

Tumores ováricos en la infancia: A propósito de una revisión casuística

E. Gonzalo Alonso, I. Merino Marcos, A. Fdez-Teijeiro Alvarez, I. Astigarraga Aguirre, A. Navajas Gutiérrez

Resumen: Se ha realizado un estudio retrospectivo entre los años 1984 y 1994 en nuestra Unidad de Oncología Pediátrica. De 158 tumores diagnosticados en niñas menores de 14 años, 7 correspondieron a localización ovárica (4,4%). Se analiza: edad al diagnóstico, presentación clínica, pruebas complementarias, histología, tratamiento y evolución.

Resultados: Mediana de edad al diagnóstico: 11,3 años (rango 7 meses-13,5 años). Clínica inicial: ausente en 1 caso, dolor abdominal (4, 3 con abdomen agudo), vómitos (3), síntomas urinarios (3).

Exploración: masa abdominal en todas las niñas, con distensión abdominal (2), oleada ascítica, afectación del estado general y pubertad precoz en un caso respectivamente. **Análítica:** elevación de alfafetoproteína en 3 casos y CA 125 en 1. **Estudios de imagen:** RX tórax: derrame pleural (1), RX abdomen: patológica en 6 niñas.

Ecografía: masa ovárica en todas ellas. **Histología:** teratoma benigno (3), tumor del seno endodérmico (TSE) (1), teratoma maligno (1), tumor de células de la granulosa (1) y teratoma inmaduro con áreas de disgerminoma (1). **Tratamiento:** resección quirúrgica en las 7 pacientes, parcial en 2 y total en 5 (estadio I). Quimioterapia inicial en 2 niñas con estadio III (teratoma maligno y TSE) y tras recidiva en 3. Ningún caso recibió radioterapia. **Evolución:** sobreviven 6 pacientes. **Destacamos:** 1) La escasa incidencia de tumores ováricos en la edad pediátrica. 2) El valor diagnóstico de la ecografía. 3) La necesidad de un estudio anatómico-patológico minucioso para un diagnóstico correcto. 4) La cirugía y la poliquimioterapia como armas terapéuticas de gran valor.

An Esp Pediatr 1998;49:491-494.

Palabras claves: Tumores ováricos; Neoplasias ováricas; Tumores de células germinales; Infancia

OVARIAN TUMORS DURING CHILDHOOD: OUR EXPERIENCE

Abstract. Objective: Our objective was to evaluate the incidence and behavior of ovarian tumors in our population.

Patients and methods: Between 1984 and 1994, all clinical charts with the diagnosis of ovarian tumors were reviewed retrospectively. Of 158 tumors in females below 14 years of age, 7 were located in the ovary (4.4%). Clinical presentation, diagnostic methods, histology, treatment and survival were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 11.3 years (range: 7 months-13.5 years). One child was asymptomatic, 4 complained of abdominal pain, 3 with vomiting and 3 with urinary symptoms. Palpable abdominal masses were found in all, with abdominal distension in 2, ascytes, general malaise and precocious puberty each in one case. Alpha-fetoprotein was elevated in 3 cases and CA 125 in 1. Image studies

revealed pleural effusion in one X-ray and abdominal mass in 6 abdominal X-rays, which was confirmed by echography in all girls. Histology revealed benign teratoma (3), endodermal sinus tumor (1), malignant teratoma (1), granulosa cell tumor (1) and mixed teratoma and dysgerminoma (1). Treatment consisted in surgical resection (7), total in 5 cases (stage I) and subtotal in 2 (one malignant teratoma and one TSE, stages III). Chemotherapy was added initially in 2 stage III tumors and after relapse in 3. Radiotherapy was not given. Six girls survived.

Conclusions: We comment on the low incidence of these tumors, which can be well diagnosed by using echography. Mixed histology may be misdiagnosed. Chemotherapy may rescue the worse prognostic cases.

Key words: Ovarian tumors. Germ cell tumors. Ovarian neoplasm. Children.

