여성 암 환자의 가임력 보존

박 찬 우

단국의대 제일병원 산부인과 난임·생식내분비분과

Fertility Preservation in Female Cancer Patients

Chan Woo Park

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea

Recent anticancer treatments have led to significant reduction in mortality, but also to an increase in unwanted side effects such as loss of fertility. Combined with an increased age for childbearing, a higher number of cancer survivors require fertility preservation to be pregnant after cancer treatment. The threat of cancer treatment-related infertility can lead to psychological distress, and many patients are interested in maintaining fertility and future pregnancy at the time of cancer diagnosis. International guidelines recommend that physicians discuss, as early as possible, with all patients of reproductive age their risk of infertility from the disease and/or treatment and inform fertility preservation options. Embryo/oocyte cryopreservation are standard strategies for fertility preservation in female patients. Another strategy is pharmacological protection with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH agonist). Ovarian tissue cryopreservation is still considered experimental techniques. In the present manuscript, we summarize and discuss the up-to-date knowledge on fertility preservation in women with cancer patients.

Key Words: female, cancer, fertility preservation

서 론

암의 조기 진단과 항암치료의 발달로 여성 암 환자의 생존율은 상승하고 있지만 항암치료로 인한 합병증은

삶의 질을 저하시키는 문제로 남아있다. 그 가운데 하나가 가임력의 저하이다.

항암치료 시 동반되는 오심, 구토, 탈모의 합병증은 항암치료 동안 일시적으로 발생하지만 가임력은 비가역적으로 소실되어 항암치료로 저하된 가임력은 회복이 불가능하여 불임의 원인이 된다. 특히 가임기 이전 소아 암 환자나 사춘기 여성 암 환자들은 이를 인지하지 못한 채 항암치료가 시행되는 경우가 많으며, 항암치료로 인한 가임력의 저하는 향후 인생의 또 다른 문제로 다가올 수 있다(Schover, 1999; Schover et al., 1999; Duffy & Allen, 2009; Rosen et al., 2009; Howard-

교신저자: 박찬우, 서울시 중구 서애로 1길 17
단국의대 제일병원 산부인과
전화번호: 02-2000-7526, 팩스번호: 02-2000-7790
E-mail: chanwoopark0805@gmail.com
접수일자: 2016년 6월 28일, 수정일자: 2016년 8월 30일
게재확정일자: 2016년 9월 3일

Copyright © 2016 by The Korean Society of Maternal and Child Health

Anderson et al., 2012). 가임기 여성에서 ‘불임’은 우울증, 불안감 같은 심리적 불안정을 유발 할 수 있으며, 이로 인한 정신적 스트레스는 성공적인 항암치료에도 불구하고 삶의 질을 저하시키는 원인이 된다(Partridge et al., 2004). 따라서 여성 암 환자는 항암치료로 인한 가임력 저하의 합병증에 대해 설명을 듣고 가임력을 보존할 수 있는 기회를 제공받아야 한다(Loren et al., 2013).

보조생식술(assisted reproductive technology, ART)과 동결보존 기술의 발달로 다양한 가임력 보존방법이 제시되고 있으며 암 환자에서 가임력 보존은 ‘Oncofertility’라는 학문으로 자리잡고 있다. 최근에는 그 대상이 암 환자에서 자가면역 질환, 조기난소부전(premature ovarian insufficiency, POI) 환자 및 사회생활로 결혼을 미루는 미혼 여성(social freezing)으로 영역이 확대되고 있다.

아직까지 국내에서 여성 암 환자에게 항암치료로 인한 가임력 저하 및 가임력 보존에 대한 정보 제공이 미흡한 실정으로 암을 진단하고 치료하는 중앙 주치의와 가임력 보존 시술을 담당하는 난임 및 생식내분비 의사 간 긴밀한 협진으로 여성 암 환자에게 가임력을 보존하는 기회를 제공하여야 한다.

본 론

1. 여성의 가임력

여성의 가임력은 30세 초반부터 감소하기 시작하여 후반에는 급격히 감소하며, 폐경을 맞이하는 평균 연령은 대략 50대 초반인 반면 가임력은 이보다 6~7년 선행하여 소실된다. 따라서 현재 월경을 유지하고 있다 해서 가임력을 유지하고 것은 아니다(Broekmans et al., 2009).

