



ELSEVIER

clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Endometriosis apendicular. Nuestra experiencia en los últimos 11 años

C. Cobo Vázquez, A. Marcacuzco Quinto*, A. Manrique Municio, I. Justo Alonso, Ó. Caso Maestro, J. Calvo Pulido, M. García-Conde Delgado, O. Anisa Nutu y C. Jiménez-Romero

Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 10 de enero de 2017; aceptado el 27 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 10 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Apéndice cecal;
Endometriosis
apendicular;
Apendicitis

Resumen

Introducción y objetivos: La endometriosis es una enfermedad con una incidencia que puede llegar al 50% en mujeres en edad fértil. La endometriosis apendicular se presenta en el 1% de estas pacientes, con una clínica variable: su presentación más frecuente es la propia de una apendicitis. El objetivo del estudio es describir y analizar las características clínicas y anatomo-patológicas de los casos de endometriosis apendicular de los últimos 10 años en el Hospital 12 de Octubre.

Pacientes y métodos: Presentamos el estudio retrospectivo de los casos de endometriosis apendicular de nuestro centro en los últimos 10 años.

Resultados: Encontramos 22 casos de endometriosis apendicular de un total de 7.051 piezas. La mediana de edad de las pacientes fue de 38,5 años, con 3 pacientes fuera de edad fértil. El inicio fue un abdomen agudo en 16 pacientes; hasta en 10 casos se requirió la realización de 2 pruebas de imagen. La endometriosis apendicular fue sospechada en tan solo 2 pacientes. El abordaje laparoscópico fue la técnica de preferencia en los casos crónicos o dudosos. En 6 de las piezas apareció una apendicitis concomitante.

Conclusiones: La endometriosis apendicular presenta un difícil diagnóstico preoperatorio y debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de la apendicitis aguda y considerar que puede ocurrir fuera de la edad fértil.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandro.mq@yahoo.es (A. Marcacuzco Quinto).

KEYWORDS

Caecal appendix;
Appendiceal
endometriosis;
Appendicitis

Appendiceal endometriosis. A retrospective analysis of 11 years' experience**Abstract**

Introduction and objectives: Endometriosis is a disease with an incidence that may reach 50% in women of childbearing age. Appendiceal endometriosis occurs in 1% of these patients. Although symptoms vary, it typically manifests with the same symptoms as appendicitis. The aim of this study was to describe and analyse the clinical, anatomical and pathological characteristics of the appendiceal endometriosis cases treated over the last decade at 12 de Octubre Hospital.

Patients and methods: We present a retrospective study of the cases of appendiceal endometriosis treated at our centre over the last 10 years.

Results: We found 22 cases of appendiceal endometriosis from a total of 7051 cases. Median patient age was 38.5 years, with 3 patients not of childbearing age. Acute abdomen was the initial manifestation in 16 patients, requiring the performance of 2 imaging tests in 10 cases. Appendiceal endometriosis was suspected in only 2 patients. The laparoscopic approach was the preferred technique in chronic or doubtful cases. Concomitant appendicitis was found in 6 cases.

Conclusions: Appendiceal endometriosis presents a preoperative diagnostic challenge and should be considered in the differential diagnosis of acute appendicitis, bearing in mind that it can arise in women not of childbearing age.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La endometriosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera de la cavidad uterina. Se trata de una entidad compleja, con una incidencia que varía entre el 4 y el 50% de las mujeres en edad fértil y que provoca dolor pélvico e infertilidad hasta en la mitad de estas pacientes¹.

La localización de los implantes es más frecuente en los órganos ginecológicos, seguidos del tracto gastrointestinal (3-37%). A pesar de ello, la afectación gastrointestinal supone un porcentaje relativamente bajo de todas las endometriosis. La endometriosis apendicular supone un 3% de las digestivas y un 1% del porcentaje global de las endometriosis^{1,2}.

Existe cierta controversia en la etiología de la endometriosis. Se postulan 3 teorías clásicas: la teoría de la menstruación retrógrada, que propone la implantación de células endometriales a través de las trompas de Falopio hasta la cavidad pélvica; la teoría de la metaplasia celómica, que postula que la cavidad peritoneal contiene células no diferenciadas o capaces de desdiferenciarse en el tejido endometrial y una tercera teoría que explica la ectopia endometrial por difusión de células endometriales a través de los vasos linfáticos y sanguíneos. Existen también estudios recientes que demuestran la existencia de alteraciones en la inmunidad humoral y celular en el desarrollo de la endometriosis^{3,4}.

