

Endometriosis: not just a benign disease

Citation for published version (APA):

Hermens, M. (2022). *Endometriosis: not just a benign disease: Insights in the association between endometriosis or adenomyosis and cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint.
<https://doi.org/10.26481/dis.20220627mh>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220627mh](https://doi.org/10.26481/dis.20220627mh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY & SAMENVATTING

SUMMARY

In this chapter we summarize the findings of the research performed in this thesis and we highlight the most important conclusion. In this thesis we focus on endometriosis and adenomyosis in relation to ovarian and endometrial cancer. In **chapter 1** we first introduce the background on endometriosis, adenomyosis and endosalpingiosis. Second we discuss the background on ovarian and endometrial cancer, followed by the research aims and the thesis outline.

The aim of **chapter 2** was to assess the association between histological proven endometriosis and ovarian cancer in a large retrospective population-based cohort study. Data of all women with histological proven endometriosis was extracted from the Dutch National Registry of Histopathology and Cytopathology (PALGA). We included a total of 131,450 women with histological proven endometriosis and selected an age and calendar year matched control cohort of women with a benign dermal nevus consisting of 132,654 women. In the endometriosis cohort we found 2,043 (1.6%) ovarian cancer cases and in the nevus cohort we found 471 (0.4%) ovarian cancer cases. Comparing the two cohorts resulted in an age-adjusted incidence rate ratio (IRR) of 7.18 (95%CI 6.17-8.36) for ovarian cancer overall. Highest IRRs were found for endometrioid and clear-cell ovarian cancer, and women in the endometriosis cohort were 4 years younger at ovarian cancer diagnosis. Excluding the first year of follow-up did not result in a significant increased IRR for ovarian cancer overall but did result in significantly increased IRRs for endometrioid and clear-cell ovarian cancer. Thus, women with histological proven endometriosis had a significant higher incidence of clear-cell and endometrioid ovarian cancer.

In **chapter 3** we further analysed our data and we studied the association between endometriosis and/or adenomyosis and ovarian cancer. The endometriosis cohort was split in women with histological proven endometriosis ($n=51,544$) and women with histological proven adenomyosis ($n=85,015$). We found 1,017 (2.0%), 1,284 (1.5%) and 471 (0.4%) ovarian cancer cases in the endometriosis, adenomyosis and nevus cohort, respectively. Comparing both the endometriosis and the adenomyosis cohort with the nevus cohort resulted in increased IRRs, however the highest IRR was found in the endometriosis cohort. Excluding the first year of follow-up resulted in a significantly increased IRR for endometrioid and clear-cell ovarian cancer in the endometriosis cohort and in a significantly increased IRR for endometrioid ovarian cancer in the adenomyosis cohort. The IRRs for ovarian cancer in general and other subtypes were non-significant. Thus, in both women with endometriosis and women with adenomyosis we found an increased incidence of ovarian cancer, with the highest incidence in the endometriosis cohort. After excluding the first year of follow-up the incidence of endometrioid ovarian cancer was still increased in both cohorts, and the clear-cell ovarian cancer incidence was increased in the endometriosis cohort.

In **chapter 4** we studied the association between histological proven endosalpingiosis and ovarian cancer. A total of 2,490 women with endosalpingiosis were included, of which 1,005 women (40.4%) had concurrent endometriosis. As control cohort we selected the previously mentioned nevus cohort of 132,535 women. The age adjusted IRR was 43.7 (95%CI 35.1-54.3) and after excluding the first year of follow-up the IRR was 2.4 (95%CI 1.4-3.9). Excluding cases with endometriosis did not result in significantly different IRRs. Of all tumour types, endometrioid and clear-cell ovarian cancer had the highest IRRs. These results indicate that women with histological proven endosalpingiosis have an increased ovarian cancer incidence, especially endometrioid and clear-cell ovarian cancer. Additionally, this study shows that this association is independent of histological endometriosis diagnosis.

The aim of **chapter 5** was to compare ovarian cancer survival in women with or without histological proven endometriosis. From the Netherlands Cancer Registry (NCR) we extracted data on 32,419 women with ovarian cancer. We linked the NCR with the PALGA database and identified 1,979 women with ovarian cancer and histological proven endometriosis. Women with ovarian cancer without histological proven endometriosis were included as controls. The women in the endometriosis cohort were younger at the time of ovarian cancer diagnosis, had more favourable tumor characteristics and more often had surgery or chemotherapy when compared to the women in the control cohort. All these variables were included in the multivariable model. The analysis showed that women with endometriosis and ovarian cancer had a better survival, even after adjusting for the aforementioned confounders. This study therefore concluded that women with histological proven endometriosis and ovarian cancer have a better prognosis, even after adjusting for confounders.

