**Endometriosis dan Risiko terhadap Kanker Ovarium, Endometrium, dan Payudara: Sebuah Studi Kohort Nasional**

Julie Brøchner Mogensen, Susanne K. Kjær, Lene Mellemkjær, Allan Jensen

**Abstrak**

*Tujuan* Semakin banyak bukti yang mengarahkan bahwa endometriosis meningkatkan risiko kanker ovarium, namun belum diteliti lebih jauh apakah risiko yang lebih tinggi ini hanya berlaku pada jenis histologi tertentu. Selain itu, masih belum jelas diketahui apakah endometriosis terkait dengan kanker endometrium dan payudara. Tujuan penelitian ini adalah untuk meneliti risiko keseluruhan dan risiko spesifik terhadap tipe histologi tertentu untuk kanker bergantung-hormon ini pada wanita dengan endometriosis.

*Metode* Dalam Register Nasional Pasien di Denmark, kami mengidentifikasi 45.790 wanita dengan diagnosis klinis endometriosis selama 1977-2012. Kami mengaitkan kohort ini dengan Register Kanker Denmark dan mengkalkulasi *Standardized Incidence Ratio* (SIR) dengan interval kepercayaan (IK) 95%.

*Hasil* Endometriosis berkaitan dengan meningkatnya risiko kanker ovarium (SIR 1,34; IK 95%: 1,16-1,55), yang disebabkan secara primer oleh endometrioid (SIR 1,64; IK 95%: 1,09-2,37) dan tipe sel jernih (SIR 3,64; IK 95%: 2,36-5,38). Peningkatan risiko juga ditemukan untuk kanker endometrium (SIR 1,43; IK 95%: 1,13-1,79), paling banyak tipe 1 (SIR 1,54; IK 95%:1,20-1,96); dan risiko kanker payudara meningkat pada wanita dengan usia ≥50 tahun saat pertama terdiagnosis endometriosis (SIR 1,27; IK 95%: 1,12-1,42).

*Kesimpulan* Hasil penelitian ini sesuai dengan temuan sebelumnya yaitu peningkatan risiko kanker ovarium endometrioid dan tipe sel jernih pada wanita dengan endometriosis. Sebagai penelitian kohort pertama saat ini, kami mengobservasi adanya peningkatan risiko yang signifikan terjadinya kanker endometrium pada wanita dengan diagnosis endometriosis. Peningkatan risiko kanker payudara pada wanita dengan endometriosis yang pertama terdiagnosis di usia ≥50 tahun perlu diteliti lebih lanjut.

**Pendahuluan**

 Endometriosis merupakan penyakit inflamasi ginekologis yang cukup umum terjadi pada wanita usia reproduktif, dengan prevalensi sebesar 6-10% pada populasi wanita pada umumnya. Penyakit ini ditandai dengan adanya pertumbuhan jaringan endometrium di luar kavum uteri, terutama pada peritoneum pelvis namun dapat juga ditemukan pada ovarium dan septum rektovaginal dan walaupun jarang, dapat pula ditemukan di perikardium, pleura dan otak. Endometriosis dapat menyebabkan radang panggul, adhesi, infertilitas dan nyeri kronis. Walaupun dianggap sebagai kondisi jinak, endometriosis memiliki sifat yang mirip dengan kanker invasive, termasuk invasi sel, pertumbuhan yang tidak terkendali, kemampuan membentuk pembuluh darah baru dan mengurangi sel yang akan apoptosis.

 Pada tahun 1925, Sampson pertama kali berpendapat bahwa kanker ovarium dapat berasal dari endometriosis. Selanjutnya, banyak penelitian epidemiologis yang membuktikan adanya peningkatan risiko kanker ovarium pada wanita dengan endometriosis, walaupun tidak semuanya. Peningkatan risiko ini kemungkinan terjadi hanya pada kanker ovarium jenis histologis tertentu, terutama kanker ovarium jenis endometrioid dan sel-jernih. Secara biologis, kemungkinan endometriosis terkait dengan peningkatan risiko kanker endometrium dan kanker payudara, namun hasil penelitian mengenai asosiasi antara endometriosis dan risiko terjadinya kanker ini belum pasti. Kebanyakan penelitian terdahulu terbatas pada diagnosis endometriosis yang dilaporkan sendiri, berjumlah sedikit, atau terbatas pada pasien yang dirawat inap. Meskipun beberapa studi epidemiologis telah ditelusuri apakah risiko tersebut spesifik terhadap kanker ovarium jenis histologis tertentu, penelitian ini sering kali dilakukan dalam desain kasus-kontrol. Selain itu, sepengetahuan kami, hanya ada satu penelitian yang meneliti asosiasi antara endometriosis dan risiko kanker endometrium berdasarkan jenis histologi, Risiko terjadinya kanker payudara pada wanita dengan endometriosis belum diteliti berdasarkan jenis histologi.

