduğu görüldü. LN tutulumu saptanan 4 hastadan 4'ünün infiltratif tipte olduğu gözlemlendi.

Hastalar 3 ayda bir kontrol edildi, laboratuvar ve klinik olarak herhangi bir anormal bulgu saptanmayan hastalar yılda bir BT ile takip edildi. BT'nin negatif olduğu ancak tümör markerlerinin yükseldiği durumlarda PET-BT uygulandı. Nüks tanısı klinik olarak (radyolojik bulgular ve/veya CA-125 artışı nedeniyle) veya şüpheli lezyonun histopatolojik değerlendirmesi (eksizyonel biyopsi) ile konuldu.

Ameliyat sonrasında rezidü tümör hiç kalmadıysa(R0) komplet, <1cm'in altında rezidüel tümör kaldıysa optimal, >1cm'in üzerinde rezidüel tümör kaldıysa sub-optimal olarak tanımlandı. Erken evre FIGO evre I ve II, ileri evre ise evre III ve IV olarak tanımlanmıştır.

Hastanın demografik ve klinik verileri hastane elektronik veri tabanından, hasta dosyalarından ve jinekolojik onkoloji konseylerinden elde edilmiştir. Hastaların son durumları ulusal sosyal güvenlik veri tabanından elde edilmiştir. Toplam sağkalım (Overall survival, OS) hesaplanırken cerrahi tarihinden ölüm tarihine ya da son takip zamanına kadarki süre baz alındı. Hastalıksız sağkalım (Progression-free survival, PFS) hesaplanırken cerrahi tarihinden ilk rekürrens tarihine ya da son takip zamanına kadarki kadarki süre baz alındı.

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (KA23/436).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler, istatistiksel yazılım paketi SPSS version 25.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Öncelikle tüm hastalar arasında istatistiksel analizler uygulandı, ardından histolojik subtiplere ayrılarak hastalar karşılaştırıldı. Veriler, sürekli değişkenler için median ve aralık olarak, ikili değişkenler için sayılar ve yüzde olarak rapor edildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında uygun yerlerde Anova ve T-Test kullanıldı. Sağkalımı analiz etmek için Kaplan Meier ve Log- Rank testleri kullanıldı. Sağkalıma etki eden faktörler Cox- Regresyon multivaryant analizinde değerlendirildi. (p<0.05) Riziko Oranı (HR) %95 güven aralığında (%95 CI) belirtildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

3. SONUÇLAR

Hastaların median toplam takip süresi 55(2-190) aydır. Çalışmada tüm hastaların 5 yıllık toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım sırasıyla %73 ve %70 olarak bulundu.

Toplam sağkalımın (OS) univaryant analizinde yaşı >45 oluşu, rezidüel tümör miktarı, LVSI, lenf nodu tutulumu, erken/ileri evre, histolojik subtip istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Multivaryant analizde ise erken/ileri evrenin (HR, 3.925; 95% CI, [1.199-12.845]; $p=0.024$) ve histolojik subtipin (HR, 11.499; 95% CI, [2.367-55.851]; $p=0.002$) toplam sağkalıma etki ettiği görüldü.

Hastalıksız sağkalımın (PFS) univaryant analizinde tümörün uni/bilateral oluşu, rezidüel tümör miktarı, LVSI, lenf nodu tutulumu, erken/ileri evre, histolojik subtip istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Multivaryant analizde erken/ileri evrenin (HR, 6.467; 95% CI, [2.093-19.982]; $p=0.001$) ve histolojik subtipin (HR, 8.260; 95% CI, [1.684-40.512]; $p=0.009$) hastalıksız sağkalıma etki ettiği görüldü.