Introducción

Los tumores ováricos son raros en la edad pediátrica y representan del 1 al 5% de los tumores infantiles. Son más frecuentes entre los 9 y los 12 años^(1,4) y alcanzan un mayor porcentaje de malignidad en las niñas de mayor de edad^(1,4,5). De acuerdo con la clasificación de Robbins y cols.⁽⁵⁾ se dividen en tres grupos: tumores del epitelio de superficie, tumores de células germinales y tumores del estroma y de los cordones sexuales. El tipo histológico más frecuente en la edad pediátrica es el derivado de las células germinales^(2,7,8) con una gran variedad histológica, debido a la multipotencialidad de las células de las que procede^(2,9).

A partir de nuestra serie de tumores ováricos se ha realizado una revisión de la situación actual para el diagnóstico y tratamiento de este grupo de tumores en la infancia.

Pacientes y métodos

Se ha realizado un estudio retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas. De los 337 tumores diagnosticados y tratados en niños menores de 14 años entre 1984 y 1994, 158 afectaron a niñas y 7 de ellas presentaron una localización ovárica, lo cual representa una incidencia del 4,4%. Se analizaron: la edad al diagnóstico, la forma de presentación clínica, las pruebas diagnósticas realizadas, el tipo histológico, el tratamiento y la evolución clínica, así como los factores pronósticos.

Resultados

La edad de presentación osciló entre 7 meses y 13,5 años, con una mediana de 11,3 años. En todas las pacientes la localización fue unilateral: 6 en el ovario derecho y 1 en el izquierdo.

Unidad de Oncología Infantil. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco.

Correspondencia: Dra Aurora Navajas. Unidad de Oncología Infantil.

Hospital de Cruces. Plaza de Cruces s/n. 48903 Barakaldo. Bizkaia.

Recibido: Febrero 1998

Aceptado: Septiembre 1998

Seis pacientes referían alguna sintomatología al diagnóstico, mientras que en una de ellas el hallazgo del tumor fue casual en una revisión pediátrica rutinaria. El síntoma más frecuente fue el dolor abdominal (4/7), con un tiempo de evolución que osciló entre 10 horas y 6 meses. Tres niñas debutaron con un cuadro de abdomen agudo, de las cuales una precisó cirugía inmediata por torsión ovárica. Presentaron vómitos 3 pacientes, clínica genitourinaria de vías bajas otras 3 (disuria en 2 y enuresis secundaria en 1), afectación del estado general 3 niñas (con fiebre en 2 y deposiciones diarreicas en 1). Dos pacientes referían distensión abdominal.

En la exploración física se objetivó la existencia de una masa abdominal en todas las pacientes, con clara distensión abdominal en 2 de ellas y oleada ascítica en una. Además, destacaba la afectación del estado general en 1 paciente. La niña de 5,6 años que debutó con pubertad precoz (telarquía bilateral grado II y pubarquía grado I de Tanner) y dolor abdominal presentaba un tumor de células de la granulosa.

En los hallazgos de laboratorio destacó la existencia de anemia ferropénica en 2 pacientes (Hb de 8,4 g/dl y sideremia de 8 µg/dl en una niña y Hb de 8 g/dl y sideremia de 10 en otra), lactato deshidrogenasa (LDH) elevada en 2 pacientes (390 y 286 mU/ml, normal < 250 mU/ml) y ferritina de 1.810 ng/ml en un caso. En las 3 pacientes en las que se practicó estudio hormonal los resultados de hormonas gonadotropinas y estrógenos correspondieron con estado prepuberal, con FSH y LH inferiores a 1,5 mU/ml y 17β-estradiol menor de 25 pg/ml. La niña que debutó con pubertad precoz presentaba una citología vesical con efecto estrogénico evidente y una edad ósea adelantada en 2 años respecto a la cronológica, según la radiografía del carpo evaluada por las tablas de Greulich y Pyle.

Al diagnóstico se determinaron los marcadores tumorales de línea germinal como alfafetoproteína y subunidad beta de la gonadotropina coriónica en 6 de los 7 casos y CA 125 en 3 casos, con resultados positivos en 3 niñas: la alfafetoproteína (AFP) estaba elevada en 3 pacientes: 36.000, 1.396 y 600 ng/ml (normal < 6 ng/ml), con aumento de CA 125 (920 U/ml, normal < 65 U/ml) en una de ellas. Las determinaciones de gonadotropina coriónica humana, subunidad beta (hCG) y antígeno carcinoembrionario (CEA) fueron negativas.