In addition to ovarian cancer, we have also studied endometrial cancer. In **chapter 6** we describe our research on the incidence of endometrial cancer in women with histological proven endometriosis or adenomyosis. This was a retrospective cohort study comparing 129,862 women with histological proven endometriosis or adenomyosis with 132,700 women with benign dermal nevus from the PALGA database. A total of 1,827 (1.4%) of women in the endometriosis/adenomyosis cohort and 771 (0.6%) in the nevus cohort had endometrial cancer. The age adjusted odds ratio (OR) was 2.58 (95%CI 2.37-2.81) for endometrial cancer. We found many cases with a follow-up of less than one year and after excluding these cases we found an age-adjusted OR of 0.76 (95% CI 0.63-0.92). In conclusion this study found an increased incidence of endometrial cancer in women with histological proven endometriosis and adenomyosis.

In **chapter 7** we examine the survival of women with endometrial cancer with and without histological proven endometriosis or adenomyosis. We identified all women with endometrial cancer from the NCR and linked the data to the PALGA database.

In this way we were able to identify all 1,701 women with endometrial cancer and histological proven endometriosis or adenomyosis. We compared these women with 39,139 women with endometrial cancer without histological proven endometriosis or adenomyosis. Women in the endometriosis/adenomyosis cohort were younger at endometrial cancer diagnosis, had earlier disease stage, and were more likely to have endometrioid endometrial cancer and low-grade tumours. The five-year survival rate was 84.8% (95%CI 84.6-88.1) versus 71.6% (95%CI 71.1-72.0) in the endometriosis/adenomyosis and control cohort, respectively. In the crude analyse the hazard ratio for endometriosis/adenomyosis status showed increased overall survival. However, after adjusting for confounders, we found a non-significant hazard ratio for endometriosis/adenomyosis status. Thus, women with endometrial cancer with histological proven endometriosis or adenomyosis have a better overall survival, but this is due to other prognostic factors. Endometriosis/adenomyosis status itself was not a significant prognostic factor in the multivariable analysis.

In **chapter 8** we reviewed the existing literature for studies on immunological processes involved in the malignant transformation of endometriosis into endometriosis-associated ovarian cancer. Two main data sources (Medline and Embase) were searched for immunology studies examining both endometriosis and ovarian cancer. Eighteen studies were included. Our review mainly showed that detailed information of immune components in the malignant transformation of endometriosis into endometriosis associated ovarian cancer is still lacking. However, studies did find differences in number and function of NK cells, dendritic cells and monocytes in endometriosis and endometriosis associated ovarian cancer when compared to healthy tissue. Additionally, altered complement systems and altered levels of cytokines were found. Still, the immune system in endometriosis/adenomyosis and cancer is mostly studied separately. After reviewing all relevant studies, we concluded that chronic inflammation in endometriosis tissue may contribute to the development of endometriosis-associated ovarian cancer. The immune system thus appears to play a role in the development of ovarian cancer in women with endometriosis. However, much is still unknown and there is a great need for further research.

In **chapter 9** we assessed ovarian cancer incidence in women with histological proven endometriosis who had had a bilateral salpingo-oophorectomy (BSO). This was a retrospective nationwide cohort study in which we included 7,984 women with histological proven endometriosis with a BSO from the PALGA database. We selected two control cohorts; the first control cohort consisted of 42,633 women with histological proven endometriosis without BSO, and the second control cohort consisted of 132,535 women with a benign dermal nevus. We retrieved all diagnoses of ovarian, fallopian tubes or peritoneal cancer and merged these as (extra-)ovarian cancer cases. In the BSO cohort we identified nine (0.1%) extra-ovarian cancer

cases. In the endometriosis control cohort 170 (0.4%) (extra-)ovarian cancer cases were found and 444 (0.3%) (extra-)ovarian cancers were found in the nevus control cohort. Comparing the BSO cohort with both control cohorts resulted in a significantly decreased age-adjusted IRR. Comparison of the BSO cohort with the endometriosis control cohort resulted in a number needed to treat of 351 (95%CI 272-591). This study therefore shows that women with endometriosis who have had a BSO, less often develop extra-ovarian cancer than women with endometriosis without BSO and that the risk is even lower than the population risk. In the future, surgery may be used preventively in women with endometriosis and a high risk profile for ovarian cancer.