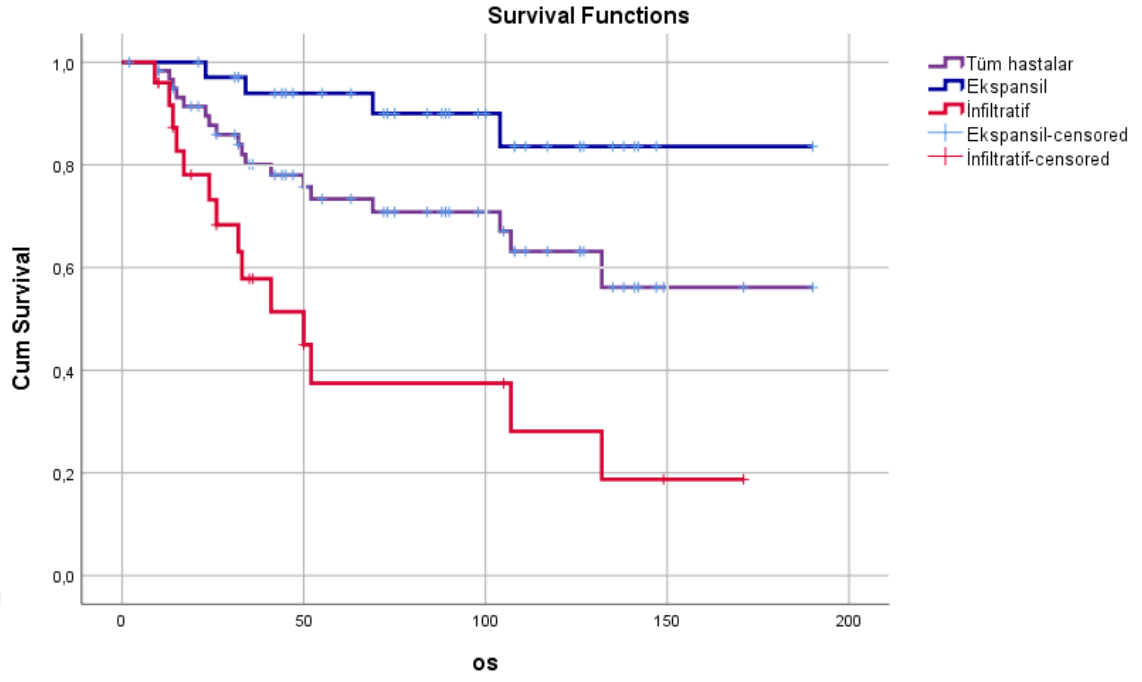
Lateralitenin PFS'e etkisinin univaryant analizde anlamlı olduğu görülmüş ancak multivaryant analizde PFS'e etkisi gösterilememiştir. Perioperatif komplikasyonların, fertilitte koruyucu cerrahi yapılmış olmasının OS'a ve PFS'a istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. (47)

Erken ve ileri evre hastaların 5 yıllık OS ve PFS sırasıyla %87-%86 ve %14-%8'dir ($p:0.000$). İleri evre hastaların median PFS süresi 10.0 ay, median OS süresi 32.0 ay bulunmuştur ($p:0.000$). Erken evre, ekspanzil tip gibi iyi prognozlu hasta gruplarında yeterli sayıda olay gerçekleşmediği için median PFS ve OS sürelerine ulaşamamıştır.

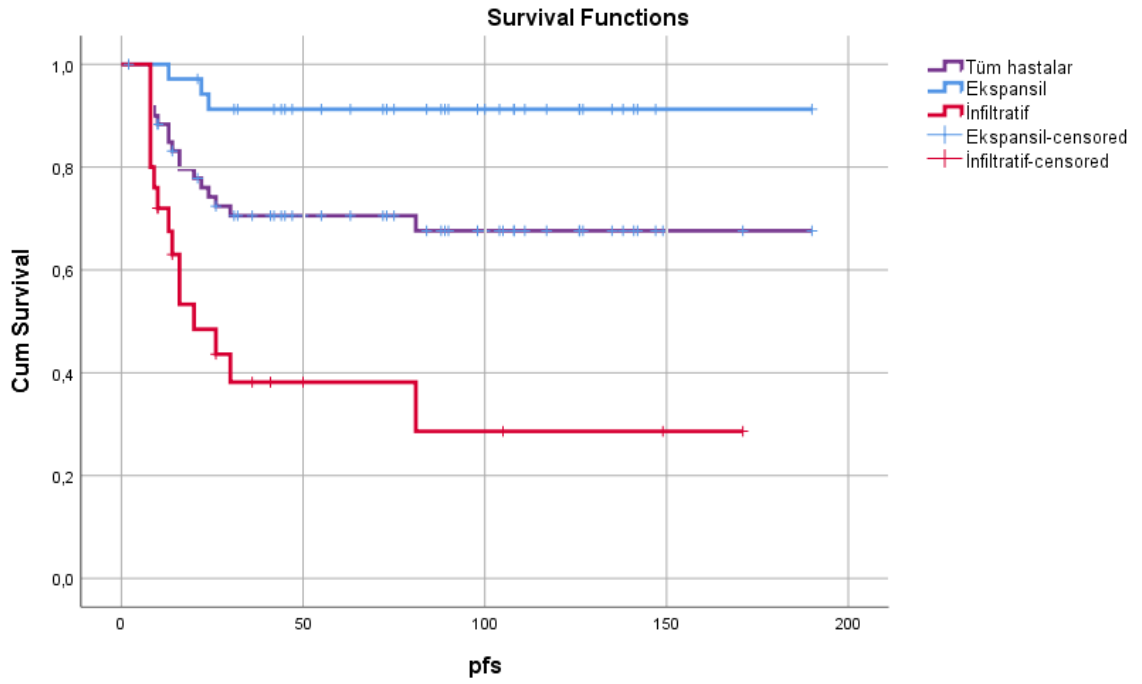
Ekspanzil grubun 5 yıllık OS ve PFS değerleri sırasıyla %94 ve %91'dir. İnfiltratif grubun 5 yıllık OS ve PFS değerleri %37 ve %38'dir ($p:0.000$). İnfiltratif tipteki hastaların daha sık bilateral patern gösterdiği ve daha uzun hastane yatış süresinin olduğu saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İnfiltratif grubun daha sık LVSI ve LN tutulumu gösterdiği, daha sık adjuvan tedavi aldığı, daha sık rekürrens olduğu ve ileri evrede daha sık saptandığı görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 3: OS ve PFS Univaryant-Multivaryant Analizleri

