

# Diagnóstico y manejo de masas ováricas en pacientes pediátricas

C.C. Cabrera Chamorro, C.A. Caicedo Paredes, E.A. Portillo Bastidas, F.I. Pantoja Chamorro, C.E. Villamil Giraldo, G. Chávez Betancourt, R.A. Zarama Márquez

*Servicio de Cirugía Pediátrica. Fundación Hospital Infantil Los Ángeles. Pasto, Colombia.*

## RESUMEN

**Objetivo.** Revisión del diagnóstico y manejo de las masas ováricas en población infantil, mediante la identificación de factores de riesgo preoperatorios de malignidad, la evaluación del manejo quirúrgico y sus resultados.

**Métodos.** Estudio retrospectivo en pacientes pediátricas menores de 18 años, intervenidas quirúrgicamente por masas ováricas. Se analizaron datos como síntomas, imágenes diagnósticas, marcadores tumorales, tratamiento, resultados y patología. La variable principal fue malignidad ovárica.

**Resultados.** Se identificaron 54 pacientes con masas ováricas entre el año 2014 a 2017, de las cuales 49 fueron benignas y 5 malignas. Las masas ováricas malignas fueron significativamente más grandes que las benignas, con media de 19,4 cm vs 6,49 cm ( $p = 0,0001$ ); tuvieron mayor componente sólido en los hallazgos imagenológicos y marcadores tumorales positivos ( $p = 0,001$ ) y fueron tratadas con ooforectomía más cirugía de estadificación tumoral. A 43 pacientes con tumores benignos se les realizó cirugía preservadora de ovario. El seguimiento postoperatorio de todas las pacientes fue en promedio de 3,4 meses (1-25 meses) y el 20,3% presentaron dolor pélvico asociado a alteraciones del ciclo menstrual en su control postoperatorio. No hay reportes de recidiva ni tumor de ovario contralateral.

**Conclusiones.** Masas grandes, con componentes sólidos y marcadores tumorales positivos fueron predictores significativos de malignidad. La cirugía preservadora de ovario por vía mínimamente invasiva debe ser considerada como primera opción de tratamiento en masas con bajo riesgo de malignidad; Por otra parte, la ooforectomía más cirugía de estadificación tumoral, debe ser considerada para los tumores ováricos con alto riesgo de malignidad.

**PALABRAS CLAVE:** Pediatría; Masa Ovárica; Malignidad ovárica; Preservación ovárica; Ooforectomía.

## DIAGNOSIS AND MANAGEMENT IN PEDIATRIC PATIENTS WITH OVARIAN MASSES

### ABSTRACT

**Objective.** Review of the diagnosis and management of ovarian masses in children, through the identification of preoperative risk factors of malignancy, the evaluation of surgical management and its results.

**Methods.** Retrospective study in pediatric patients under 18 years old, managed surgically by ovarian masses. Analyzed data were symptoms, imaging, tumor markers, treatment, outcomes and pathology. The primary endpoint was ovarian malignancy.

**Results.** We identified 54 patients with ovarian masses between 2014 and 2017, of which 49 were benign and 5 malignant; The malignant ovarian masses were significantly larger than the benign, with an average of 19.4 cm vs 6.49 cm ( $p = 0.0001$ ); had greater solid component in the imaging and positive tumor markers ( $p = 0.001$ ) and were treated with oophorectomy plus tumor staging surgery. Forty-three patients with benign tumors underwent ovarian preservation surgery. The postoperative follow-up of all the patients was on average 3.4 months (1-25 months) and 20.3% presented pelvic pain associated with alterations of the menstrual cycle in their postoperative control. There are no reports of recurrence or contralateral ovarian tumor.

**Conclusions.** Large masses with solid components and positive tumor markers were significant predictors of malignancy. Minimally invasive ovarian preserving surgery should be considered as the first treatment option in masses with low risk of malignancy. On the other hand, oophorectomy plus tumor staging surgery should be considered for ovarian tumors with a high risk of malignancy.

**KEY WORDS:** Pediatric; Ovarian mass; Ovarian malignancy; Ovarian preservation; Oophorectomy.

## INTRODUCCIÓN

Las masas ováricas en la edad pediátrica tienen una incidencia anual estimada de 2,6 casos por 100.000. La mayoría son tumores benignos o quistes funcionales; aproximadamente 10 al 20% son malignos, representado el 1% de los cánceres en la población infantil<sup>(1-5)</sup>.