 Kami menggunakan data kohort nasional berupa wanita Denmark dengan endometriosis yang didiagnosis selama 1977-2012 untuk selanjutnya diteliti asosiasi antara diagnosis endometriosis dan sertaan risiko kanker ovarium, endometrium, dan payudara. Studi kohort berbasis register ini merupakan salah satu penelitian terbesar mengenai topik ini hingga sekarang.

**Metode**

*Populasi Studi*

 Kami mengidentifikasi kohort berbasis register pada wanita dengan diagnosis endometriosis di Denmark selama 1977-2012. Data diperoleh dari Register Nasional Pasien di Denmark, sebuah register nasional yang meliputi semua rawat inap pasien dengan kondisi somatik di Denmark sejak Januari 1977, dan layanan rawat jalan dan gawat darurat sejak tahun 1995. Semua rekam medis di register ini mencakup nomor identitas pribadi, tanggal masuk rumah sakit atau pertama berobat, diagnosis (dengan kode ICD-8 atau ICD-10) dan prosedur bedah (dengan kode Klasifikasi Prosedur Bedah dan Terapi Denmark pada tahun 1977-1995 dan Klasifikasi Prosedur Bedah tahun 1996 dan seterusnya). Kami merangkap semua pasien dengan diagnosis awal endometriosis (*International Classification of Diseases (ICD)* versi Denmark, ICD-8 625.3, selama 1977-1993 dan ICD-10 N80 selama 1994-2012) pada kedua pasien yang dirawat inap atau dirawat jalan, dan teridentifikasi sebanyak 45.934 wanita selama periode studi. Dalam Register Nasional Pasien di Denmark, semua diagnosis endometriosis ditegakkan secara klinis oleh dokter. Diagnosis awal dicatat dalam jurnal pasien lalu dilaporkan ke register. Berdasarkan Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Denmark (*Danish Society of Obstetrics and Gynecology*), pemeriksaan laparoskopi (dengan atau tanpa biopsy) merupakan baku emas pemeriksaan diagnostik untuk endometriosis peritoneal dan infiltrasi dalam di Denmark jika diagnosis tidak dapat ditegakkan dengan pemeriksaan ginekologis saja. Namun, endometrioma dapat didiagnosis dengan pemindaian ultrasonografi. Pemeriksaan diagnostik yang sama digunakan pada rawat inap dan rawat jalan.

 Semua penduduk Denmark mendapatkan nomor identifikasi pribadi yang unik saat lahir, yang mengandung tanggal lahir dan jenis kelamin. Nomor ini digunakan dalam kependudukan di Denmark, termasuk register kesehatan masyarakat dan menjamin kaitan yang akurat antar register. Dengan menggunakan nomor identifikasi pribadi sebagai cara identifikasi utama, kami mengaitkan kohort wanita dengan endometriosis dengan Register Kependudukan Pusat (*Central Population Register*) untuk mendapatkan informasi status vital dan emigrasi. Wanita dengan nomor identifikasi pribadi yang tidak valid (n=107) dan wanita yang melakukan emigrasi sebelum diagnosis endometriosis ditegakkan (n=37) dieksklusi, menyisakan 45.790 wanita yang dapat mengikuti penelitian kohort untuk analisis endometriosis dan risiko kanker payudara. Untuk analisis kanker ovarium, kami mengeksklusi 434 wanita lainnya yang telah dilakukan ooforektomi bilateral (kode operasi 60,120 dan 60,320 selama 1977-1995 dan KLAE20-21 dan KLAF10-11 selama 1996-2012) pada tanggal yang sama atau sebelum tanggal diagnosis endometriosis, menyisakan 45.356 wanita yang dapat mengikuti analisis ini. Untuk analisis dari kanker endometrium kami mengeksklusi 2006 wanita yang telah dilakukan histerektomi (kode operasi 61000, 61020, 61040-050, dan 61100 selama 1977-1995 dan KLCC10-11, KLCC20, KLCD00-01, KLCD04, KLCD10-11, KLCD30-31, KLCD40, KLCD96-97, KLEF13 dan KMCA33 selama 1996-2012) pada tanggal yang sama atau sebelum tanggal diagnosis endometriosis, menyisakan 43.784 wanita dalam analisis in. Studi ini telah diizinkan oleh Badan Proteksi Data Denmark.