Özellikler	OS				PFS			
	Univ.	Multivaryant			Univ.	Multivaryant		
	p	HR	CI	p	p	HR	CI	P
Yaş (>45)	0,036	2.674	0.594- 12.041	0,2	0,202			
Menopozal Durum	0,089				0,376			
Morbidite	0,681				0,748			
CA-125 ($\leq 52,5$ IU/ml)	0,26				0,164			
Lateralite	0,072				0,005	2.507	0.468- 13.429	0,283
Tümör Boyutu ($\leq 16,5$ cm)	0,268				0,711			
Asit	0,18				0,175			
Cerrahi Tipi	0,47				0,28			
Perioperatif Komplikasyon	0,54				0,58			
Rezidüel Tümör Miktarı	0,000	0.921	0.144- 5.907	0,931	0,000	0,578	0.108- 3.080	0,521
LVSİ	0,027	0.597	0.092- 3.860	0,588	0,008	0.707	0.151- 3.320	0,661
Lenf Nodu Tutulumu	0,003	0.907	0.161- 5.099	0,912	0,000	2.624	0.573- 12.022	0,214
Erken-İleri Evre	0,000	3.925	1.199- 12.845	0,024	0,000	6.467	2.093- 19.982	0,001
Histolojik Alt Tip	0,000	11.499	2.367- 55.851	0,002	0,000	8.260	1.684- 40.512	0,009



Şekil 1: Tüm hastaların, ekspansil ve infiltratif grupların OS Plotu



Şekil 2: Tüm hastaların, ekspansil ve infiltratif grupların PFS Plotu

4. TARTIŞMA

Çalışmada tüm hastaların 5 yıllık toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalımı sırasıyla %73 ve %70 olarak bulundu. Erken ve ileri evre hastaların 5 yıllık OS ve PFS sırasıyla %87-%86 ve %14-%8'dir (p:0.000). İleri evre hastaların median PFS süresi 10.0 ay, median OS süresi 32.0 ay bulunmuştur (p:0.000). Ekspansil grubun 5 yıllık OS ve PFS değerleri sırasıyla %94 ve %91; infiltratif grubun ise %37 ve %38'dir (p:0.000). Multivaryant analizlerde erken/ileri evrenin ve histolojik subtipin toplam ve hastalıksız sağkalıma etki ettiği görüldü.

Simons ve arkadaşları MOC tanılı tüm hastaların 5 yıllık OS oranını %58, erken evre ve ileri evre hastaların 5 yıllık OS oranlarını sırasıyla %79 ve %11 olarak bulmuştur. (37) Massad ve arkadaşları erken ve ileri evrenin 5 yıllık OS'ları arasında anlamlı fark bulmuştur (%83 vs. %29, p<0.001). (52) Nasioudis ve arkadaşları evre I hastaların 5 yıllık OS oranını %89, evre IA/IB hastaların ise %90 bulmuştur. (9) Peres ve arkadaşları evre IA/IB hastaların ve ileri evre hastaların 5 yıllık OS oranlarını sırasıyla %82 ve %14 olarak bulmuştur. (27,41) Literatürdeki çalışmalarda ileri evre hastaların median PFS süresinin 5.7-11.8 ay arasında değiştiği, median OS süresinin 12.0-33.2 ay arasında olduğu görülmüştür. (10,11,12,38,39,40,42)