El manejo de las masas ováricas en la infancia, exige un cuidadoso balance entre la preservación del potencial reproductivo y un adecuado control del tumor según el riesgo de

**Correspondencia:** Dr. Cristhian Camilo Cabrera Chamorro. Servicio de Cirugía Pediátrica. Fundación Hospital Infantil Los Ángeles. Pasto, Colombia  
E-mail: cccabrerach@gmail.com

Recibido: Mayo 2018

Aceptado: Junio 2018

**Tabla I. Distribución de masas ováricas.**

<i>Tumores benignos</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>	<i>Tumores malignos</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Quiste funcional	30	61,2	Células de la granulosa	1	20,0
Teratoma maduro	11	22,4	Disgerminoma	3	60,0
Cistoadenoma seroso	7	14,3	Seno endodérmico	1	20,0
Mielopoyesis extra medular	1	2,0			
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>	<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100,0</b>

malignidad<sup>(6)</sup>. Sin embargo, las tasas de cirugía preservadora de ovario, ooforectomía y cirugía de estratificación tumoral varían ampliamente según el especialista referido y el escenario de atención en el Servicio de Urgencias o cirugía electiva; debido a que las guías de diagnóstico y manejo de masas ováricas con alto nivel de evidencia son escasas<sup>(1,6,7)</sup>. Igualmente, aunque el manejo quirúrgico se ha centrado en la preservación ovárica, son inciertos los efectos a largo plazo de la función gonadal, fertilidad, riesgo de recidiva y tumor contralateral de las diferentes opciones de cirugía<sup>(2,3)</sup>.

El objetivo de este estudio es la revisión del diagnóstico y manejo quirúrgico de las pacientes pediátricas con masas ováricas, mediante la identificación de factores de riesgo preoperatorios de malignidad, la evaluación del manejo quirúrgico y sus resultados clínicos a corto y mediano plazo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de corte transversal, en pacientes de 1 a 18 años de edad, intervenidas quirúrgicamente por masas ováricas, entre enero de 2014 y diciembre de 2017, en el Servicio de Cirugía Pediátrica de la Fundación Hospital Infantil Los Ángeles, Pasto, Colombia, tercer nivel de atención de complejidad.

La información registrada por los investigadores se tomó de historias clínicas y de la base de datos del Servicio de Cirugía Pediátrica. Se incluyó a todas las pacientes con reporte de patología y se excluyó a pacientes con diagnósticos de quistes paratubáricos y torsión ovárica sin masa asociada.

La variable principal del estudio fue malignidad ovárica, determinada en el reporte de patología. Se registró la edad y cuadro clínico de las pacientes, características imagenológicas de las masas, (diámetro mayor, lado comprometido, lesión quística, lesión heterogénea, lesión sólida), marcadores tumorales preoperatorios como  $\alpha$ -fetoproteína ( $\alpha$ -FP), gonadotropina coriónica humana subunidad beta ( $\beta$ -HCG), lactato deshidrogenasa (LDH), CA-125; hallazgos y procedimiento quirúrgico (cistectomía, tumorectomía, ooforectomía) y resultados postoperatorios.

Para la estratificación del riesgo preoperatorio de malignidad (bajo, intermedio, alto) y el abordaje quirúrgico a seguir, se aplicó los algoritmos de masa ovárica que incorporan guías basadas en la evidencia, que tienen en cuenta características

demográficas, características imagenológicas del tumor y marcadores tumorales<sup>(1,3,8)</sup>.

La cirugía por vía laparoscópica fue realizada en pacientes con tumores de ovario pequeños (< 9 cm), con bajo riesgo de malignidad o en los casos de sospecha clínica o ecográfica de torsión anexial. La mayor indicación de cirugía preservadora de ovario (cistectomía, tumorectomía) fue masas con bajo riesgo de malignidad y existencia de plano de disección entre el tumor y el tejido ovárico. En los casos de evidenciar torsión anexial, se realizó detorsión y de acuerdo a la recuperación de la perfusión ovárica y en las dos condiciones anteriormente mencionadas se realizó cirugía preservadora de ovario, caso contrario se efectuó ooforectomía.