여성의 가임력은 난소 내 생식세포 수에 의해 결정되며, 생식세포는 난층의 과립막세포(granulosa cell)에 둘러싸여 원시난포(Primordial follicle, PMF)를 형성하고 생식세포의 기능적 단위(functional unit)를 구

성한다. 원시난포는 태생기(gestational week) 6~8주에 유사분열을 시작하여 태생기 16~20주경 6~7백만 개로 최대 수에 달하고 이 후 세포사멸(apoptosis)에 의해 수가 감소하여 출생 시 약 1~2백만 개로 감소한다. 초경을 시작하는 사춘기에 원시난포는 약 30만 개로 감소하며, 원시난포가 약 1,000개로 감소하면 폐경을 맞이하는 것으로 알려져 있다(Faddy et al., 1992). 각각의 연령에서 남아 있는 원시난포의 수(PMF pool)를 난소 예비력(ovarian reserve)이라 하며, 원시난포의 수적 감소는 가임력의 저하를 의미한다. 따라서 연령이 증가함에 따라 가임력은 저하하며, 개인 간 감소율에 차이가 있어 같은 연령에도 불구하고 가임력이 현저히 저하된 경우를 볼 수 있다.

2. 가임력 평가

항암치료 전 가임력을 평가하고 항암치료 후에도 가임력의 추적 관찰이 필요하다. 가임력이 저하하면 월경 주기가 변할 수 있으며, 특히 월경 주기가 단축 되고 안면 홍조와 같은 증상을 동반할 수 있다. 하지만 정상적인 월경 주기를 유지하는 가운데서도 가임력이 저하할 수 있으므로 월경 주기의 변화는 가임력을 평가하는 지표가 되지 못 한다. 월경 시작 3일째 측정할 혈중 난포 자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH), 인히빈(inhibin) B 및 항물러관호르몬(anti-müllerian hormone, AMH) 수치나 월경 3일째 측정할 동난포수(antral follicle count, AFC)가 가임력을 반영하는 지표로 알려져 있으며, 이 가운데 AMH와 AFC가 민감도와 특이도가 높은 지표로 이 가운데 혈중 AMH 수치는 월경 주기와 무관하게 측정할 수 있는 장점이 있다(Faddy et al., 1992; Nelson, 2013).

3. 항암 치료에 의한 가임력 저하

항암치료로 인해 원시난포의 소실율이 증가하여 조기에 가임력이 저하하며, 항암치료 시 환자의 연령, 항암제 종류 및 치료 기간에 따라 차이를 나타낸다(Ben-

Aharon, 2012). 항암치료제에 의한 가임력 저하와 더불어 치료에 소요되는 시간 경과로 인해 가임력 소실은 가증된다. 가임력이 이미 저하된 상태에서 항암 치료를 받는 경우에는 불임이 야기될 수 있다(Meirow et al., 2010).

1) 가임력 저하 기전(Burnout theory)

난소 내 원시난포는 대부분 휴지기 상태(resting stage)로 일부 원시난포만이 성장 난포(growing follicle)로 발달하여 배란에 이른다. 이는 휴지기 난포에서 분비하는 난포 발달 및 성장에 관여하는 신호 전달 체계(signaling pathway)인 PI3K/PTEN/Akt pathway와 성장 난포에서 분비되는 억제요소(suppressive factors)간 균형 잡힌 조절(balanced regulation)에 의해 난포 성장이 조절된다(Sullivan & Castrillon 2011). 그러나 항암 치료로 인해 성장 난포가 손상을 받게 되어 성장 난포에서 억제요소 분비가 저하되고 휴지기 난포의 PI3K/PTEN/Akt pathway가 활성화되어 휴지기 상태에서 성장 난포로의 발달이 가속화되어(Kalich-Philosoph et al., 2013) 휴지기 원시난포가 고갈되는 'burnout' 가설로 가임력의 저하를 설명하고 있다(Roness et al., 2013).

2) 항암화학치료(Chemotherapy)에 의한 가임력 저하

항암치료에 의한 가임력 소실은 치료 당시 환자의 연령 및 약제의 종류, 용량에 따라 차이가 있으며 환자의 연령과 약제의 용량에 비례하여 가임력이 저하한다. 일반적으로 alkylating 약제가 난소 기능 손상이 제일 큰 것으로 알려져 있으며 항암치료제의 생식선 독성(gonadotoxicity)에 따라 고위험, 중등도 및 저위험 군으로 분류한다(Table 1) (Fleischer et al., 2011).