La clínica de la endometriosis es muy variable y abarca desde pacientes completamente asintomáticas hasta casos con clínica invalidante. Los síntomas clásicos incluyen dismenorrea, dolor pélvico agudo o crónico, dispareunia e infertilidad, pero otros síntomas también pueden estar presentes (por ejemplo, síntomas intestinales o vesicales)⁴. En el caso de la endometriosis apendicular, las pacientes también pueden estar completamente asintomáticas, presentar

un cuadro típico de apendicitis, síntomas abdominales inespecíficos como cólicos abdominales, náuseas o hemorragia digestiva, o incluso clínica de invaginación intestinal^{1,4}. La presentación más frecuente es la propia de una apendicitis que ocurre durante la menstruación. El diagnóstico puede realizarse radiológicamente de forma preoperatoria, o durante una cirugía por otra indicación con base en los resultados de Anatomía Patológica.

Podemos dividir esta entidad en una forma primaria, en la que no existe evidencia de endometriosis a otro nivel distinto del apendicular, y una forma secundaria en la que sí hay afectación extraapendicular¹. Otra clasificación define como primarias aquellas que aparecen sin un antecedente quirúrgico y secundarias aquellas en las que sí existen intervenciones previas⁵.

En el presente estudio se describen y analizan las características clínicas y anatomo-patológicas de los casos de endometriosis apendicular de los últimos 10 años en el Hospital 12 de Octubre.

Métodos

Se realiza un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de los casos de endometriosis apendicular desde enero de 2004 hasta diciembre de 2014. Para ello, se analizan las piezas de los apéndices cecales enviados a Anatomía Patológica en dicho periodo.

Se recogen retrospectivamente las características clínicas y demográficas de las pacientes que presentaban esta enfermedad.

Análisis estadístico

Los datos fueron registrados y analizados mediante el programa IBM SPSS Statistics 20®.

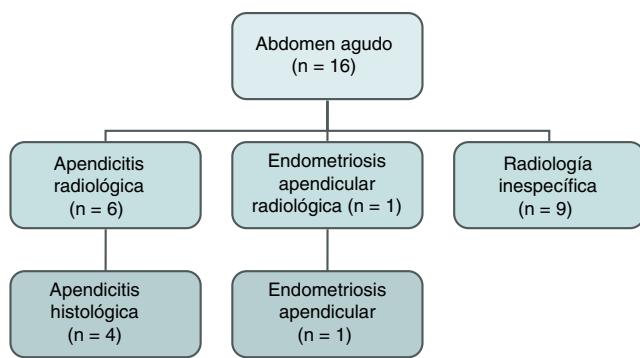


Figura 1 Distribución diagnóstica en las pacientes con abdomen agudo.

Resultados

De un total de 7.051 piezas de apendicectomías analizadas, encontramos 22 casos de endometriosis apendicular, lo que supone una incidencia en mujeres del 0,62%. El rango de edad comprendía de los 23 a los 79 años, con una mediana de 38,5 años y únicamente 3 pacientes fuera de la edad fértil. Tan solo 8 de estas pacientes tenían un antecedente conocido de endometriosis, aunque hasta la mitad habían presentado clínica de dolor abdominal crónico con anterioridad.

En cuanto a la clínica, 16 de las pacientes presentaban un cuadro de abdomen agudo previo a la intervención quirúrgica (figs. 1 y 2). La duración media de dichos síntomas fue de $1,4 \pm 1$ día, con una duración máxima de 4 días. El resto de las pacientes referían haber presentado molestias abdominales leves en el pasado.

Cinco de las pacientes presentaron vómitos, mientras que ninguna de ellas empezó con diarrea u otras alteraciones del tránsito. Además, 5 presentaron también fiebre superior a 38 °C.

Las pruebas complementarias mostraron leucocitosis mayor de 10.000/ μ L en 15 de los casos. A todas las pacientes salvo a 2 les fue solicitada una prueba de imagen en el diagnóstico. A 5 se les realizó una ecografía abdominal y a 5 se les realizó una TC. En 10 de los casos se realizaron ambas pruebas por no presentar resultados concluyentes.