El seguimiento postoperatorio de las pacientes fue llevado a cabo por el Servicio de Cirugía Pediátrica; y en los casos de masas malignas se hizo en conjunto con el Servicio de Oncohematología Pediátrica.

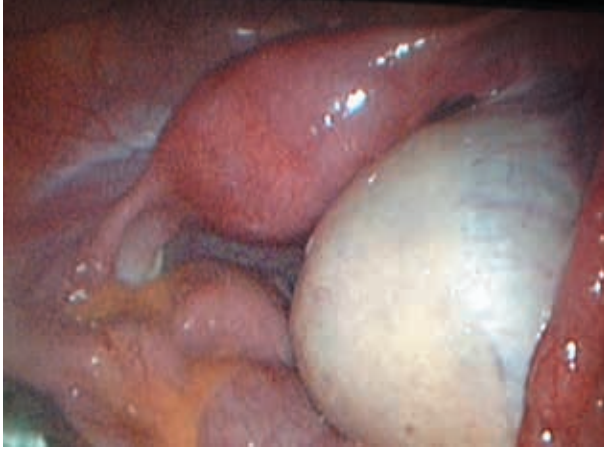
El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Infantil Los Ángeles y fue clasificado como “Riesgo mínimo” de acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993.

Las variables cualitativas se resumieron en forma de frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión. Se compararon las variables independientes cualitativas con la variable respuesta usando la prueba de  $\chi^2$  y cuantitativas con la prueba de *t* de *student*. Todos los análisis se realizaron con un 95% de confianza en el software SPSS®, versión 21. El valor de *p* menor a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

En este estudio fueron intervenidas quirúrgicamente 54 pacientes con masas ováricas; la distribución de los tumores benignos fue del 90,75% y malignos del 9,25% (Tabla I).

La edad media de las pacientes fue de 14,7 años y no hubo relación estadística con el riesgo de malignidad ( $p = 0,12$ ) al igual que la lateralidad ( $p = 0,619$ ). El cuadro clínico de dolor abdominal agudo fue el síntoma más frecuente para tumores benignos, mientras que la sensación de masa abdominal fue para tumores malignos ( $p = 0,001$ ). En las pacientes con cuadro clínico de masa abdominal, dolor abdominal crónico (> 1 mes de evolución) y alteraciones en el ciclo menstrual



**Figura 1.** Masa ovárica quística.



**Figura 2.** Masa ovárica sólida.

(principalmente dismenorrea) la cirugía fue programada de forma electiva.

El diámetro promedio de los tumores ováricos fue de 7,68 cm (+/- 2,36 cm). Los tumores grandes (> 9 cm) fueron asociados con malignidad ( $p = 0,001$ ). Las masas ováricas malignas fueron más grandes que las benignas, media de 19,4 cm vs 6,49 cm ( $p = 0,0001$ ) y tuvieron mayor componente sólido en los hallazgos imagenológicos ( $p = 0,001$ ) (Figs. 1 y 2). Marcadores tumorales positivos fueron asociados con malignidad ( $p = 0,001$ ), estos fueron solicitados a pacientes con masas grandes y/o con características heterogéneas o sólidas (Tabla II).

En la tabla III, se indica que se llevaron a cabo 25 (46,2%) procedimientos quirúrgicos por vía laparotomía, 27 (50%) laparoscopia convencional y 2 (3,7%) laparoscopia asistida. En 43 (87,75%) de los tumores benignos se realizó cirugía preservadora de ovario. A 11 (20,3%) del total de las pacientes se

**Tabla II. Variables prequirúrgicas pacientes con masas ováricas.**

		Patología						P
		Benigno		Maligno		Total		
		Número	%	Número	%	Número	%	
Cuadro clínico	Abdomen agudo	33	67,3	0	0,0	33	61,1	0,001
	Dolor crónico	3	6,1	0	0,0	3	5,6	
	Masa	8	16,3	5	100,0	13	24,1	
	Dismenorrea	5	10,2	0	0,0	5	9,3	
Características imagenológicas	Masa quística	34	69,4	0	0,0	34	63,0	0,0001
	Masa heterogénea	10	20,4	0	0,0	10	18,5	
	Masa sólida	5	10,2	5	100,0	10	18,5	
Lado	Izquierdo	8	16,3	0	0,0	8	14,8	0,619
	Derecho	16	32,7	2	40,0	18	33,3	
	Indeterminado	25	51,0	3	60,0	28	51,9	
Masa pequeña masa grande	< 9 cm diámetro	38	77,6	0	0,0	38	70,4	0,0001
	> 9 cm diámetro	11	22,4	5	100,0	16	29,6	
Marcadores tumorales	Negativos	48	98,0	0	0,0	48	88,9	0,0001
	Positivos	1	2,0	5	100,0	6	11,1	
Edad*		15	2,36	12,4	2,96	14,7	2,50	0,12
Diámetro*		6,49	2,85	19,40	11,57	7,68	5,64	0,0001

\*Variables cuantitativas mediana y desviación estándar.

