



암 환자의 가임력 보존

이상훈 · 김탁

고려대학교 의과대학 산부인과학교실

Fertility preservation for patients with cancer

Sanghoon Lee, MD · Tak Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The survival rate of cancer patients is increasing owing to the early diagnosis and treatment methods. Radiotherapy and chemotherapy may cause serious complications, such as ovarian failure and infertility. In particular, preservation of fertility in women of reproductive age with cancer could improve their quality of life as well as reduce social and psychological pain.

Current Concepts: Embryo or oocyte cryopreservation is a method of fertility preservation; however, it cannot be utilized by all women with cancer because of the complications of the condition and treatment method. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation enables fertility preservation in those needing immediate cancer treatment, such as chemotherapy or radiotherapy, or those unqualified for ovarian stimulation. A recent review reported that frozen-thawed ovarian transplantation led to approximately 130 live births with a conception rate of approximately 30%. Endocrine function recovery occurred in 92.9% of the patients between 3.5 and 6.5 months after transplantation.

Discussion and Conclusion: In this study, we introduced various methods and strategies for improving the outcomes of ovarian tissue cryopreservation and transplantation. These results could serve as a reference for patients and clinicians to choose the best options for fertility preservation based on the patient's current situation and condition.

Key Words: Fertility preservation; Ovary; Cryopreservation; Tissue transplantation

서론

많은 가임 연령의 여성이 매년 암으로 진단받고 있으며, 2017년 미국에서는 약 843,820명의 여성이 암 진단을 받았고, 이 중 45세 미만의 여성이 약 89,000명 이상을 차지

하였다[1]. 2014년 국내 여성 암 환자 수는 104,175명이었고, 2010년부터 2014년까지 암 진단을 받은 전체 환자의 5년 생존율은 70.3%로 꾸준히 상승하고 있는 추세이다[2]. 이러한 생존율 상승에는 항암화학요법, 방사선요법과 같은 의료기술의 발달이 큰 기여를 했다. 하지만 방사선요법과 특히 사이클로포스퍼마이드(cyclophosphamide)와 같은 알킬화제(alkylating agent) 항암화학요법 치료제는 생식샘 독성이 있기 때문에 조기 난소기능 부전을 야기할 수 있으므로 암치료 목적으로 가임기 여성 암 환자에게 사용할 경우에는 더욱 많은 주의 및 가임력 보존을 위한 추가적인 처치가 필요하다[3]. 최근 현대사회에서는 개인적 혹은 직업적 사유로 결혼과 출산을 미루는 여성들이 증가하고 있고, 이는 여

Received: May 30, 2022 Accepted: June 22, 2022

Corresponding author: Sanghoon Lee

E-mail: mdleesh@korea.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

성 암 환자들에게도 예외는 아니다. 그 결과 여성 암 환자들 중 미혼 혹은 기혼이더라도 아직 가족계획을 세우지 못한 경우가 많은 상태로, 암치료 이후 유발될 수 있는 불임은 여성 암 환자에게 심리적인 고통 및 자존감상실과도 직결될 수 있는 문제로 가임력 보존을 위한 노력이 절실히 필요하다[4]. 암치료 이후 생존한 가임기 여성에서 난소기능 회복의 내분비 기능 및 가임력을 보존하는 것은 이후 환자의 삶의 질을 향상시키는 데에도 큰 도움이 될 수 있다. 그러므로 암 환자를 치료하는 산부인과 부인종양학 전문의 및 종양내과 전문의들은 이를 숙지하여 여성 암 환자의 항암치료 전에 가임력 보존을 위한 충분한 설명과 적절한 처치가 이뤄질 수 있도록 기회를 제공할 필요가 있다.

암 환자 치료와 난소손상

과거와 비교 시 항암화학요법과 방사선요법이 발달하여 암치료의 효과와 암 환자의 생존율이 크게 향상되었지만, 안타깝게도 생식샘 손상이 주요 합병증으로 남아있다. 항암화학요법으로 유발된 무월경은 이미 여러 논문에서 보고되었고, 유방암 환자의 53-89%의 발병률을 보인다[5]. 항암제에 의한 생식샘 손상은 위험 정도에 따라서 저위험군, 중간위험군, 고위험군으로 분류되고, 항암제의 종류, 용량, 항암제 투여기간, 환자의 연령에 따라 난소기능 부전 정도는 차이가 있다[6]. 환자의 연령, 난소기능 연령에 상관없이 생식샘 독성이 있는 항암화학요법 치료를 시행한 경우에는 불임을 유발할 수 있고, 원시난포의 수는 연령이 증가함에 따라 감소되기 때문에, 생식샘의 손상 및 불임 위험은 젊은 환자에 비해 고령의 환자에서 더 높게 나타난다[6]. 또한 대부분의 암 환자는 여러 종류의 항암제를 사용하여 항암치료를 받기 때문에 각 특정 약제에 의한 생식샘 손상 정도를 평가하는 것은 쉽지 않다. 방사선에 민감한 원시난포의 특성으로 방사선 치료 결과 난소의 손상이 나타날 수 있고, 이는 방사선의 총 선량, 치료 범위, 분획 일정 및 치료받는 환자의 연령에 따라서 달라질 수 있다[7]. 성인 여성에서는 6 Gray 이상, 사춘기 여성에서는 10 Gray 이상, 그리고 사춘기 이전 소녀에서는 15 Gray