3) 방사선치료(Radiotherapy)에 의한 가임력 저하
방사선 치료는 모든 연령에서 난소 기능을 저하시키며 난소 기능 저하는 방사선 조사량, 조사 부위 및 환자의 연령에 따라 좌우된다(Gosden et al., 1997; Speiser et al., 1973). 난소 예비력의 50%가 저하하는 방사선 조사량은 2 Gy 미만으로 알려져 있으며, 40 세 이하 여성의 경우 조기 난소 부전을 유발하는 방사선 조사량은 20 Gy, 40세 이상 고령 여성에서는 6 Gy의 조사량으로 난소 부전이 유발 될 수 있다(Rodriguez-Wallberg & Oktay 2010).

자궁경부암과 직장암 또는 중추신경계 종양으로 방사선치료 시 가임력이 저하하는 방사선 조사를 받게 된다. 또한 호지킨병(Hodgkin's disease) 등 혈액종양의 골반림프절 방사선치료 또는 골수이식 전 전신 방사선 조사 시에도 가임력 소실을 유발할 수 있는 방사선 양이 조사되어 불임의 원인이 될 수 있다.

4. 가임력 보존 방법

가임력 보존을 위해 암 진단과 동시에 가임보존 시술을 시행하는 난임 및 생식내분비 전문의에게 조기 의뢰(early referral)가 중요하다(Goldfarb et al., 2016). 진단과 동시에 의뢰 시 가임력 보존에 대한 정보 제공이 용이하고 항암치료 일정에 맞춰 추가적인 가임력 보존 시술이 가능하여 동결하는 난자 및 배아 수를 극대화하여 항암치료 후 임신 시도 시 누적 임신 및 출산율을 높일 수 있다. 배우자 유무 또는 항암 치료 스케줄에 따라 환자 개개인의 상황에 맞는 맞춤형 가임 보존 시술을 시행한다.

1) 난소 전위(Ovarian transposition, oophoropexy)
방사선치료를 받는 여성에게 난소를 방사선 조사 범

Table 1. Toxicity of Chemotherapy on Female Reproduction

High risk	cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan, mechlorethamine, melphalan
Intermediate risk	doxorubicin, epirubicin, cisplatin, docetaxel, paclitaxel
Low risk	vincristine, methotrexate, 5-fluorouracil, trastuzumab

위 밖으로 이동시키는 방법으로 확립된 가임력 보존 방법 가운데 하나이다. 주로 자궁경부암, 질암, 골반육종, 호지킨병 등에서 방사선 조사 전에 시행할 수 있다.

난소 전위 시 난소에 미치는 방사선 조사량이 5~10%로 감소하며, 복강경을 통한 시술로 시행할 수 있다. 하지만 실제 가임력 보존의 정도는 65~90%로 다양하게 보고되고 있으며, 이는 방사선 조사량이 산란되어 가임력이 저하하는 것으로 알려져 있다(Gubbala et al., 2014).

2) 동결보존(Cryopreservation)

항암치료 전에 난자, 배아 및 난소조직을 동결하여 항암치료 후 융해하여 임신을 시도한다. 난자 및 배아 동결 시 다수의 난자 획득을 위해 난임 환자에서 시행하는 체외수정시술과 유사하게 과배란유도(controlled ovarian stimulation, COS)를 시행한다. 전형적인 과배란유도는 월경 시작 2~3일에 맞춰 과배란유도를 위한 주사제를 투여하나 최근에는 월경 주기에 관계 없이 과배란유도가 가능하여(von Wolff et al., 2009; Sönmezer et al., 2011) 항암치료 전 약 2주간의 시간적 여유가 있는 경우에는 과배란유도를 시행하여 다수의 성숙 난자를 획득 하여 난자를 동결하거나 배우자가 있는 경우에는 배아 동결을 시행한다.

(1) 배아 동결(Embryo freezing)

현재까지 알려진 가임력 보존 방법 중 임신 성공률이 가장 높은 방법으로 배우자가 있는 경우 시행한다. 배아는 동결에 의한 손상에 저항력이 강하여 동결 후 융해 시 생존율은 80~90%, 융해 후 배아 이식 시 30~40%의 주기당 임신율을 보고하여 신선 배아 이식과 유사한 임신율을 보고 하고 있다(Marrs et al., 2004). 배아 동결을 위해 과배란유도 후 난자 채취까지 약 2주가 소요되므로 즉시 항암치료를 시행해야 하는 경우에 시행하기 어렵다.