Se diagnosticó una apendicitis aguda preoperatoriamente en 6 casos. El diagnóstico preoperatorio de sospecha de endometriosis apendicular solamente se realizó en 2 casos,

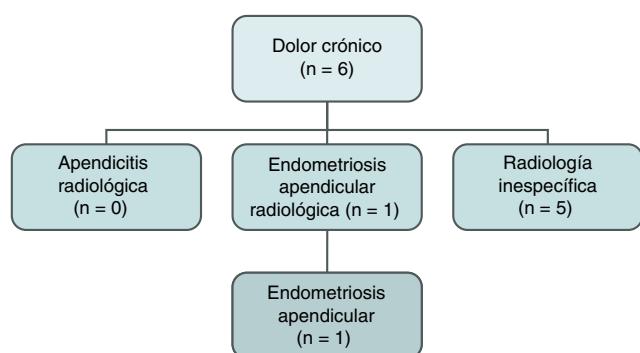


Figura 2 Distribución diagnóstica en las pacientes con dolor abdominal crónico.

Tabla 1 Características demográficas de las endometriosis apendiculares

Características demográficas (N = 22)	
Edad media (años)	40,45 ± 13
Antecedentes de endometriosis n (%)	8 (36)
Intervenciones abdominales previas n (%)	9 (41)
Tratamiento anticonceptivo previo n (%)	6 (27)
Historia de neoplasia ginecológica n (%)	2 (9)
Leucocitosis >10.000/ μ L	15 (68)
Abordaje quirúrgico n (%):	
Laparotomía	14 (64)
Laparoscópico	8 (36)
Estancia media hospitalaria en días	5 ± 3
Tratamiento anticonceptivo posterior n (%)	11 (50)
Reintervención n (%)	3 (14)

a partir de los hallazgos radiológicos y de la historia clínica de las pacientes.

El abordaje quirúrgico se llevó a cabo por laparotomía en 14 de las pacientes y, en las 8 restantes, por vía laparoscópica: esta fue la vía preferida en los casos de diagnóstico dudoso o clínica subaguda. La laparoscopia fue la técnica de preferencia en aquellas pacientes intervenidas por cuadros crónicos, con 4 casos por vía laparoscópica frente a 2 casos mediante abordaje abierto. Sin embargo, en aquellas pacientes con sospecha de abdomen agudo la laparotomía cobra importancia, con 12 casos frente a 4. En 10 de las pacientes se evidenció líquido libre intraabdominal.

La estancia hospitalaria media fue de 5 ± 3 días. Tres de las pacientes requirieron otra intervención quirúrgica, 2 de ellas de manera urgente en el postoperatorio inmediato por sepsis de origen abdominal asociadas a perforaciones intestinales y una tercera de forma programada para realizar el cierre de la ileostomía realizada en la primera intervención. Al alta, 11 de las pacientes recibieron tratamiento médico de endometriosis mediante anticonceptivos orales (tabla 1).

En 6 de las piezas analizadas se encontraron asociados a la endometriosis datos de apendicitis aguda, 2 de ellas con perforación apendicular. Uno de los apéndices presentaba un nódulo en la punta y en 8 de las 22 piezas se describe una obliteración fibroadiposa total de la luz apendicular (tabla 2).

Cinco de las pacientes diagnosticadas de endometriosis recibían tratamiento médico con anticonceptivos orales por su enfermedad previamente a la apendicectomía y una sexta tomaba anticonceptivos por otras causas.

Discusión

El primer caso de endometriosis apendicular fue descrito en 1860 por von Rockitansky⁶. En 1955, Collins et al.⁷ publicaron una incidencia del 0,054% para esta enfermedad, basándose en el análisis aleatorizado de más de 50.000 apéndices. Gustofson et al.⁸ presentaron un estudio prospectivo a 5 años de la endometriosis apendicular en el que describieron una prevalencia del 3,3 al 5%. Si bien nuestras cifras son algo más bajas, ello puede estar en relación con los criterios de inclusión en la cohorte del grupo de Gustofson, de carácter más restrictivo.