이상의 방사선이 골반 혹은 전체 복부 영역에 노출될 경우 장기간의 무월경 및 방사선에 의한 난포손상이 유발되는 위험성이 있다[8]. 즉, 원시난포의 수는 난자의 전체 풀에 비례하기 때문에 방사선 치료를 받는 젊은 여성 암 환자는 조기 폐경이 훨씬 일찍 발생할 수밖에 없다[7].

가임력 보존에 대한 의료종사자의 인식

미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology) 지침에서는 종양 전문의가 암 환자에게 암치료 이후 불임의 발생 가능성이 있음을 설명하고, 가임력 보존에 관심이 있는 환자들에게는 가임력 보존을 위한 처치에 대한 충분한 설명을 해야 함을 권고하고 있다[9]. 한 설문조사 결과에 의하면, 종양 전문의의 61%가 항암치료 후에 유발되는 생식샘 독성 효과로 암치료 이후 생식력에 가해질 수 있는 영향에 대해 설명한다고 응답하였고, 반면에 45%의 종양 전문의는 가임력 보존 목적으로 환자를 가임력 보존 전문의에게 한번도 의뢰한 적이 없다고 응답하였으며, 15%의 의사만이 가임력 보존 처치를 위해 의뢰한 적이 있다고 응답하였다[10]. 또 다른 연구에서는 성별에 따라 가임력 보존 및 치료법에 대한 정보 노출 정도가 다름을 보고하였다. 암치료 이후 가임력에 미치는 영향에 대한 정보를 들은 남성, 여성 암 환자의 비율은 80% 대 48%이며, 가임력 보존을 위한 치료법에 대한 충분한 설명과 정보를 들은 남성 암 환자와 여성 암 환자의 비율은 68% 대 14%로 전반적으로 여성 암 환자에 비해 남성 암 환자에게 가임력 보존을 위한 정보가 상대적으로 많이 제공되고 있다는 것을 알 수 있다[11]. 이는 남성의 절반 이상이 냉동 정자를 보관한 반면, 여성환자는 약 2%만이 가임력 보존을 시행하였다는 것으로도 알 수 있는 사실이다[11]. 유방암 환자들 중 가임력 보존을 위한 조기 의뢰는 주로 고령, 초기 단계의 유방암, 유방암의 가족력이 있거나 학술센터 참여를 한 경우가 많았고, 그 결과 환자들은 암치료를 받기 전에 가임력 보존을 위한 중재적인 시술을 받은 비율이 높게 나타났다[12]. 한 설문조사에 의하면 소아 혈액종양내과 의사의 절반인 53.3%만이 현재 생식능력 보존 연구

및 기술에 대한 지식을 알고 있었고, 의사의 64.3%는 가임력 보존이 필요한 환자에게 적절한 진료 의뢰 장소와 전문의를 모색하는 데에 어려움이 있음을 알 수 있었다[13]. 대부분의 의사는 항암화학요법 및 방사선 치료가 생식능력에 미치는 부작용에 대해 알고 있지만, 그 지식을 직접적으로 환자에게 자세히 설명하는 것 사이에는 실질적인 격차가 존재할 수밖에 없기 때문에 가임력 보존에 대해 보다 쉽고 접근 가능한 정보의 노출이 필요한 상태이다.

여성의 가임력을 보존하기 위한 방법들

여성의 가임력 보존을 위한 방법으로는 배아 및 난모세포 동결 보존, 난소조직 동결 보존, 난소 억제, 난소 전위 및 보존적 부인과 수술적 방법이 있고, 이는 환자의 나이, 배우자의 존재, 치료방법 및 치료 지연의 가능성을 고려하여 적절한 처치방법을 선택할 수 있다. 배아세포와 난모세포의 냉동 보존은 모두 난소 자극이 필요함으로 월경 시작 후 약 10-14일의 기간이 필요하다[14]. 따라서 항암화학요법을 연기하기 어려울 경우에는 난소 자극 과정을 시행하기 위해서 다음 월경 주기를 기다리지 않고 무작위로 난소 자극을 시행하는 프로토콜을 권장하고 있다[14].