La radiografía de tórax demostró derrame pleural en una paciente con tumor de células germinales e implantes peritoneales múltiples. La radiografía de abdomen fue patológica en 6 niñas, con los hallazgos de masa en 4, (3 de ellas con calcificaciones), dilatación de asas en 1 y ascitis en otra paciente. La ecografía abdominal demostró en todas las pacientes la presencia de masa ovárica de consistencia variada, calcificaciones en 3, ascitis en 2 e implantes peritoneales en 1 caso. La tomografía computarizada (TC) toraco-abdominal realizada en 2 pacientes confirmó los hallazgos radiográficos y ecográficos. La citología de líquido pleural de la niña con derrame pleural fue negativa.

En todas las pacientes se realizó resección quirúrgica de la masa tumoral, que fue completa en 5 y subtotal en 2 debido a la existencia de implantes peritoneales múltiples en un caso e im-

plante en epiplón en otro. El estudio anatomopatológico correspondió a teratoma ovárico benigno en 3 casos, teratoma inmaduro con áreas de disgerminoma, teratoma maligno, tumor de células de la granulosa y tumor del seno endodérmico (TSE) en un caso respectivamente. El estadiaje tumoral, según la clasificación de la FIGO⁽⁶⁾, de los 4 tumores malignos correspondió en 2 casos a estadio Ia y 2 a estadio IIIC.

Las 5 pacientes con resección quirúrgica completa no recibieron más tratamiento inicialmente. De ellas, las 3 niñas con teratoma benigno están libres de enfermedad en la actualidad. Las 2 otras pacientes con el diagnóstico de tumor de células de la granulosa y de teratoma inmaduro, recidivaron a los 6 y 19 meses del diagnóstico respectivamente, por lo que recibieron quimioterapia, un caso con vincristina y adriamicina y el otro con PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina), este último tras nueva cirugía con extirpación completa. La niña con el tumor de células de la granulosa falleció a los 7 meses del diagnóstico tras recaída con metástasis hepáticas. La supervivencia libre de enfermedad de este grupo es del 80% con una mediana de tiempo de seguimiento tras el diagnóstico de 12,5 años (rango de 8,75 años a 12,75 años). En las otras 2 pacientes correspondientes a un teratoma maligno y un tumor del seno endodérmico, se realizó cirugía parcial seguida de quimioterapia, BEP (cisplatino, bleomicina y etopósido) y JEB (carboplatino, bleomicina y etopósido) respectivamente. La primera de ellas recidivó a los 6 años, por lo que, tras resección total, recibió quimioterapia con 5 ciclos de VIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) que finalizó hace 2 años. En el segundo caso después de 6 ciclos de quimioterapia se realizó cirugía de segunda intención, ante la persistencia de una imagen sólida en la TC, identificada en el estudio histológico como un hematoma organizado. Estas 2 pacientes sobreviven con un tiempo de seguimiento de 9 y 4,2 años respectivamente desde el diagnóstico inicial. La supervivencia global para los 7 pacientes es del 85% (Tabla I).

Discusión

Los tumores ováricos más frecuentes en la edad pediátrica son los tumores de células germinales (TCG) que representan en algunas series hasta el 90% de los tumores ováricos infantiles^(1,2,4,8,10). Esto supone una diferencia importante con la edad adulta donde predominan los tumores ováricos epiteliales^(1,6,11,12) y los germinales apenas alcanzan el 5%. El tipo histológico más frecuente es el teratoma, con claro predominio de su variante quística o dermoide, que representa el 40-75% de los TCG ováricos^(2,10,12). Estos datos coinciden con nuestra serie en la que observamos que 6 de las 7 pacientes presentaron un TCG (85,7%) que correspondió en 5 casos a teratoma (71% del total), 3 de ellos de naturaleza benigna (42,6%). La edad de presentación oscila entre los 9 y los 14 años⁽¹⁻³⁾ y en nuestra serie la mediana de 11,3 años está también situada dentro de este rango.