Lastly, in **chapter 10** we present a general discussion of the findings addressed in this thesis within the context of recent literature. Furthermore, possible pathophysiology, risk factors and preventive strategies are discussed. Finally, future research perspectives are provided.

SAMENVATTING

In dit hoofdstuk beschrijven we de bevindingen van de studies in dit proefschrift en presenteren we de belangrijkste conclusies. In dit proefschrift onderzoeken we endometriose of adenomyose in relatie tot ovarium- en endometriumcarcinoom. In **hoofdstuk 1** introduceren we eerst de achtergrond van endometriose, adenomyose en endosalpingiose en vervolgens richt het zich op de achtergrond van het ovarium- en endometriumcarcinoom. Daarnaast worden de onderzoeksdoelen en hoofdlijnen van het proefschrift besproken.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de uitkomsten van een retrospectief cohortonderzoek naar de associatie tussen histologisch bewezen endometriose en het ovariumcarcinoom. Uit het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) werden gegevens opgevraagd over alle vrouwen met histologisch bewezen endometriose uit Nederland. We includeerden in totaal 131.450 vrouwen met histologisch bewezen endometriose. Vervolgens selecteerden we een op leeftijd en kalenderjaar gematcht controle cohort van vrouwen met een goede dermale naevus bestaande uit 132.654 vrouwen. In het endometriose cohort werden 2.043 (1,6%) vrouwen met een ovariumcarcinoom gediagnosticeerd en in het naevus cohort werden 471 (0,4%) vrouwen gediagnosticeerd met een ovariumcarcinoom. Het vergelijken van de twee cohorten resulteerde in een leeftijd gecorrigeerde incidence rate ratio (IRR) van 7,18 (95% BI 6,17-8,36) voor ovariumcarcinoom in het algemeen. Voor het endometroid en clear-cell ovariumcarcinoom vonden we de hoogste IRR's. Tevens toonde de analyse aan dat vrouwen in het endometriose cohort 4 jaar jonger waren ten tijde van ovariumcarcinoom diagnose. Na exclusie van het eerste jaar follow-up werd er geen significante IRR gevonden voor het ovariumcarcinoom in het algemeen maar vonden we wel verhoogde IRR's voor het endometroid en clear-cell ovariumcarcinoom. Dus er is een significant hogere incidentie van endometroid en clear-cell ovariumcarcinomen bij vrouwen met histologisch bewezen endometriose.

In **hoofdstuk 3** analyseren we bovenstaande data verder en bestuderen we de associatie tussen endometriose en/of adenomyose en het ovariumcarcinoom. Het endometriose cohort werd opgesplitst in vrouwen met histologisch bewezen endometriose ($n=51.544$) en vrouwen met histologisch bewezen adenomyose ($n=85.015$). We vonden 1.017 (2,0%), 1.284 (1,5%) en 471 (0,4%) ovariumcarcinomen in respectievelijk het endometriose, adenomyose en naevus cohort. De statistische analyses toonden verhoogde IRR's voor het ovariumcarcinoom en verschillende subtypes, waarbij de hoogste IRR's werden gevonden in het endometriose cohort. Het excluderen van het eerste jaar follow-up resulteerde in een significant verhoogde IRR's voor endometroid en clear-cell ovariumcarcinoom in het endometriose cohort en in een significant verhoogde IRR voor endometroid ovariumcarcinoom in het adenomyose cohort. De IRR's voor ovariumcarcinoom in het algemeen en andere

subtypes waren niet significant in deze analyse. Concluderend vonden we bij zowel vrouwen met endometriose als vrouwen met adenomyose een verhoogde incidentie van ovariumcarcinoom, met de hoogste incidentie in het endometriose cohort. Het uitsluiten van het eerste jaar follow-up resulteerde in een verhoogde incidentie van endometroid ovariumcarcinoom in beide cohorten en een verhoogde incidentie van het clear-cell ovariumcarcinoom in het endometriose cohort.