Tabla 2 Descripción clínica, radiológica y anatopatológica de las pacientes con endometriosis apendicular

Paciente	Edad	Evolución clínica	Diagnóstico radiológico	Abordaje quirúrgico	Anatomía patológica
1	38	Aguda	Apendicitis	Laparotomía	Endometriosis
2	23	Aguda	Apendicitis	Laparotomía	Endometriosis
3	24	Aguda	No concluyente	Laparotomía	Endometriosis
4	37	Aguda	No concluyente	Laparotomía	Endometriosis
5	33	Aguda	No concluyente	Laparotomía	Endometriosis
6	79	Aguda	Apendicitis	Laparoscopia	<i>Apendicitis + endometriosis</i>
7	33	Aguda	No concluyente	Laparotomía	<i>Apendicitis + endometriosis</i>
8	52	Crónica	No concluyente	Laparotomía	Endometriosis
9	33	Aguda	No concluyente	Laparotomía	Endometriosis
10	43	Aguda	Apendicitis	Laparoscopia	<i>Apendicitis + endometriosis</i>
11	32	Crónica	No concluyente	Laparoscopia	Endometriosis
12	30	Aguda	No concluyente	Laparoscopia	Endometriosis
13	45	Aguda	No concluyente	Laparotomía	<i>Apendicitis + endometriosis</i>
14	70	Aguda	No concluyente	Laparotomía	Endometriosis
15	41	Aguda	Endometriosis apendicular	Laparoscopia	Endometriosis
16	39	Crónica	No concluyente	Laparotomía	Endometriosis
17	35	Crónica	No concluyente	Laparoscopia	Endometriosis
18	30	Crónica	Endometriosis apendicular	Laparoscopia	Endometriosis
19	43	Aguda	Apendicitis	Laparotomía	<i>Apendicitis + endometriosis</i>
20	41	Aguda	Apendicitis	Laparotomía	<i>Apendicitis + endometriosis</i>
21	39	Crónica	No concluyente	Laparoscopia	Endometriosis
22	50	Aguda	No concluyente	Laparotomía	Endometriosis

En 1952 se publicó el primer caso de una paciente diagnosticada de apendicitis aguda con endometriosis apendicular⁹. González Conde et al.⁵ publicaron una serie de 12 pacientes con endometriosis apendicular con diagnóstico de apendicitis en 3 de ellos y un caso de perforación. Yoon et al.⁴ presentaron 5 casos de endometriosis apendicular, uno de ellos con inflamación apendicular concomitante. En nuestra serie, el porcentaje de apendicitis ligado a la endometriosis apendicular es similar al presentado en la serie de González et al. (27,27%), así como también lo es la incidencia de perforación (el 9,09% de todas las apendicectomías; el 33,33% de aquellas que presentaban apendicitis). Sin embargo, aunque todos los casos de perforación en nuestra serie ocurrieron sobre una apendicitis, existen evidencias en la literatura que demuestran que no siempre es así, como en la publicación de Yelon et al.¹⁰, donde se describen 3 casos de endometriosis apendicular perforada sin apendicitis de un total de 86 pacientes.

Respecto a la teoría etiológica de la ectopia, resulta interesante destacar que algo menos de la mitad de las pacientes de nuestra serie tenían antecedentes de una cirugía abdominal ginecológica previa, con o sin diagnóstico previo de endometriosis. En estos casos, el hallazgo de endometriosis apendicular pudo estar en relación con implantes por las intervenciones previas o bien con progresión de la enfermedad.

Más de un tercio de las pacientes de nuestra serie presentaban algún tipo de enfermedad relacionada con el sistema inmune. Esta asociación todavía no está bien documentada en la literatura, aunque Smorgick et al. publicaron un estudio de 133 pacientes jóvenes con endometriosis en el que encontraron una incidencia de asma del 26%^{11,12}.

En cuanto a las características demográficas de esta dolencia, es muy poco habitual que aparezca en pacientes de edad avanzada, aunque, como publicó García-Santos⁵, las pacientes en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva pueden desarrollar focos endometrióticos, posiblemente por reactivación de antiguos implantes latentes. Presentamos entre nuestra serie el caso de 2 pacientes con 70 y 79 años respectivamente al momento del diagnóstico, ambas con inicio agudo de la clínica, y ninguna de las cuales se encontraba en tratamiento hormonal, lo que no confirma, según nuestros datos, la teoría anterior.