31 vakalılık retrospektif bir çalışmada müsinöz over kanserinde evrenin ve histolojik subtipin prognoza istatistiksel olarak anlamlı etkisini görmemiştir. (45) Lee, Rodríguez ve Muyldermans çalışmalarında infiltratif tipin daha sık ileri evrede tanı aldığı ve rekürrensin bu grupta daha sık olduğunu görmüştür. (18,21,35) Muyldermans ve arkadaşları evre I ekspansil ve infiltratif hastaların PFS'ini karşılaştırdığında istatistiksel olarak neredeyse anlamlı sonuçlar elde etmiştir (p:0.0511). (21) Hada ve arkadaşları MOC ile HGSC'yi incelemiştir. MOC ve HGSC'yi karşılaştırdığında; tüm hastalar incelendiğinde ve evre I ile evre II-IV olarak ayrılıp ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulmamıştır. İnfiltratif MOC ve HGSC'yi karşılaştırdığında; evre II-IV hastaların karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı olarak infiltratif tipin daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ekspansil MOC ve HGSC'yi karşılaştırdığında; tüm evre hastaların karşılaştırması ve evre I hastaların karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı olarak ekspansil tipin daha iyi PFS ve OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (48) Gouy ve arkadaşları sadece evre I hastaları incelemiş, her iki subtipde de rekürrens olduğunu ve rekürrensler sonrası takipte infiltratif tipin rekürrens paterninin daha mortal olduğu görülmüştür. Ekspansil grubun infiltratif gruptan 5 yıllık OS ve PFS oranlarının üstünlüğünü (%96 vs. %87 ve %88 vs. %83) göstermiş fakat istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamışlardır ($p>0.05$). Bu çalışmadaki istatistiksel anlamda fark yoksunluğunun vaka serisindeki sayının limitli oluşundan ve sadece evre I hastalara odaklanılmış olunmasından kaynaklanmakta olduğu savunulmuştur. (5,36) Huin ve arkadaşları infiltratif grubun daha sık bilateral tutulum gösterdiğini ve daha sık ileri evrede tanı aldıklarını göstermiştir. Ekspansil grubun infiltratif gruptan 5 yıllık PFS oranlarının istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğünü saptamıştır (%90 vs. %60, $p=0.02$). (49) Nistor ve arkadaşları infiltratif tipin daha sık ileri evrede tanı aldığını, daha sık rekürrens olduğunu ve daha sık bilateral pattern gösterdiğini saptamıştır. Univaryant analizde lateralitenin PFS ile anlamlı ilişkisini göstermiştir ($p=0.009$). Ekspansil grubun infiltratif gruptan 3 yıllık PFS değerlerinin istatistiksel anlamlı üstünlüğünü saptamış (%94 vs. %65, $p=0.02$) fakat OS değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır (%88 vs. %90, $p=0.875$). (43) Lim ve arkadaşları kendi serisinde evre I hastaların toplam hastaların %78'ini oluşturduğunu görmüştür. Tüm hastaların OS ve PFS değerlerini %83 ve %78 bulmuştur. Ekspansil ve infiltratif hastaların ise 5 yıllık OS değerlerini %89 vs. %41 ve PFS değerlerini %86 vs. %45 olarak saptamıştır ($p<0.001$). Histolojik subtip bu çalışmada OS ve PFS açısından univaryant analizde istatistiksel anlamlı bulunmuş olsa da multivaryant analizde anlamlı bulunmamıştır. Multivaryant analiz ileri evrenin ve rezidüel tümör miktarının kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Evre I hastaların subgrup analizinde ise ekspansil ile infiltratif grupta OS ve PFS oranlarının her iki grupta da benzer olduğunu göstermiştir (%98 vs. %90 ve %94 vs. %90). (44)

Mevcut seride tüm hastalara, frozen analizi müsinöz karsinom varlığını tespit edememiş olan 12 hasta da dahil olmak üzere, tam peritoneal evreleme uygulanmıştır. Merkezimizde appendektomi önceden primer odak aranması açısından hastalara rutin yapılmakta iken çalışmalarda prognoza etkisi gösterilemediği için son yıllarda uygulanmamaya başlanmıştır. Çalışmada sitoloji pozitif olan 6 hastadan 5'inin ileri evre, 1 hastanın evre IIA olduğu gözlemlendi. 2 hastada appendiksin sadece serozasında tutulum saptandı ve bu hastalara yaygın peritoneal tutulumun da eşlik ettiği görüldü. Bu çalışmada pozitif sitolojinin ve appendiks tutulumunun evre atlattığı hasta bulunmamaktadır. Gouy ve arkadaşları ise izole pozitif peritoneal sitoloji sonucunda evre atlayan 3 hasta tespit etmiştir. Histolojik subtipte bakılmaksızın peritoneal evrelemenin yapılması gerektiğini savunmuştur. (20)