**Tabla III. Manejo quirúrgico de pacientes con masas ováricas.**

		<i>Tumores benignos</i>	<i>Tumores malignos</i>	<i>Total</i>
Técnica quirúrgica	Laparotomía	20	5	25
	Laparoscopia	27	0	27
	Laparoscopia asistida	2	0	2
	<b>Total</b>	49	5	54
Hallazgos quirúrgicos	Masa quística	34	0	34
	Masa heterogénea	10	0	10
	Masa sólida	5	5	10
	<b>Total</b>	49	5	54
Manejo quirúrgico	Cistectomía	34	0	34
	Tumorectomía	9	0	9
	Ooforectomía	6	5	11
	<b>Total</b>	49	5	54
Seguimiento (meses)		2,3 (1-12)	13,8 (5-25)	3,4 (1-25)

efectuó ooforectomía. Las masas malignas fueron resecaadas por laparotomía empleando los principios de estadificación de cirugía oncológica según el *Children's Oncology Group (COG)* del 2004 y recibieron quimioterapia adyuvante, no se presentaron complicaciones intraoperatorias como ruptura de tumor.

En 17 pacientes se presentó como hallazgo quirúrgico intraoperatorio masa ovárica torcida, la mayoría fueron tumores benignos (n = 14). En estos casos se efectuó ooforectomía en 3 tumores malignos y en 5 tumores benignos con evidencia macroscópica de necrosis irreversible posterior a la detorsión anexial. En el resto de las pacientes se realizó detorsión más cirugía preservadora de ovario.

La estancia hospitalaria postoperatoria fue en promedio de 2,84 días; con reporte de una infección superficial del sitio operatorio. El seguimiento postoperatorio de las pacientes fue en promedio de 3,4 meses (1-25 meses), para las masas benignas fue de 2,3 meses (1-12 meses) y para las malignas de 13,8 meses (5-25 meses). En el control postquirúrgico, 11 pacientes (20,3%), refirieron dolor pélvico asociado a alteraciones del ciclo menstrual. No hay reportes de recidiva, ni tumor de ovario contralateral.

## DISCUSIÓN

La mayoría de las masas ováricas en la población pediátrica son benignas, con tasas entre el 80 al 90%<sup>(1-4,7,9)</sup>. En este estudio la incidencia fue del 90,75%, siendo en gran proporción quistes funcionales y teratomas maduros.

El balance óptimo entre cirugía oncológica y preservadora de ovario es uno de los objetivos en el diagnóstico y manejo de las masas ováricas en la infancia. Aunque los estudios actuales recomiendan tratamiento conservador para asegurar la futura fertilidad, algunas series presentan resultados contradictorios sobre los efectos en la función gonadal, riesgo de recurrencia y tumor contralateral; al comparar la cirugía de preservación ovárica con la ooforectomía<sup>(1-3,6,10)</sup>.

Debido a la presentación heterogénea de las masas ováricas, publicaciones recientes han propuesto sus algoritmos de diagnóstico y manejo; teniendo en cuenta hallazgos clínicos, imagenológicos y de laboratorio; para estadificar el riesgo de preoperatorio de malignidad e intervención quirúrgica a realizar<sup>(1,3,6)</sup>.

En este estudio, la edad media a la intervención quirúrgica fue de 14,7 años; y similar a otras series publicadas<sup>(1,6)</sup>, no hubo relación con mayor riesgo de malignidad ( $p = 0,12$ ).