Het doel van **hoofdstuk 4** was het onderzoeken van de associatie tussen histologisch bewezen endosalpingiose en ovariumcarcinoom. In totaal werden 2.490 vrouwen met endosalpingiose geïncludeerd, van wie 1.005 vrouwen (40,4%) gelijktijdige endometriose hadden. Als controle cohort selecteerden we het eerdergenoemde naevus cohort van 132.535 vrouwen. De analyse toonde een voor leeftijd gecorrigeerde IRR van 43,7 (95% BI 35,1-54,3). Na exclusie van het eerste follow-up jaar, werd er een leeftijd gecorrigeerde IRR van 2,4 (95% BI 1,4-3,9) gevonden. In beide analyses werden de hoogste IRR's gevonden voor het endometroid en clear-cell ovariumcarcinoom. Een subgroep analyse waarbij alle vrouwen met gecombineerde endometriose werden geëxcludeerd, resulteerde niet in significant verschillende IRR's. Deze resultaten laten zien dat vrouwen met histologisch bewezen endosalpingiose, onafhankelijk van endometriose status, een verhoogde incidentie van ovariumcarcinoom hebben en dan met name het endometroid en clear-cell ovariumcarcinoom.

Met **hoofdstuk 5** gaan we een stapje verder en vergelijken we de overleving na ovariumcarcinoom diagnose bij vrouwen met en zonder histologisch bewezen endometriose. Hiervoor werd er data van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en de PALGA-database gekoppeld. Uit de NKR selecteerden we alle vrouwen met een ovariumcarcinoom, wat resulteerde in 32.419 geïncludeerde vrouwen. Middels data van PALGA werd er vastgesteld welke van de vrouwen met een ovariumcarcinoom ook histologisch bewezen endometriose hadden. In totaal werden er 1.979 vrouwen met een ovariumcarcinoom en histologisch bewezen endometriose geïncludeerd. De vrouwen met een ovariumcarcinoom zonder histologisch bewezen endometriose werden geselecteerd als controle cohort. De vrouwen in het endometriose cohort waren jonger ten tijde van ovariumcarcinoom diagnose, hadden gunstiger tumorkenmerken en kregen vaker een operatie of chemotherapie. Deze variabelen werden meegenomen in het multivariabele model. Dit model toonde aan dat vrouwen met endometriose en ovariumcarcinoom een betere overleving hadden, zelfs na correctie voor de bovengenoemde confounders.

Naast het ovariumcarcinoom hebben we in het kader van dit proefschrift ook onderzoek gedaan naar het endometriumcarcinoom. In **hoofdstuk 6** focussen we ons op de incidentie van endometriumcarcinomen bij vrouwen met histologisch bewezen endometriose of adenomyose. Dit was een retrospectieve cohortstudie met data van

de PALGA-database waarin 129.862 vrouwen met histologisch bewezen endometriose of adenomyose werden vergeleken met 132.700 vrouwen met goedaardige dermale naevus. In totaal hadden 1.827 (1,4%) vrouwen in het endometriose/adenomyose cohort en 771 (0,6%) in het naevus cohort een endometriumcarcinoom. Dit resulteerde in een leeftijd gecorrigeerde odds ratio (OR) van 2,58 (95% BI 2,37-2,81). Er werden veel vrouwen gevonden met minder dan een jaar follow-up. Exclusie van het eerste jaar follow-up resulteerde in een leeftijd gecorrigeerde OR van 0,76 (95% BI 0,63-0,92). Concluderend toonde deze studie een verhoogde incidentie van endometriumcarcinoom bij vrouwen met histologisch bewezen endometriose en adenomyose.

Hoofdstuk 7 vergelijkt vervolgens de overleving van vrouwen met endometriumcarcinoom met en zonder histologisch bewezen endometriose of adenomyose. We identificeerden alle vrouwen met endometriumcarcinoom uit de NKR en koppelden de gegevens aan de PALGA-database. Op deze wijzen werden alle 1.701 vrouwen met een endometriumcarcinoom en histologisch bewezen endometriose of adenomyose geïdentificeerd. We vergeleken deze vrouwen met 39.139 vrouwen met endometriumcarcinoom zonder histologisch bewezen endometriose of adenomyose. Vrouwen in het endometriose/adenomyose cohort waren jonger bij endometriumcarcinoom diagnose, hadden een vroeger ziektestadium en hadden meer kans op een endometroid endometriumcarcinoom en laaggradige tumoren. De vijfjaarsoverleving was 84,8% (95%CI 84,6-88,1) versus 71,6% (95%CI 71,1-72,0) in respectievelijk het endometriose/adenomyose en controle cohort. De ruwe analyse toonde een verhoogde overleving bij vrouwen met een endometriumcarcinoom en endometriose/adenomyose maar correctie voor confounders, resulteerde in een niet-significante hazard ratio de aanwezigheid van endometriose/adenomyose. Vrouwen met endometriumcarcinoom met histologisch bewezen endometriose of adenomyose hebben dus een betere algehele overleving, maar dit is te wijten aan andere prognostische factoren.