Mevcut seride tüm hastalara lenfadenektomi uygulanmıştır. LN tutulumu saptanan 4 hastadan 4'ünün de infiltratif tipte olduğu görülmüştür. Bu hastaların 3'üne yaygın periton tutulumu da eşlik etmekteydi, fakat 1 hastada pre-operatif görüntülemesinde LN büyümesi saptanmamış olmasına rağmen izole LN tutulumu saptanmıştır. Çalışmada erken evre gözüken hastalardan sadece 1 hasta lenfadenektomiden dolayı up-stage olmuştur. 2013'te yapılan 8 çalışmanın incelendiği ve 155 hastanın değerlendirildiği bir derlemede erken evre MOC'lerdeki lenf nodu metastazı oranı %2.6 bulunmuş fakat histolojik ayırım yapılmamıştır. (46) Pelvik ve para-aortik lenfadenektominin klinik olarak overe sınırlı gözüken MOC'de prognoza katkısının olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur, fakat bu çalışmalarda histolojik subtip ayırımı yapılmamıştır. (9,51-53) Kim ve arkadaşları histolojik subtip bakılmaksızın evre I hastalarda uygulanan lenfadenektominin prognoza etkisini tartışmış, prognoza etkisinin olmadığını gösterilerek bu evredeki hastalara lenfadenektominin atlanabileceği belirtilmiştir. (55) Muyltermans ve arkadaşları evre I olduğu düşünülen 20 hastaya lenfadenektomi yapmış, 10 ekspansil hastada lenf nodu metastazı saptamamış, 10 infiltratif hastadan 3'ünde lenf nodu metastazı saptamıştır. (21) Gouy ve arkadaşları pre-operatif görüntülemelerine dayanarak evre I olduğu düşünülen hastalardan 31'ine lenfadenektomi uygulamış, 4 hastada lenf nodu tutulumunun olduğu ve 4 hastanın da infiltratif tipte olduğunu görmüştür. (20) Gouy ve Muyltermans infiltratif tipte lenfadenektominin yapılması gerektiğini savunmuştur. Buna ek olarak Lavoue ve arkadaşları erken evre ekspansil tipte lenfadenektominin atlanabileceğini öne sürmüştür. (50) Huin ve arkadaşları ekspansil grupta hiç lenf nodu tutulumu saptamamış; infiltratif grupta daha sık LVSI mevcut olduğu ve lenf nodu tutulumunun infiltratif tipte ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. (49) Lim ve arkadaşlarının çalışmasında evre IA infiltratif tip olan bir hastada pre-operatif görüntülemesinde lenf nodu büyümesi saptanmamasına rağmen lenf nodu tutulumu saptanmıştır. (44)

Önceki çalışmaların ışığında ekspansil tipin sıklıkla evre I'de tanı aldığı ve lenf nodu tutulumuyla ilişkisi olan tipin infiltratif tip olduğu bilgisi göz önüne alınarak Lim'in de önerdiği gibi evre I infiltratif hastaların evreleme cerrahisi esnasında lenfadenektominin akla getirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Fakat cerrahi öncesi histolojik subtipin belirlenmesi neredeyse imkansız olmakla beraber cerrahi esnasında da frozen section ile belirlenmesi de şu an için mümkün değildir. Müsinöz over kanseri benignden borderline'a, borderline'dan invazif karsinoma doğru progresif ilerleyen bir karsinomdur. Büyük lezyonlarda bu progresif gelişim sıklıkla gözlemlendiği için invazif karsinom alanları atlanabilmekte ve bu durum patolojik

açısından kesin teşhisi zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda ekspansil ve infiltratif pattern beraber gözlenebilmekte ve bu hastaların infiltratif tip gibi davrandığı düşünülmektedir. Bu yüzden frozen kesiti ile müsinöz karsinom teşhisi ve bunu daha ileri götürerek ekspansil ile infiltratif ayrımının yapılmasını talep etmek güvenilir değildir. Bu spesifik nokta hakkında literatürde şu an için bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut seride de toplamda 48 hastada frozen çalışılmış, 12(%25) hastada frozen-final patoloji uyumsuzluğu gözlenmiş ve bu uyumsuzluğun her iki subtipde benzer dağılımda olduğu bulunmuştur. Bu yüzden cerrahi esnasında evre I MOC'nin histolojik subtipine uygun olan cerrahi evrelemeyi (tailored surgery) belirlemek ve uygulamak günümüzde belirsizliğini korumaktadır.

Her ne kadar seriye dahil edilen tüm hastaların klinik özellikleri, meme ve GİS tarama sonuçları, patolojik spesimenleri ve immünohistokimyasal boyamaları primer tanılarının doğruluğu açısından tekrar değerlendirilmiş olsa da hastaların bir kısmının metastatik müsinöz over kanseri olma ihtimali ekarte edilememektedir. Histolojik görünüm ve klinik davranış olarak özellikle infiltratif tipin metastatik müsinöz over kanserine benzediğini söyleyebiliriz. Yanlış teşhis durumunda uygun olmayan adjuvan tedavi verilmiş olacağından ulaşılan sonuçları olumsuz etkileyebilmektedir. (54)

Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olması sebebiyle vaka sayısının limitli oluşu, çalışmanın limitasyonunu oluşturmaktadır. Nadir görülen tümörlerle ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunun retrospektif olduğu unutulmamalıdır. HR'lardaki geniş aralıklar küçük örneklem gruplarına sekonder olduğu dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Deneyimli jinekolojik patolog ile beraber hastaların spesimenlerinin 2014 ve 2020'deki WHO klasifikasyon güncellemeleri de göz önüne alınarak klinik bulgularıyla beraber tekrar değerlendirilerek dışlanma kriterlerinin uygulanmış olması ve diğer çalışmalara nazaran tüm evrelerdeki MOC'lerin incelenmiş olması çalışmamızın kuvvetli taraflarıdır. Literatüre bakıldığı zaman konuyla ilgili çalışmaların sınırlı olmasından dolayı bu konunun berraklaşması adına geniş vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