Dada la localización intraabdominal del ovario y el crecimiento lento de estos tumores, la clínica puede estar ausente al diagnóstico hasta en un tercio de los casos⁽¹³⁾, lo que puede retrasar el diagnóstico incluso años^(8,12). En nuestra serie, en una

Tabla I Evolución clínica

<i>Histología</i>	<i>Estadio tumoral</i>	<i>Tratamiento inicial</i>	<i>Recidiva</i>	<i>Tratamiento recidiva</i>	<i>SG/SVLE</i>
Teratoma benigno	I	Resección total	No	-	12,75 años
Teratoma benigno	I	Resección total	No	-	12,5 años
Teratoma benigno	I	Resección total	No	-	8,75 años
T. inmaduro+ disgerminoma	I	Resección total	Sí (19m)	Res.total PVB	12,3/10,75
T. células granulosa	I	Resección total	Sí (6m)	VCR+ADR	Exitus 7 m
Teratoma maligno	III	Cirugía parcial+BEP	Sí (6a)	Res.total VIP	9/2 años
T. seno endodérmico	III	Cirugía parcial +JEB	No	-	4,1 años

SG: supervivencia global SVLE: supervivencia libre de enfermedad. JEB: carboplatino,bleomicina,VP-16. BEP: cisplatino,bleomicina, VP-16. PVB: cisplatino, vinblastina, bleomicina. VCR: vincristina. ADR:adriamicina VIP:vinblastina,ifosfamida,cisplatino

paciente la tumoración fue un hallazgo casual sin sintomatología asociada y en el resto, el tiempo transcurrido desde la aparición de la sintomatología hasta el diagnóstico osciló entre horas y 6 meses.

Los síntomas y signos más comunes se repiten en las distintas series descritas y son el dolor, la distensión abdominal y la palpación de una masa^(1,3,4,7,8,14,15), como ocurrió en nuestros casos. Destacó además el debut clínico como abdomen agudo en tres pacientes (43%), por rotura del teratoma quístico en 2 de ellas y torsión en una. Los datos clínicos no sirven la mayoría de las veces como dato diferencial para determinar la naturaleza maligna o benigna del tumor, ya que la afectación del estado general no es un signo frecuente en el momento del diagnóstico⁽¹⁾.

El diagnóstico se basa en las pruebas de imagen (ecografía y TC fundamentalmente), los marcadores tumorales y el estudio anatómico-patológico. Destaca la gran sensibilidad de la ecografía, mayor que la de la TC para algunos autores⁽³⁾, que permite una detallada información de la masa tumoral y su grado de extensión. Sin embargo, cuando se sospecha la naturaleza maligna del tumor se precisa una TC para realizar el estadiaje que permitirá planificar el tratamiento apropiado para cada caso^(4,12).

La positividad de los diferentes marcadores tumorales séricos orienta hacia los distintos tipos histológicos. La alfafetoproteína es el marcador más común en los TCG y, sobre todo se relaciona con el tumor del seno endodérmico, aunque también se puede encontrar en otros tumores embrionarios^(3,4,8,16). La fracción β de la gonadotropina coriónica se relaciona con los tumores derivados del trofoblasto⁽⁴⁾ El CA-125 se asocia principalmente a tumores ováricos epiteliales propios de la edad adulta y, por ello, es poco sensible y poco específico en los TCG^(4,8,11,13). En nuestra serie tres niñas tenían al diagnóstico ele-

vación de la alfafetoproteína (tumor del seno endodérmico, teratoma inmaduro y teratoma maligno) y el CA-125 estaba también elevado en una paciente con tumor del seno endodérmico.

El estudio anatómico-patológico permite el diagnóstico definitivo. Es frecuente la coexistencia de varios tipos histológicos en una misma masa tumoral, por lo cual el examen anatómico-patológico debe ser minucioso para hacer un diagnóstico histológico correcto^(2,16). En nuestra serie un caso de teratoma inmaduro con áreas de disgerminoma al diagnóstico, en la recidiva tumoral presentaba componentes de tumor del seno endodérmico y coriocarcinoma.