Como decíamos, la clínica de la endometriosis apendicular puede ser muy variable. En nuestro estudio, la mayoría de los casos se presentaron de acuerdo con la clínica de apendicitis aguda, aunque la mitad de las pacientes habían presentado historia de dolor abdominal crónico. No hemos encontrado ningún caso que se manifestase con invaginación intestinal, ni con alteraciones del tránsito.

En nuestra serie, 11 de las 17 pacientes con abdomen agudo no presentaban fiebre, ni diagnóstico radiológico concluyente con apendicitis, no obstante fueron intervenidas por alta sospecha clínica. A este respecto, Smorgick¹¹ encontró que el 56% de las pacientes de su serie con endometriosis asociaba síndromes dolorosos comórbidos, y que este grupo presentaba una mayor incidencia de apendicectomías y colecistectomías que aquellas pacientes sin síndromes dolorosos (30 vs. 13%; p = 0,02).

En ocasiones, resulta difícil establecer un diagnóstico con las pruebas de imagen y la certeza etiológica nos será dada en la mayoría de los casos con los resultados anatopatológicos¹³. A pesar de ello, en nuestra serie encontramos 2 casos de sospecha clínica y radiológica de endometriosis apendicular que se presentaron como

abdomen agudo. Estos datos contrastan con la mayoría de los estudios, en los que no se encuentran hallazgos sugestivos de endometriosis apendicular en las pruebas de imagen, que son con frecuencia descritos como neoplasias mucinosas, apendicitis o hallazgos inespecíficos^{14,15}. Esto puede ser debido a la mejora de las pruebas radiológicas.

Uwaezuoke² describió, entre algunos de los indicadores intraoperatorios de la presencia de endometriosis, un líquido peritoneal hemorrágico o nodularidad del apéndice. En nuestra experiencia, tan solo en 10 de los casos se evidenció líquido libre abdominal, descrito en todos ellos como serohemático. Solo evidenciamos nodularidad apendicular en una de nuestras piezas, que fue descrita en la punta del apéndice.

En la serie de Mittal et al., la afectación del cuerpo apendicular ocurrió en un 56% de los casos, mientras que la de la punta supuso el 44%, sin hallar evidencia de afectación de la base en ninguno de los casos. La afectación de la capa muscular y seromuscular apareció en 2/3 de los casos, mientras que la de la superficie serosa representó 1/3. La mucosa no se encontró afectada en ningún caso^{2,16,17}. En nuestro estudio no ha sido posible recoger la distribución de la afectación histológica por no constar en la historia.

La obstrucción de la luz apendicular de cualquier etiología puede ser causa de apendicitis aguda, aunque hasta en 1/3 de las pacientes con esta enfermedad no se evidencia. Akbulut⁹ publicó un caso de apendicitis con endometriosis apendicular en el que evidenció obstrucción parcial de la luz. La distribución de la afectación endometriósica apendicular podría tener correlación con la clínica de abdomen agudo que presentaron las pacientes, con oclusiones de la luz que se manifiestan con la clínica propia de una apendicitis aguda. En nuestra serie, 8 de las piezas de apendicectomía mostraban una obliteración fibroadiposa total de la luz. Sin embargo, tan solo la mitad de los casos de apendicitis anatomo-patológica presentaban dicha obliteración. Por contra, el 50% de las pacientes con clínica subaguda presentaban también una obstrucción completa de la luz, por lo que no podemos concluir en qué medida estos hallazgos se correlacionan con la clínica de las pacientes.

La enfermedad endometriósica se cuenta entre los factores de riesgo del cáncer de ovario, aunque su relación con otros tipos de neoplasia todavía es objeto de estudio. Pearce et al. presentaron un estudio de casos-controles con más de 20.000 pacientes con neoplasias de ovario, en el que describieron una asociación estadísticamente significativa entre la endometriosis y el cáncer de células claras, los tumores serosos de bajo grado y las neoplasias endometrioides invasivas, aunque no encontraron asociación con los tumores serosos de alto grado ni con los mucinosos¹⁸. Sin embargo, ninguna de nuestras pacientes presentó cáncer de ovario.