- 1) Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.
- 2) Female genital tumours: WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. Edited by: Moch, Holger (2020). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- 3) Banks E. The epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Med*. 2001;39:3-11. doi: 10.1385/1-59259-071-3:3. PMID: 21340753.
- 4) Berek JS, Bast RC Jr. Epithelial Ovarian Cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12433/>
- 5) Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1256-1266. doi: 10.1056/NEJMra1813254. PMID: 30917260.
- 6) Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol*. 2018 Oct;80:11-27. doi: 10.1016/j.humpath.2018.06.018. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29944973.
- 7) Yoshikawa N, Kajiyama H, Mizuno M, Shibata K, Kawai M, Nagasaka T, Kikkawa F. Clinicopathologic features of epithelial ovarian carcinoma in younger vs. older patients: analysis in Japanese women. *J Gynecol Oncol*. 2014 Apr;25(2):118-23. doi: 10.3802/jgo.2014.25.2.118. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24761215; PMCID: PMC3996261.
- 8) 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 Jan;23(1):41-4. doi: 10.1097/01.pgp.0000101080.35393.16. PMID: 14668549.
- 9) Nasioudis D, Haggerty AF, Giuntoli RL 2nd, Burger RA, Morgan MA, Ko EM, Latif NA. Adjuvant chemotherapy is not associated with a survival benefit for patients with early stage mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019 Aug;154(2):302-307. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.009. Epub 2019 May 31. PMID: 31155308.

- 10) Hess V, A'Hern R, Nasiri N, King DM, Blake PR, Barton DP, Shepherd JH, Ind T, Bridges J, Harrington K, Kaye SB, Gore ME. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15;22(6):1040-4. doi: 10.1200/JCO.2004.08.078. PMID: 15020606.
- 11) Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3621-7. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2517. PMID: 17704411.
- 12) Zaino RJ, Brady MF, Lele SM, Michael H, Greer B, Bookman MA. Advanced stage mucinous adenocarcinoma of the ovary is both rare and highly lethal: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2011 Feb 1;117(3):554-62. doi: 10.1002/cncr.25460. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20862744; PMCID: PMC3010456.
- 13) Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015 Apr;26(2):87-89. <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.87>
- 14) Marko J, Marko KI, Pachigolla SL, Crothers BA, Mattu R, Wolfman DJ. Mucinous Neoplasms of the Ovary: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2019 Jul-Aug;39(4):982-997. doi: 10.1148/rg.2019180221. PMID: 31283462; PMCID: PMC6677283.
- 15) Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer*. 1973 May;31(5):1031-45. doi: 10.1002/1097-0142(197305)31:5<1031::aid-cncr2820310501>3.0.co;2-7. PMID: 4735836.
- 16) Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 Mar;27(3):281-92. doi: 10.1097/00000478-200303000-00001. PMID: 12604884.
- 17) Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jul;27(7):985-93. doi: 10.1097/00000478-200307000-00014. PMID: 12826891.

- 18) Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol*. 2000 Nov;24(11):1447-64. doi: 10.1097/00000478-200011000-00001. PMID: 11075847.
- 19) Han G, Soslow RA. Nonserous Ovarian Epithelial Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2011 Mar;4(1):397-459. doi: 10.1016/j.path.2010.12.012. Epub 2011 Feb 22. PMID: 26837300.
- 20) Gouy S, Saidani M, Maulard A, Faron M, Bach-Hamba S, Bentivegna E, Leary A, Pautier P, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C, Morice P. Staging surgery in early-stage ovarian mucinous tumors according to expansile and infiltrative types. *Gynecol Oncol Rep*. 2017 Sep 1;22:21-25. doi: 10.1016/j.gore.2017.08.006. PMID: 28971140; PMCID: PMC5608554.
- 21) Muyldermans K, Moerman P, Amant F, Leunen K, Neven P, Vergote I. Primary invasive mucinous ovarian carcinoma of the intestinal type: importance of the expansile versus infiltrative type in predicting recurrence and lymph node metastases. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1600-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.004. Epub 2013 Jan 12. PMID: 23321546.
- 22) Cheasley D, Wakefield MJ, Ryland GL, Allan PE, Alsop K, Amarasinghe KC et al. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. *Nature communications*. 2019 Dec 1;10(1):3935. doi: 10.1038/s41467-019-11862-x
- 23) Clement, P.B.; Young, R.H. *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology*, 3rd ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2014.
- 24) Babaier A, Ghatage P. Mucinous Cancer of the Ovary: Overview and Current Status. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Jan 19;10(1):52. doi: 10.3390/diagnostics10010052. PMID: 31963927; PMCID: PMC7168201.
- 25) Tholander B, Taube A, Lindgren A, Sjöberg O, Stendahl U, Kiviranta A, Hallman K, Holm L, Weiner E, Tamsen L. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase, in patients with ovarian carcinoma, borderline tumors, or benign adnexal masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol*. 1990 Oct;39(1):16-25. doi: 10.1016/0090-8258(90)90393-y. PMID: 2227569.