*Memastikan Kasus Kanker*

 Kami mengaitkan 45.790 wanita dengan diagnosis endometriosis dengan Register Kanker Denmark berdasarkan nomor identifikasi pribadi mereka. Register nasional ini mengandung informasi mengenai semua insidensi kasus neoplasma ganas yang diidentifikasi pada populasi Denmark sejak 1943. Hingga tahun 2003, register ini dibentuk berdasarkan lembaran formulir notifikasi dari rumah sakit yang mendiagnosis dan ditambah dengan kaitan dengan Register Catatan Kematian dan Register Nasional Pasien di Denmark untuk memastikan kelengkapan data. Sejak tahun 2004, register ini didasarkan sepenuhnya pada rekam dari berbagai register kesehatan Denmark, terutama Register Nasional Pasien Denmark dan Register Patologi. Semua kasus kanker didapatkan berdasarkan kode ICD-7 dari 1943-1977 dan ICD-10 pada tahun 1978 dan selanjutnya, dengan rincian: kanker ovarium (ICD-7 = 175; ICD-10 = C56, C570-C574), kanker endometrium (ICD-7 = 172-174; ICD-10 = C54-C55, C58), dan kanker payudara (ICD-7 = 170; ICD-10 = C50). Sejak tahun 1978, semua insidensi kanker telah diklasifikasi berdasarkan *International Classification of Diseases of Oncology*, edisi ke-3 (ICD-O-3 kode morfologi), dan sistem klasifikasi ini digunakan untuk mengklasifikasikan berbagai tipe histologi spesifik dari kanker. Kanker ovarium diklasifikasikan menjadi tipe serosa (84,413, 84,603, 84,613, 90,143), mucinosa (84,703, 84,713, 84,803, 84,813, 90,153), endometrioid (83,803, 83,813, 85,703, 89,333, 89,803) atau tumor sel jernih (83,103, 83,133, 84,903). Kanker endometrium diklasifikasikan menjadi tipe 1 (81,403, 81,433, 82,103, 82,303, 84,403, 84,413, 84,503, 84,603, 84,613, 89,333, 89,343, 89,503); dan kanker payudara diklasifikasikan menajadi duktal (85,003) atu lobular (85,203).

 Wanita dengan endometriosis diikuti apakah terjadi kanker sejak hari pertama dirawat inap atau tanggal pertama berobat di rawat jalan hingga hari kematian, hari operasi ginekologis (hari dilakukannya ooforektomi bilateral untuk kanker ovarium dan hari dilakukannya histerektomi untuk kanker endometrium), tanggal emigrasi atau masuk tanggal 31 Desember 2012, tanggal manapun yang terjadi lebih dulu. Kanker ovarium, endometrium, atau payudara didiagnosis pada 483 wanita pada tanggal yang sama atau sebelum tanggal diagnosis endometriosis. Pasien dengan keganasan ini tidak dimasukkan ke dalam analisis, namun wanita ini tetap disertakan dalam kohort karena masih memiliki risiko kanker lain.

*Analisis Statistik*

 *Standardized incidence ratio* (SIR) dengan interval kepercayaan (IK) 95% dihitung sebagai rasio antara jumlah temuan kasus kanker pada setiap kelompok analisis dan jumlah yang diharapkan. Jumlah kasus kanker yang diharapkan dihitung dengan mengalikan akumulasi jumlah orang per tahun observasi dengan insidensi kanker pada populasi wanita pada umumnya di Denmark dalam 5 kelompok usia dan periode kalender. SIR dan IK 95% dihitung dengan asumsi bahwa jumlah kasus kanker yang diobservasi dihitung dengan distribusi Poisson, dan IK dihitung dengan aproksimasi Byar. Analisis distratifikasi berdasarkan waktu sejak pertama terdiagnosis endometriosis )1-4 tahun, 5-9 tahun, dan ≥10 tahun), periode kalender terdiagnosis endometriosis (<1995, 1995-2004, dan 2005-2012) dan usia saat diagnosis endometriosis (<30 tahun, 30-39 tahun, 40-49 tahun, dan ≥50 tahun). Untuk analisis spesifik jenis histologi, kanker ovarium diklasifikasikan menjadi tipe serosa, mucinosa, endometrioid, atau sel jernih; kanker endometrium diklasifikasikan menjadi tipe 1 atau tipe 2; dan kanker payudara diklasifikasikan menjadi tipe duktal atau lobular.