Aunque la presencia de displasia ha sido descrita en relación con la endometriosis apendicular^{14,15,19,20}, lo que hace sospechar, en ocasiones, incluso neoplasias mucinosas en el diagnóstico diferencial, en nuestra serie no hemos encontrado ningún caso de displasia apendicular. Una de las pacientes, sin embargo, presentó con posterioridad a la intervención una displasia de cérvix.

Cabe destacar que, aunque la apendicectomía habitualmente resuelve los síntomas agudos, las pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento médico con anticonceptivos orales. Según nuestra experiencia, 2/3 de las pacientes que

precisaron intervenciones se encontraban ya recibiendo un tratamiento médico, lo que indica que este puede no ser eficaz en muchos casos.

Por todo ello, la endometriosis apendicular debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de la apendicitis aguda en aquellas pacientes en edad fértil con clínica abdominal compatible, aunque se puede dar también en pacientes de edad más avanzada.

Los antecedentes, tanto de endometriosis como de alteraciones menstruales, dolor crónico o recurrente, abdominal o pélvico, pueden ser de especial relevancia en el diagnóstico. Asimismo, la relación entre enfermedades de tipo autoinmune y la endometriosis constituyen una fuente de investigación para el futuro.

Conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Emre A, Akbulut S, Yilmaz M, Bozdag I. An unusual cause of acute appendicitis: Appendiceal endometriosis. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4:54-7.
2. Uwaezuoke S, Udoye E, Etebu E. Endometriosis of the appendix presenting as acute appendicitis: A case report and literature review. *Ethiop J Health Sci.* 2013;23:69-72.
3. González Conde R, Aguinaga Manzanos MV, Casas Pinillos S, Cobos Mateos JM, González Sánchez JA, Miguel Velasco JE, et al. Endometriosis apendicular. Estudio clínicopatológico de 12 casos. *Rev Esp Enf Digest.* 1992;81:251-5.
4. Yoon J, Lee YS, Chang HS, Park CS. Endometriosis of the appendix. *Ann Surg Treat Res.* 2014;87:144-7.
5. García-Santos EP, Muñoz-Atienza V, Sánchez-García S, Puerto-Puerto A, Ruescas-García FJ, Manzanares-Campillo MC, et al. Endometriosis de localización extraovárica. Nuestra casuística en 10 años. *Prog Obstet Ginecol.* 2014;57:117-20.
6. Rokitansky C. Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus- und Ovarial-Sarcomen. *Z Ges Aerzte Wien.* 1860;16:577-81.
7. Collins DC. Endometriosis of the vermiform appendix; review of literature: With addition of nine new instances, one of which cause severe melena. *AMA Arch Surg.* 1951;63:617-22.
8. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: A case and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril.* 2006;82:289-303.
9. Akbulut S, Dursun P, Kocbiyik A, Harman A, Sevmis S. Appendiceal endometriosis presenting as perforated appendicitis: Report of a case and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280:495-7.
10. Yelon JA, Green JM, Hashmi HF. Endometriosis of the appendix resulting in perforation: A case report. *J Clin Gastroenterol.* 1999;16:355-6.
11. Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, Smith YR, Quint EH. Prevalence of pain syndromes: Mood conditions and asthma in adolescents and young women with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26:171-5.
12. Eisenberg VH, Zolti M, Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmun Rev.* 2012;11:806-14.
13. Khoo JJ, Ismail MS, Tiu CC. Endometriosis of the appendix presenting as acute appendicitis. *Singapore Med J.* 2004;45:435-6.
14. Misdraji J, Lauwers GY, Irving JA, Batts KP, Young RH. Appendiceal or cecal endometriosis with intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:698-705.

15. Mitchell A, Dubé P, Sideris L. Dysplastic intestinal-type metaplasia of appendiceal endometriosis: A mimic of a low grade appendiceal mucinous neoplasm. *Diagn Pathol.* 2014;9:39.
16. Mittal VK, Choudhury SP, Cortez JA. Endometriosis of the appendix presenting as acute appendicitis. *Am J Surg.* 1981;142:519-21.
17. Uncu H, Taner D. Appendiceal endometriosis: Two case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278:273-5.
18. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13:385-94.
19. Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: A comprehensive review and critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol.* 2006;101:331-41.
20. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer-a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:20-31.