유방암과 같은 호르몬 민감성 종양의 경우 타목시펜(tamoxifen)과 방향족화효소 억제제(aromatase inhibitor)인 레트로졸(letrozole)을 병합하여 과배란유

도를 시행하며(Dahhan et al., 2013; Balkenende et al., 2013), 레트로졸을 병합 투여한 경우 혈중 에스트로겐 농도의 상승 없이 과배란유도를 시행할 수 있는 장점이 있다(Oktay, et al., 2005).

(2) 성숙난자 동결(Mature oocyte freezing)

사춘기 또는 배우자가 없는 미혼 여성에서 성숙 난자 동결을 시행할 수 있다. 과배란유도 후 채취한 난자는 수정 과정 없이 동결하며, 최근 초자질화 동결법(vitri-fication)을 사용 하여 융해 후 생존율 및 임신율이 증가하여 동결 배아와 유사한 임신율을 보고하고 있다(Noyes et al., 2009).

(3) 미성숙 난자를 이용한 동결(In vitro matured oocyte freezing)

과배란유도 없이 미성숙 난자(immature oocyte)를 채취하여 체외에서 성숙시킨 후 성숙 난자를 동결하며, 항암 치료가 임박한 경우 과배란유도 없이 시행할 수 있다.

(4) 난소조직 동결(Ovarian tissue freezing)

소아 암 또는 사춘기 이전 여성 암 환자에서 시행한다. 난소조직을 얻기 위해 복강경 수술이 필요하며 과배란유도 없이 난소 조직 동결까지 약 2~3일 소요되므로 항암 치료가 임박하여 시간적 여유가 없는 경우에 시행한다. 난소조직 동결 시 난소조직에서 미성숙난자를 채취하여 추가로 난자 동결을 시행하여 효용성을 높일 수 있다(Rodriguez-Wallberg et al., 2010).

3) 생식샘자극호르몬 분비호르몬 작용제(Gnadotropin releasing hormone agonist, GnRH agonist)

항암 치료 중에 생식샘자극호르몬 분비호르몬 작용제를 투여하여 가임력 보존을 시행한다. 난소내 원시난 또는 생식샘자극호르몬(gonadotropin)에 의해 휴지기에서 성장 난포(growing follicle)로 발달하고 성장 난포는 항암치료에 쉽게 손상 받게되므로 GnRH agonist를 투여하여 생식샘자극호르몬 분비를 억제하여 성장

난포로의 발달을 저해하여 항암치료로 인한 손상으로부터 난소를 보호한다. GnRH agonist 투여 후 효과를 나타내기까지 1주 이상 소요되므로 항암 치료 최소 1주 전에 투여한다.

항암치료 전 GnRH agonist를 투여한 경우 월경이 회복되는 빈도가 증가함을 보고하고 있으나 가임력 보호에 대한 효과를 알기 위해서는 전향적 무작위 임상연구 필요하다(Bedaiwy, et al., 2011). 최근 2015년 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 음성 유방암 환자에서 항암치료와 병행하여 GnRH agonist (goserelin 제제) 투여하고 2년 후 난소기능 소실(ovarian failure)을 추적 관찰한 결과 난소기능이 소실된 환자 비율이 GnRH agonist 병행 투여 군에서 유의하게 감소하여 가임력 보존에 효과가 있음을 보고하였다(Moore et al., 2015).

5. 동결 보존 후 암 생존자에서 임신 시도

동결 보존을 시행한 경우 항암치료 후 배아, 난자 및 난소 조직을 융해하여 임신을 시도한다. 동결 배아는 융해 후 자궁강 내에 이식하고, 동결 난자는 융해 후 정자와 체외에서 수정하여 배아를 이식한다. 동결 배아 융해 후 배아 이식주기당 임신율은 약 30~40%로 동결 당시 여성의 연령이 중요한 요인으로 알려져 있다. 동결 난자의 경우 동결 기술의 발달로 융해 후 생존율이 향상되고 이에 따른 수정율과 임신율도 증가하여 동결 배아와 유사한 융해 후 임신율을 보고하고 있다(Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology, 2013). 난소조직을 동결한 경우 동결 조직 융해 후 골반(orthotopic site) 또는 골반 이외의 장소(heterotopic site)에 이식한 후 난포 성장을 관찰하여 성장 난포에서 난자를 채취하여 체외수정 후 배아를 자궁강 내 이식하여 임신을 시도 한다(Oktay et al., 2004; Sonmezer, Oktay, 2010). 이식 후 성공률은 20% 미만으로 아직은 실험적인 방법이다(Donnez et al., 2013).