**Hasil**

Mayoritas wanita dalam analisis ini berusia 25-49 tahun saat didiagnosis endometriosis, dan tiga per empat wanita tersebut menerima diagnosis endometriosis saat dirawat inap. Analisis dengan keluaran kanker payudara pada tindak lanjut (*follow up*) lebih dari 1 tahun sejak diagnosis endometriosis meliputi 641.403 orang per tahun tindak lanjut. Diadakannya sensor ooforektomi bilateral mengurangi jumlah orang per tahun pada analisis kanker ovarium menjadi 552.244 (86%), dan sensor histeterktomi mengurangi jumlah orang per tahun pada analisis kanker endometrium menjadi 308.680 (48%) (Tabel 1). Usia median saat diagnosis kanker ovarium adalah 55,4 tahun (persentil 10 = 44,2, persentil 90 = 70,6), saat diagnosis kanker endometrium adalah 59,0 tahun (persentil 10 = 49,0, persentil 90 = 69,1), dan saat diagnosis kanker payudara 57,6 tahun (persentil 10 = 44,9, persentil 90 = 71,3).

*Endometriosis dan risiko keseluruhan terhadap kanker ovarium, endometrium, dan payudara*

 Wanita dengan endometriosis secara statistik mengalami peningkatan risiko yang signifikan terhadap kejadian kanker ovarium (SIR 1,55; IK 95%: 1,35-1,77), endometrium (SIR 2,13; IK 95%: 1,77-2,55), dan kanker payudara (SIR 1,05; IK 95%: 1,00-1,11) dibandingkan dengan populasi wanita pada umumnya (Tabel 1). Untuk memperkirakan kemungkinan bahwa beberapa jenis kanker dapat ditemukan pada saat diagnosis endometriosis ditegakkan, kami melakukan analisis di mana kanker yang didiagnosis pada tahun pertama sejak diagnosis endometriosis akan dieksklusi. Pada analisis ini, risiko kanker ovarium (SIR 1,34; IK 95%: 1,16-1,55) dan kanker endometrium (SIR 1,43; IK 95%: 1,13-1,79) menjadi berkurang (Tabel 1). Semua hasil penelitian disajikan berurutan agar analisis temuan kanker dan jumlah orang per tahun dalam 1 tahun sejak diagnosis endometriosis dapat dieksklusi.

 Untuk kanker ovarium, risiko yang meningkat dan signifikan secara statistic ditemukan setelah 1-4 tahun (SIR 1,51;IK 95%: 1,00-2,18) dan 5-9 tahun tindak lanjut (SIR 1,78; IK 95%: 1,30-2,37) namun tidak dalam ≥10 tahun sejak pertama terdiagnosis endometriosis. Selain itu, risiko ini secara statistik meningkat signifikan dalam semua periode kalender, terutama dalam periode kalender terbaru, 2005-2012 (SIR 2,79; IK 95%: 1,39-4,99). Jika usia saat pertama kali terdiagnosis endometriosis dicatat, maka risiko tertinggi ditemukan pada wanita yang saat pertama terdiagnosis endometriosis berusia lebih dari 50 tahun (SIR 2,27; IK 95%: 1,61-3,10) (Tabel 2).

 Risiko kanker endometrium meningkat seiring waktu sejak pertama terdiagnosis endometriosis dan secara statistik dinilai signifikan setelah ≥10 tahun setelah tindak lanjut (SIR 1,51; IK 95% 1,15-1,95). Peningkatan risiko kanker endometrium juga ditemukan pada wanita dengan diagnosis endometriosis sebelum tahun 1995 )SIR 1,48; IK 95%: 1,13-1,90) namun tidak ditemukan pada periode kalender setelahnya. Tidak ada asosiasi yang bermakna antara usia saat pertama terdiagnosis endometriosis dengan risiko kanker endometrium (Tabel 2).