El cuadro clínico de dolor abdominal agudo fue el síntoma más frecuente para tumores benignos, mientras que la sensación de masa abdominal fue para tumores malignos ( $p = 0,001$ ). Se considera que el abdomen agudo puede ser secundario a complicaciones como torsión o ruptura, en donde la intervención quirúrgica es urgente<sup>(4,7,9)</sup>; y en síntomas tardíos como sensación de masa o alteraciones del ciclo menstrual, la cirugía debe ser programada previa realización de imágenes diagnósticas como ecografía y resonancia nuclear magnética, las cuales ayudan a determinar localización, tamaño, características estructurales y posibles márgenes de resección del tumor<sup>(3,4,9)</sup>.

Los resultados del estudio muestran que las masas grandes y con componentes sólidos, se asocian con mayor riesgo de malignidad. Este tipo de masas tienen un riesgo de malignidad general del 26,5% y está indicado ooforectomía unilateral más cirugía oncológica para su estadificación según las guías del COG 2004<sup>(3,5,6,11)</sup>.

Los marcadores tumorales se consideran útiles para la estadificación del riesgo y monitorización de recurrencia postoperatoria de las masas ováricas<sup>(7)</sup>. Algunas series recomiendan tomar marcadores tumorales cuando las masas sean grandes o tengan características heterogéneas o sólidas, destacando que solo fueron positivos en el 51% de los casos<sup>(3,9)</sup>. En este estudio las 5 pacientes con masas ováricas malignas tuvieron marcadores tumorales positivos; y se les realizó ooforectomía más cirugía de estadificación tumoral por laparotomía, con negativización de los valores séricos en sus controles postoperatorios.



En publicaciones recientes las masas ováricas pequeñas sin componentes sólidos y marcadores tumorales negativos tuvieron una probabilidad post test de 0,25% de malignidad. Se destaca la cirugía preservadora de ovario como primera línea de tratamiento, cuando exista un plano de disección entre el tejido ovárico y tumoral<sup>(3,4,6,9)</sup>. En el 87,75% de las pacientes con masas benignas se efectuó cirugía preservadora de ovario y la mayoría por vía laparoscópica (53,7% del total de las cirugías). La resección de tumores de ovario por cirugía mínimamente invasiva ha sido reportada como factible y segura; sin aumentar la tasa de complicaciones intraoperatorias como ruptura tumoral<sup>(7)</sup>.

En pacientes con alto riesgo preoperatorio de malignidad, la ooforectomía más cirugía oncológica de estadificación son consideradas el manejo de elección<sup>(8,10,11)</sup>. La tasa de ooforectomía en nuestro estudio fue del 20,3%, incluyendo 5 tumores malignos, un teratoma maduro con marcadores tumorales positivos y 5 tumores benignos torcidos con evidencia macroscópica de necrosis irreversible posterior a la detorsión anexial. Un estudio indica que la tasa de ooforectomía fue dos veces mayor en pacientes con ovarios torcidos comparado con los no torcidos (42 vs 88%,  $p < 0,0001$ )<sup>(12)</sup>. Sin embargo, con el incremento en la evidencia de que la apariencia macroscópica del ovario y su presunta necrosis al tiempo de la detorsión no se correlaciona con la actual o futura capacidad del desarrollar folículos, la baja tasa de malignidad (2% de masas ováricas torcidas), la baja tasa de recurrencia (0-4%), el no riesgo de embolismo pulmonar; la detorsión y/o la cirugía preservadora de ovario deben ser consideradas como primera opción de tratamiento, con estricta vigilancia postoperatoria clínica e imagenológica para confirmar función ovárica y excluir masa o malignidad subyacente<sup>(1,8,9,13,14)</sup>. La ooforectomía no debe ser realizada en casos de torsión de masas ováricas, a menos que haya un riesgo alto o malignidad conocida<sup>(1-3,12)</sup>.

En el seguimiento postoperatorio de las pacientes, se destaca que no hay reportes de recidiva ni tumor contralateral. En 20,3% de los casos presentaron dolor pélvico asociado a alteraciones del ciclo menstrual, menor a las tasas reportadas en otros estudios del 50-80%<sup>(3,4)</sup>. Un indicador de la futura fertilidad y de la función gonadal son los ciclos menstruales regulares. En estudios retrospectivos, se comparó cirugía preservadora de ovario con ooforectomía unilateral, destacando no alteración de la potencial fertilidad y menor tasa de irregularidad menstrual en pacientes con ovario único, lo cual se debe corroborar en estudios de mayor grado de evidencia<sup>(2,15)</sup>.