La actitud terapéutica dependerá de la naturaleza y del grado de extensión del tumor. En el acto quirúrgico se debe intentar la resección tumoral completa e incluir la exploración de la otra gónada, con biopsia de todo tejido anormal o sospechoso para un correcto estadiaje de la enfermedad^(1-4,7,8,15,19,20). La localización bilateral es poco frecuente (5-8%, hasta un 20% en caso de disgerminomas)^(7,17), aunque en ocasiones la recidiva contralateral se produce en un ovario absolutamente normal en el momento de la cirugía^(1,3,7). En algunos casos la resección completa de la tumoración con comprobación histológica de su benignidad es el único procedimiento terapéutico necesario. La cirugía de segunda intención puede estar indicada en caso de sospecha de persistencia de un resto tumoral por imagen al finalizar el tratamiento o durante su seguimiento y también en los estadios III y IV de la enfermedad antes de finalizar la quimioterapia, para comprobar que no existe tejido tumoral residual^(1,3,14,18-22). Siempre que sea posible se deberá realizar cirugía conservadora para intentar preservar la fertilidad futura de estas pacientes^(8,23).

La poliquimioterapia inmediata a la cirugía se ha estableci-

do como el arma fundamental para mejorar la supervivencia de los TCG malignos. La cirugía aislada en el TSE lograba una supervivencia del 13%, mientras que con la introducción de los distintos protocolos quimioterápicos ha ido aumentando. Inicialmente se utilizó el protocolo VAC: vincristina-actinomicina D-ciclofosfamida, que permitió alcanzar supervivencias hasta del 50%. Posteriormente, han sido los protocolos que incluyen derivados del platino como PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina), BEP (cisplatino, bleomicina y etopósido) y JEB (carboplatino, bleomicina y etopósido) los que han mostrado la mayor efectividad, con supervivencias que alcanzan hasta el 83-97% según las series^(3,4,8,14,16,18,21,22). Para algunos autores, en TCG como el teratoma inmaduro grado I y disgerminoma Ia, el tratamiento quirúrgico exclusivo y la posterior vigilancia podría ser suficiente como arma terapéutica inicial⁽¹⁴⁾. En nuestra serie se realizó cirugía como único tratamiento inicial en 5 pacientes y se administró quimioterapia en 4 niñas, tras la cirugía inicial en los 2 casos de estadio III y tras la recaída tumoral en otras 2 niñas. La mayoría de los autores reserva el uso de la radioterapia para el tratamiento de las recaídas o de los tumores refractarios^(4,18) con el fin de preservar la fertilidad de las pacientes y no afectar al crecimiento^(3,14,16).

Los controles periódicos clínicos, de imagen y de marcadores tumorales son necesarios para el seguimiento de estas pacientes. En las niñas con marcadores tumorales positivos al diagnóstico, la comprobación de su descenso ayuda a valorar la efectividad del tratamiento, mientras que su positividad mantenida alertará de la persistencia de tejido tumoral. En ocasiones puede preceder a la evidencia clínica y radiológica de la recaída^(4,8,16,20).

En nuestra serie, se encuentran libres de enfermedad 6 pacientes (3 teratomas benignos, teratoma inmaduro, teratoma maligno y tumor del seno endodérmico). Falleció por recidiva tumoral la niña con tumor de células de la granulosa. La posible aparición de recaídas tardías a pesar de un buen control inicial de la enfermedad, debe hacer pensar en la existencia de tejido tumoral microscópico residual.

Conclusiones

Nuestra serie confirma la rareza de los tumores ováricos en la edad pediátrica, con predominio de las formas histológicas benignas. Es imprescindible un estudio anatomopatológico minucioso para un enfoque terapéutico adecuado. En la actualidad se consiguen buenos resultados de tratamiento de los tumores de células germinales ováricos mediante la cirugía y poliquimioterapia, intentando preservar en lo posible la futura fertilidad de estas pacientes.