 Tidak ada asosiasi yang ditemukan antara endometriosis dan kanker payudara terkait waktu sejak pertama terdiagnosis atau periode kalender dari diagnosis endometriosis. Namun, risiko terjadinya kanker ini secara statistik meningkat signifikan pada wanita dengan endometriosis yang didiagnosis pada usia ≥50 tahun (SIR 1,27; IK 95%: 1,12-1,42) (Tabel 2).

*Endometriosis dan risiko terhadap jenis histologis tertentu dari kanker ovarium, endometrium, dan payudara*

 Untuk kanker ovarium, peningkatan risiko ditemukan hanya pada tipe kanker endometrioid (SIR 1,64; IK 95%: 1,09-2,37) dan sel jernih (SIR 3,21; IK 95%: 2,01-4,85) (Tabel 3). Risiko yang meningkat dan secara statistik dinilai signifikan ditemukan pada tumor endometrium tipe 1 (SIR 1,54; IK 95%: 1,20-1,96), sedangkan untuk tumor tipe 2 tidak lebih besar dari yang diperkirakan, berdasarkan empat kasus yang diobservasi. Dari seluruh kanker payudara yang didiagnosis pada wanita dalam kohort ini, 74% berjenis tumor duktal dan 13% berjenis tumor lobular. Setelah diagnosis endometriosis, ditemukan peningkatan risiko terhadap kanker payudara tipe lobular; namun, perkiraan ini tidak mencapai hasil yang signifikan secara statistik (SIR 1,14; IK 95%: 0,98-1,33).

 Kami memperkirakan SIR untuk tipe histologis kanker ovarium tertentu berdasarkan waktu dan usia pertama terdiagnosis endometriosis (Tabel 4). Peningkatan risiko tumor endometrioid ditemukan ≥10 tahun setelah diagnosis endometriosis. Untuk tipe tumor sel jernih, risiko yang signifikan secara statistik ditemukan pada 5-9 tahun dan ≥10 tahun setelah diagnosis endometriosis. Diantara wanita berusia ≥50 tahun saat pertama terdiagnosis endometriosis, risiko tumor ovarium tipe serosa meningkat, sedangkan risiko tumor sel jernih juga meningkat pada semua kelompok usia saat pertama terdiagnosis endometriosis.

**Pembahasan**

 Menggunakan data dari kohort yang melibatkan >45.000 wanita Denmark dengan endometriosis, kami menemukan risiko keseluruhan yang lebih tinggi akan terjadinya kanker ovarium dibandingkan dengan populasi wanita pada umumnya di Denmark. Analisis tipe histologis spesifik menunjukkan peningkatan yang hanya ditemukan pada tumor endometrioid dan sel jernih. Risiko kanker endometrium dan kanker payudara ditemukan meningkat, walalupun kanker payudara hanya ditemukan pada wanita dengan endometriosis yang beru terdiagnosis pada usia ≥50 tahun.

 Temuan kami mengenai adanya peningkatan risiko kanker ovarium secara keseluruhan setelah diagnosis endometriosis mengkonfirmasi hasil sebagian besar penelitian epidemiologis sebelumnya. Lebih lanjut lagi, besaran dari perkiraan risiko keseluruhan kanker ovarium (SIR = 1,34) dapat dibandingkan dengan hasil yang ditemukan oleh Kim, et al, yang melaporkan peningkatan risiko 80% pada meta-analisis berdasarkan penelitian kohort. Hasil penelitian kami juga menunjukkan bahwa asosiasi dengan endometriosis bervariasi berdasarkan jenis histologis kanker ovarium. Peningkatan risiko tumor endometrioid dan tumor sel jernih dan kurangnya asosiasi dengan tumor serosa dan mucinosa konsisten dengan temuan pada penelitian sebelumnya, termasuk meta-analisis oleh Kim, et al. dan sebuah studi kasus-kohort di Denmark oleh Brinton, et al. berdasarkan data dari register di Denmark namun durasi studi yang lebih singkat (1977-1998) daripada penelitian kami. Pearce, et al. menggunakan data yang dikumpulkan dari 13 studi kasus-kontrol dan menemukan peningkatan risiko tumor ovarium serosa derajat rendah, tumor endometrioid dan tumor sel jernih diantara wanita dengan endometriosis yang dilaporkan sendiri. Karena derajat tumor tidak tercatat dalam Register Kanker Denmark, kami tidak dapat menginvestigasi asosiasi antara endometriosis dan risiko tumor serosa berdasarkan derajatnya.