항암 치료 후 가임력 평가가 필요하며, 시간이 지남에 따라 가임력이 저하하므로 정기적인 추적 관찰이 필요하다. 가임력이 저하된 경우에는 주기당 임신율이 높은 체외수정시술을 이용하여 적극적인 임신 시도를 권유하며, 미혼 여성의 경우에는 난자 동결을 시행하여 시간 경과에 따른 가임력 저하로부터 이를 보존할 수 있다.

결 론

여성의 가임력은 30대 초반부터 감소하기 시작하고, 암 환자에서 항암치료로 급격히 저하하여 불임이 초래될 수 있다. 따라서 항암치료 전 가임력에 대한 평가가 필요하며, 여성 암 환자는 항암치료로 인한 가임력 저하에 대한 정보를 제공 받고 중앙주치의와 가임보존 시술 담당의 간 긴밀한 협진 속에 항암치료 전 가임력을 보존 할 수 있는 방법을 제공받아야 한다.

참고문헌

- Schover LR. Psychosocial aspects of infertility and decisions about reproduction in young cancer survivors: a review. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(1): 53-9.
- Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999; 86(4):697-709.
- Duffy C, Allen S. Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. *Cancer J* 2009;15(1):27-33.
- Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs* 2009;25(4):268-77.
- Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(5):386-405.
- Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, Rosenberg R, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(20):

- 4174-83.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdaliniski AJ, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500-10.
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30(5):465-93.
- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7(10):1342-6.
- Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* 2013;15:99(4):963-9.
- Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction* 2012;144(2):153-63.
- Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(4):727-39.
- Sullivan SD, Castrillon DH. Insights into primary ovarian insufficiency through genetically engineered mouse models. *Semin Reprod Med* 2011;29(4):283-98.
- Kalich-Philosoph L1, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med* 2013;5(185):185ra62.
- Roness H, Gavish Z, Cohen Y, Meirow D. Ovarian follicle burnout: a universal phenomenon? *Cell Cycle* 2013;12(20):3245-6.
- Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(4):248-54.
- Gosden RG, Wade JC, Fraser HM, Sandow J, Faddy MJ. Impact of congenital or experimental hypogonadotrophism on the radiation sensitivity of the mouse ovary. *Hum Reprod* 1997;12(11):2483-8.
- Speiser B, Rubin P, Casarett G. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer* 1973;32(3):692-8.
- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(5):390-6.
- Goldfarb SB, Kamer SA, Oppong BA, Eaton A, Patil S, et al. Fertility Preservation for the Young Breast Cancer Patient. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1530-6.
- Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;7:69-79.
- von Wolff M1, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lorenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009;92(4):1360-5.
- Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* 2011;95(6):2125. e9-e11.
- Marrs RP, Greene J, Stone BA. Potential factors affecting embryo survival and clinical outcome with cryopreserved pronuclear human embryos. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1766-71.
- Dahhan T1, Balkenende E, van Wely M, Linn S, Goddijn M. Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8(11):CD010240.
- Balkenende EM, Dahhan T, Linn SC, Jager NG, Beijnen JH, Goddijn M. A prospective case series of women with estrogen receptor-positive breast cancer: levels of tamoxifen metabolites in controlled ovarian stimulation with high-dose tamoxifen. *Hum Reprod* 2013;28(4):953-9.
- Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4347-53.
- Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18(6):769-76.
- Rodriguez-Wallberg KA, Borgstrom B, Sheikhi M, Lundqvist ML, Hovatta O. Cryopreservation of

- oocytes and gonadal tissue in a large fertility preservation programme at a teaching hospital. *Hum Reprod* 2010;25 Suppl 1:i104.
- Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;95(3):906–14.e1–4.
- Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923–32.
- Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013;99(1):37–43.
- Oktay K1, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;363(9412):837–40.
- Sonmezer M, Oktay K. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24(1):113–26.
- Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99(6):1503–13.

K C I