Bibliografía

- 1 Brown MF, Hebra A, McGeehin K, Ross AJ. Ovarian masses in children: A review of 91 cases of malignant and benign masses. *J Pediatr Surg* 1993; **28**:930-933.
- 2 Malogolowkin MH, Mahour GH, Krailo M, Ortega JA. Germ cell tumors in infancy and childhood: a 45 year experience. *Pediatr Pathol* 1990; **10**:231-234.
- 3 Wollner N, Ghavimi F, Wachtel A, Luks E, Exelby P, Woodruff J. Germ cell tumors in children: gonadal and extragonadal. *Med Pediatr Oncol* 1991; **19**:228-239.
- 4 Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, Hawkins EP. Germ cell tumors. En: Pizzo PA., Poplack DG.. Principles and Practice of Pediatric Oncology: 3rd edition. Lippincott Co. Philadelphia 1997: 921-945.
- 5 Villa M, Díaz MA, Madero L. Tumores de células germinales. En: Madero L, Muñoz A. Hematología y Oncología Pediátrica. Madrid: Ed. Ergon 1997: 595-610.
- 6 Kottmeir ML. FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumors in the female patients. *Int J Obstet Gynecol* 1971; **9**:172.
- 7 Gribbon M, Ein SH, Mancor K. Pediatric malignant ovarian tumors: A 43 year review. *J Pediatric Surgery* 1992; **27**:480-484.
- 8 López Saiz A, Fernández MS, Segarra V, Costa E, Muro MD, García A, Cañete A, Velázquez J. Solid ovarian tumors in childhood. *Cir Pediatr* 1997; **10**:104-107.
- 9 Pinkerton CR. Malignant germ cell tumours in childhood. *Eur J Cancer* 1997; **33**:895-901.
- 10 Bagnulo S, Bilotta F, Carella G, Montinari M, Montinari MG, Paradies G and Leggio A. Tumori a cellule germinali in eta pediatrica. Valutazione della casistica regionale osservata nell'arco di 23 anni. *Med Chir (Med Surg Ped)* 1992; **14**:61-66.
- 11 Cannistra SA. Cancer of the ovary. *New Engl J Med* 1993; **329**:1550-1557.
- 12 Moss EH, Carty H, Sprigg A. A retrospective study of large ovarian masses in paediatric practice. *Eur J Radiol* 1993; **17**:159-165.
- 13 Bugat R, Naja A, David JF, Mihura J. Dysgerminomes purs de l'ovarie. Analyse rétrospective de dix-sept cas traités au Centre Claudius Regaud de 1974 á 1989. *Ann Chir* 1993; **47**:631-640.
- 14 Germá JR, Izquierdo MA, Seguí MA, Climent MA, Ojeda B and Alonso C. Malignant ovarian germ cell tumors: The experience at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. *Gynecol Oncol* 1992; **45**:153-159.
- 15 Kawai M, Kano T, Furuhashi Y et al. Prognosis factors in yolk sac tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 29 cases. *Cancer* 1991; **67**:184-192.
- 16 Mann JR, Pearson D, Barrett A, Raafat F, Barnes JM, Wallendszus JR. Results of the United Kingdom Children's Cancer study group's malignant germ cell tumor studies. *Cancer* 1989; **63**:1657-1667.
- 17 Teinturier C, Gelez C, Flamant F, Habrand JL, Lemerle J. Pure dysgerminoma of the ovary in childhood: Treatment results and sequelae. *Med Pediatr Oncol* 1994; **23**:1-7.
- 18 Pinkerton CR, Broadbent V, Horwich A, Levitt J, McElwain TJ, Meller ST, Mott M, Oakhill A, Pritchard J. "JEB" - a carboplatin based regimen for malignant germ cell tumors in children. *Br J Cancer* 1990; **62**:257-262.
- 19 Frazier AL, Grier HE and Green DM. Treatment of endodermal sinus tumor in children using a regimen that lacks Bleomycin. *Med Pediatr Oncol* 1996; **27**:69-73.
- 20 Baranzelli MC, Flamant F, Lumley L, Le Gall E, Lejars O. Treatment of non-metastatic, non-seminomatous malignant germ-cell tumours in childhood: Experience of the "Société Française d'Oncologie Pédiatrique" MCGT 1985-1989 study. *Med Pediatr Oncol* 1993; **21**:395-401.
- 21 Segelov E, Campbell J, Neg M, Tattersall M, Rome R, Free K, Hacker N, Friedlander ML. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: The Australian experience. *J Clin Oncol* 1994; **12**:378-384.
- 22 Rescorla FJ. Germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg* 1997; **6**:29-37.
- 23 González-Lira G, Escudero de los Ríos P, Salazar Martínez E, Lazcano Ponce EC. Conservative surgery for ovarian cancer and effect on fertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; **56**:155-162.