- 26) Van Nagell, J. R., Donaldson, E. S., Gray, E. C., Sharkey, R. M., Rayburn, P., and Goldenberg, D. M. Carcinoembryonic antigen in ovarian epithelial cystadenocarcinomas. The prognostic value of tumor and serial plasma determinations, *Cancer* 41, 2335-2340 (1978).
- 27) Lauren C Peres, Kara L Cushing-Haugen, Martin Köbel, Holly R Harris, Andrew Berchuck, Mary Anne Rossing, Joellen M Schildkraut, Jennifer A Doherty, Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 111, Issue 1, January 2019, Pages 60–68, <https://doi.org/10.1093/jnci/djy071>
- 28) Kim SR, Madariaga A, Hogen L, Vicus D, Covens A, Parra-Herran C, Lheureux S, Gien LT. Safety of fertility sparing management in invasive mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2023 Jul;174:129-132. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.05.003. Epub 2023 May 12. PMID: 37182433.
- 29) Krishnamurti U, Crothers BA, College of American Pathologists Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary, Fallopian Tube, or Peritoneum. November 2021.
- 30) Ramalingam P. Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016 Feb;30(2):166-76. PMID: 26892153.
- 31) McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, Ledermann JA, Matias-Guiu X, Mikami Y, Stewart CJ, Vang R, Hirschowitz L; International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*. 2015 Aug;28(8):1101-22. doi: 10.1038/modpathol.2015.77. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26089092.
- 32) Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Ronnett BM. Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006 Sep;30(9):1130-9. doi: 10.1097/01.pas.0000213281.43036.bb. PMID: 16931958.

- 33) Ji, Hongxiu M.D.; Isacson, Christina M.D.; Seidman, Jeffrey D. M.D.; Kurman, Robert J. M.D.; Ronnett, Brigitte M. M.D.. Cytokeratins 7 and 20, Dpc4, and MUC5AC in the Distinction of Metastatic Mucinous Carcinomas in the Ovary From Primary Ovarian Mucinous Tumors: Dpc4 Assists in Identifying Metastatic Pancreatic Carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology* 21(4):p 391-400, October 2002.
- 34) Ulukuş EÇ. Jinekolojik tümörlerin ayırıcı tanısında güncel immünohistokimyasal belirleyiciler. Koyuncuoğlu M, editör. *Jinekopatolojide Güncel Gelişmeler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2019: 59-64.
- 35) Rodríguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002 Feb;26(2):139-52. doi: 10.1097/00000478-200202000-00001. PMID: 11812936.
- 36) Gouy S, Saidani M, Maulard A, Bach-Hamba S, Bentivegna E, Leary A, Pautier P, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C, Morice P. Characteristics and Prognosis of Stage I Ovarian Mucinous Tumors According to Expansile or Infiltrative Type. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Mar;28(3):493-499. doi: 10.1097/IGC.0000000000001202. PMID: 29466254.
- 37) Simons M, Ezendam N, Bulten J, Nagtegaal I, Massuger L. Survival of Patients With Mucinous Ovarian Carcinoma and Ovarian Metastases: A Population-Based Cancer Registry Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Sep;25(7):1208-15. doi: 10.1097/IGC.0000000000000473. PMID: 25978291.
- 38) Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Swart AM, Siddiqui N, Colombo N, Bookman MA, Pfisterer J, du Bois A; Gynecologic Cancer InterGroup. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Aug;20(6):945-52. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181dd0110. PMID: 20683400.
- 39) Bamias A, Psaltopoulou T, Sotiropoulou M, Haidopoulos D, Lianos E, Bournakis E, Papadimitriou C, Rodolakis A, Vlahos G, Dimopoulos MA. Mucinous but not clear cell histology is associated with inferior survival in patients with advanced stage ovarian carcinoma treated with platinum-paclitaxel chemotherapy. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1462-8. doi: 10.1002/cncr.24915. PMID: 20108307.