Hoofdstuk 8 beschrijft een review over studies naar immunologische processen betrokken bij de kwaadaardige transformatie van endometriose naar endometriose-geassocieerde ovariumcarcinoom. Er werd gebruik gemaakt van twee belangrijke gegevensbronnen (Medline en Embase) en er werd gezocht naar immunologische onderzoeken op het gebied van zowel endometriose als ovariumcarcinoom. Er werden 18 studies geïncludeerd. Dit review toonde vooral aan dat gedetailleerde informatie over immuun componenten in de kwaadaardige transformatie van endometriose naar endometriose-geassocieerde ovariumcarcinoom ontbreekt. De geïncludeerde studies toonden wel verschillen in aantal en functie van NK-cellen, dendritische cellen en monocyten in endometriose en endometriose-geassocieerde ovariumcarcinoom in vergelijking met gezond weefsel. Bovendien werden gewijzigde complementsystemen en verschillende niveaus van cytokinen gevonden. Het blijkt

echter dat er weinig immunologisch onderzoek is gedaan waarbij zowel endometriose als het ovariumcarcinoom beide werden onderzocht. Na alle relevante onderzoeken te hebben bekeken, concludeerden we dat chronische ontsteking en daarmee het immuunsysteem in endometrioseweefsel kan bijdragen aan de ontwikkeling van endometriose-geassocieerde ovariumcarcinoom. Er is echter nog veel onbekend en er is grote behoefte aan verder onderzoek.

In **hoofdstuk 9** onderzochten we een mogelijke preventieve strategie. In dit onderzoek onderzochten we namelijk de incidentie van het ovariumcarcinoom bij vrouwen met histologisch bewezen endometriose die een bilaterale salpingo-ovariëctomie (BSO) hadden ondergaan. Dit was een retrospectieve landelijke cohortstudie waarin we 7.984 vrouwen met histologisch bewezen endometriose met een BSO uit de PALGA-database includeerden. We selecteerden twee controle cohorten; het eerste controle cohort bestond uit 42.633 vrouwen met histologisch bewezen endometriose zonder BSO, en het tweede controle cohort bestond uit 132.535 vrouwen met een benigne dermale naevus. We hebben alle diagnoses van ovarium-, tuba- of peritoneumcarcinoom opgehaald en samengevoegd tot (extra-)ovariële carcinomen. In het BSO-cohort identificeerden we negen (0,1%) extra-ovariële carcinomen. In het endometriose controle cohort werden 170 (0,4%) ovariumcarcinomen vastgesteld en 444 (0,3%) ovariumcarcinomen in het naevus controle cohort. Het vergelijken van het BSO-cohort met beide controle cohorten resulteerde in een significant verlaagde, voor leeftijd gecorrigeerde IRR. Het vergelijken van het BSO-cohort met het endometriose controle cohort resulteerde in een "number needed to treat" van 351 (95% BI 272-591). Uit dit onderzoek blijkt dus dat vrouwen met endometriose die een BSO hebben gehad, minder vaak extra-ovariële ovariumcarcinomen krijgen dan vrouwen met endometriose zonder BSO en dat het risico zelfs lager is dan het bevolkingsrisico. In de toekomst zou chirurgie preventief kunnen worden toegepast bij vrouwen met endometriose en een hoog risicoprofiel voor ovariumcarcinoom.

Ten slotte presenteren we in **hoofdstuk 10** een algemene discussie over de bevindingen in dit proefschrift binnen de context van recente literatuur. Verder worden mogelijke pathofysiologie, risicofactoren en preventieve strategieën besproken. Tot slot bespreken we toekomstige onderzoeksperspectieven.