La revisión retrospectiva de corte transversal de nuestro estudio, con una muestra pequeña y un corto tiempo de seguimiento posoperatorio, son limitaciones para generar un alto poder de análisis estadístico. Por consiguiente, esta serie podrá servir como base de futuros estudios retrospectivos multicéntricos y prospectivos para lograr la implementación del mejor algoritmo en el diagnóstico y manejo de las masas ováricas en la población infantil.

## CONCLUSIONES

Masas ováricas grandes, con componentes sólidos y marcadores tumorales positivos son predictores de malignidad.

Se considera que la cirugía preservadora de ovario por vía mínimamente invasiva es el manejo de elección para masas con bajo riesgo de malignidad; mientras que la ooforectomía más estadificación tumoral, será para los casos de alto riesgo de malignidad.

Es necesario realizar estudios prospectivos de la función gonadal, riesgo de recurrencia tumoral y compromiso contralateral comparando la cirugía preservadora de ovario vs la ooforectomía con el fin de unificar criterios de diagnóstico, tratamiento y resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Papic JC, Finnell SM, Slaven JE, Billmire DF, Rescorla FJ, Leys CM. Predictors of ovarian malignancy in children: overcoming clinical barriers of ovarian preservation. *J Pediatr Surg.* 2014; 49: 144-7.
2. Zhai A, Axt J, Hamilton EC, Koehler E, Lovvorn HN 3rd. Assessing gonadal function after childhood ovarian surgery. *J Pediatr Surg.* 2012; 47: 1272-9.
3. González DO, Cooper JN, Aldrink JH, Hewitt GD, Fallat ME, Minneci PC, et al. Variability in surgical management of benign ovarian neoplasms in children. *J Pediatr Surg.* 2017; 52: 944-50.
4. Azarakhsh N, Grimes S, Chotai PN, Shephard C, Huang EY. Post-resection outcomes for pediatric ovarian neoplasm: is ovarian-preserving surgery a good option? *Pediatr Surg Int.* 2017; 33: 97-104.
5. Madenci AL, Levine BS, Laufer MR, Boyd TK, Voss SD, Frazier AL, et al. Poor adherence to staging guidelines for children with malignant ovarian tumors. *J Pediatr Surg.* 2016; 51: 1513-7.
6. Madenci AL, Levine BS, Laufer MR, Boyd TK, Voss SD, Zurakowski D, et al. Preoperative risk stratification of children with ovarian tumors. *J Pediatr Surg.* 2016; 51: 1507-12.
7. Özcan R, Kuruoğlu S, Dervisoğlu S, Eliçevik M, Emir H, Büyükkınal C. Ovary-sparing surgery for teratomas in children. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29: 233-7.
8. Aldrink JH, González DO, Sales SP, Deans KJ, Besner GE, Hewitt GD. Using quality improvement methodology to improve ovarian salvage for benign ovarian masses. *J Pediatr Surg.* 2018; 53: 67-72.
9. Oue T, Uehara S, Sasaki T, Nose S, Saka R, Yamanaka H, et al. Treatment and ovarian preservation in children with ovarian tumors. *J Pediatr Surg.* 2015; 50: 2116-8.
10. Eskander RN, Bristow RE, Saenz NC, Saenz CC. A retrospective review of the effect of surgeon specialty on the management of 190 benign and malignant pediatric and adolescent adnexal masses. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011; 24: 282-5.
11. Amies Oelschlager AM, Gow KW, Morse CB, Lara-Torre E. Management of Large Ovarian Neoplasms in Pediatric and Adolescent Females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016; 29: 88-94.
12. Oltmann SC, Fischer A, Barber R, Huang R, Hicks B, Garcia N. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance *J Pediatr Surg.* 2010; 45: 135-9.

13. Campbell BT, Austin DM, Kahn O, McCann MC, Lerer TJ, Lee K, et al. Current trends in the surgical treatment of pediatric ovarian torsion: we can do better. *J Pediatr Surg.* 2015; 50: 1374-7.
14. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, Baird R, Cameron DB, Arnold MA, et al. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2017; 16. pii: S0022-3468(17)30709-1.
15. Small CM, Manatunga AK, Klein M, Domínguez CE, Feigelson HS, McChesney R, et al. Menstrual cycle variability and the likelihood of achieving pregnancy. *Rev Environ Health.* 2010; 2) :369-78.