- 40) Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, Kalofonos HP, Efsthathiou E, Salamalekis E, Farmakis D, Skarlos D, Briasoulis E, Economopoulos T, Dimopoulos MA. Advanced stage mucinous epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Gynecol Oncol.* 2005 May;97(2):436-41. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.12.056. PMID: 15863142.
- 41) Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, Kawai M, Nagasaka T, Kikkawa F. Survival impact of capsule status in stage I ovarian mucinous carcinoma-A multicentric retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Mar;234:131-136. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.009. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30685661.
- 42) Alexandre J, Ray-Coquard I, Selle F, Floquet A, Cottu P, Weber B, Falandry C, Lebrun D, Pujade-Lauraine E; GINECO. Mucinous advanced epithelial ovarian carcinoma: clinical presentation and sensitivity to platinum-paclitaxel-based chemotherapy, the GINECO experience. *Ann Oncol.* 2010 Dec;21(12):2377-2381. doi: 10.1093/annonc/mdq257. Epub 2010 May 21. PMID: 20494964.
- 43) Nistor S, El-Tawab S, Wong F, Zouridis A, Roux R, Manek S, Gaitskell K, Ahmed AA, Kehoe S, Soleymani Majd H. The clinicopathological characteristics and survival outcomes of primary expansile vs. infiltrative mucinous ovarian adenocarcinoma: a retrospective study sharing the experience of a tertiary centre. *Transl Cancer Res.* 2023 Oct 31;12(10):2682-2692. doi: 10.21037/tcr-23-863. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37969399; PMCID: PMC10643958.
- 44) Lim H, Ju Y, Kim SI, Park JH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee C, Lee M. Clinical implications of histologic subtypes on survival outcomes in primary mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2023 Oct;177:117-124. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.08.013. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37660413.
- 45) Tabrizi AD, Kalloger SE, Köbel M, Cipollone J, Roskelley CD, Mehl E, Gilks CB. Primary ovarian mucinous carcinoma of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2010 Mar;29(2):99-107. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181bbbcc1. PMID: 20173494.
- 46) Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol.* 2011 Dec;123(3):610-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.013. Epub 2011 Oct 6. PMID: 21982047.

- 47) Gouy S, Saidani M, Maulard A, Bach-Hamba S, Bentivegna E, Leary A, Pautier P, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C, Morice P. Results of Fertility-Sparing Surgery for Expansile and Infiltrative Mucinous Ovarian Cancers. *Oncologist*. 2018 Mar;23(3):324-327. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0310. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29242280; PMCID: PMC5905691.
- 48) Hada T, Miyamoto M, Ishibashi H, Matsuura H, Kakimoto S, Iwahashi H, Tsuda H, Takano M. Comparison of clinical behavior between mucinous ovarian carcinoma with infiltrative and expansile invasion and high-grade serous ovarian carcinoma: a retrospective analysis. *Diagn Pathol*. 2022 Jan 20;17(1):12. doi: 10.1186/s13000-022-01195-7. PMID: 35057833; PMCID: PMC8772123.
- 49) Huin M, Lorenzini J, Arbion F, Carcopino X, Touboul C, Dabi Y, Kerbage Y, Costaz H, Lecointre L, Lavoué V, Bolze PA, Huchon C, Bricou A, Canlorbe G, Mimoun C, Bendifallah S, Gauthier T, Body G, Ouldamer L; FRANCOGYN Research Group. Presentation and Prognosis of Primary Expansile and Infiltrative Mucinous Carcinomas of the Ovary. *J Clin Med*. 2022 Oct 17;11(20):6120. doi: 10.3390/jcm11206120. PMID: 36294441; PMCID: PMC9605042.
- 50) Lavoue V, Huchon C, Akladios C, Alfonsi P, Bakrin N, Ballester M, Bendifallah S, Bolze PA, Bonnet F, Bourgin C, Chabbert-Buffet N, Collinet P, Courbiere B, De la Motte Rouge T, Devouassoux-Shisheboran M, Falandry C, Ferron G, Fournier L, Gladieff L, Golfier F, Gouy S, Guyon F, Lambaudie E, Leary A, Lecuru F, Lefrere-Belda MA, Leblanc E, Lemoine A, Narducci F, Ouldamer L, Pautier P, Planchamp F, Pouget N, Ray-Coquard I, Rousset-Jablonski C, Senechal-Davin C, Touboul C, Thomassin-Naggara I, Uzan C, You B, Daraï E. Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Short text of the French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 May;236:214-223. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.010. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30905627.
- 51) 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 Aug;116(2 Pt 1):269-273. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e7961d. PMID: 20664385; PMCID: PMC4163054.

- 52) Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical Outcomes among Women with Mucinous Adenocarcinoma of the Ovary. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(5):411-5. doi: 10.1159/000441791. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26583769; PMCID: PMC4874917.
- 53) Yoshihara M, Kajiyama H, Tamauchi S, Iyoshi S, Yokoi A, Suzuki S, Kawai M, Nagasaka T, Takahashi K, Matsui S, Kikkawa F. Prognostic impact of pelvic and para-aortic lymphadenectomy on clinically-apparent stage I primary mucinous epithelial ovarian carcinoma: a multi-institutional study with propensity score-weighted analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Feb 17;50(2):145-151. doi: 10.1093/jjco/hyz163. PMID: 31688935.
- 54) Daya D, Nazerali L, Frank GL. Metastatic ovarian carcinoma of large intestinal origin simulating primary ovarian carcinoma. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Clin Pathol.* 1992 Jun;97(6):751-8. doi: 10.1093/ajcp/97.6.751. PMID: 1595595.
- 55) Kim SR, Madariaga A, Hogen L, Vicus D, Covens A, Parra-Herran C, Lheureux S, Gien LT. Impact of lymphadenectomy and intra-operative tumor rupture on survival in early-stage mucinous ovarian cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2023 May 1;33(5):755-760. doi: 10.1136/ijgc-2023-004327. PMID: 36914170.