배아 냉동 보존은 가장 확립된 기술로 알려져 있고, 전 세계적으로 널리 이용되고 있는 방법이다. 최근 후향적 코호트 연구 결과 냉동 배아이식 프로토콜은 신선한 이식 프로토콜보다 착상률이 46.8% 대 42.0%로 더 높았고, 진행중인 임신율도 52.0% 대 45.3%로 높은 성적을 거두었다[15]. 실제 냉동 해동된 배아로 전 세계적으로 50만 명 이상의 아기가 태어난 것으로 추정된다[15]. 2013년에 업데이트된 미국 임상종양학회 가이드라인에서 난모세포의 동결 보존이 가임력 보존을 위한 표준방법으로 새롭게 채택되었다. 오랜 기간 동안 난모세포 동결 보존은 완만동결과정 절차를 기반으로 하고 있다. 하지만 완만동결법은 난모세포의 투명대 보존을 어렵게 하는 단점이 있었고, 이러한 결점은 세포질 내 정자 주입기술이 개발된 이후 극복할 수 있게 되었다[16]. 급속동결법(유리화동결법, vitrification)으로 냉동된 난모세포는

세포 골격의 손상뿐만 아니라 세포질 내 얼음 결정체의 형성을 방지하여 난모세포의 기능을 유지할 수 있게 한다. 난모세포 동결방법의 발달 결과로 임신율과 생존율이 높아질 수 있었다[16]. 급속동결된 난자의 착상률은 40%, 임상 임신율은 55%로, 이는 신선한 난자에서 나타나는 착상률, 임신율과 유사한 결과이다[17].

방사선요법 중 가임력 보존을 위해 사용되는 생식샘 차폐는 여성 암의 치료 프로토콜에 포함되어 있다[18]. 만약 생식샘 영역의 차폐가 가능하지 않은 경우에는 난소를 방사선 영역에서 벗어날 수 있도록 수술적 방법으로 다른 위치에 난소를 고정하는 난소 전위를 고려해야 한다. 산부인과 종양 전문의는 일반적으로 네 번째 혹은 다섯 번째 요추의 위쪽 필드 경계에 해당하는 방사선 필드를 고려하여[17], 난소 전위는 방사선 필드의 위쪽 경계에서 최소 3 cm 위에서 시행되어야 한다[17].

화학요법 중 생식샘자극호르몬방출호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 작용제(agonist) 혹은 길항제(antagonist)를 사용하여 난소기능을 억제하는 것은 여전히 논란의 여지가 있는 가임력 보존 방법이다. 이는 항암화학요법을 시행하는 중에는 일시적으로 난소의 기능을 억제하여 난포를 휴면상태로 유지해서 난포 파괴를 예방한다는 이론에 기초한 치료방법이다[19]. 218명의 폐경 전 유방암 환자를 대상으로 시행한 최근 연구에서 GnRH 작용제를 사용한 표준 화학요법을 시행한 그룹과 단독 표준 화학요법을 시행한 그룹을 비교하였다[19]. 그 결과 난소기능 상실은 GnRH 작용제를 사용한 그룹에서 8%, 단독 화학요법을 사용한 그룹에서 22%로 단독 화학요법을 사용한 군에서 높았고, 임신율은 GnRH 작용제를 사용한 군에서 21%, 단독 화학요법을 사용한 그룹에서 11%로 GnRH 작용제를 사용한 군에서 높았다[19]. 태어난 신생아의 수를 비교한 경우, GnRH 작용제를 사용한 그룹에서 18명이 태어났고, 단독 화학요법을 사용한 그룹에서는 12명이 태어났다. 그러나 임신을 시도하는 여성의 임신율을 재계산하였을 때, 두 그룹 간의 유의한 차이는 없는 것으로 확인되었다[19]. 또한 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH), 에스트라다이올(estradiol), 인히빈 B (inhibin-B)를 보존된 난소기능 지표로 사용하였고,

이들은 월경 주기에 따라 농도가 달라지는 경향이 있다. 이전 연구에서는 항물러관호르몬(anti-Mullerian hormone, AMH) 또는 난포 수를 난소기능평가의 독립적인 지표로 사용할 수 있지만, GnRH 작용제는 난소기능평가 지표로서 이점은 없다고 보고하였다[20]. GnRH 작용제를 통해 난소 억제를 함으로써 생식샘 손상을 예방하는 치료에 대한 안정성을 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요한 상태이다.

또 다른 연구에서는 항암화학요법 중 AMH의 치료가 쥐의 난소 예비력을 유의하게 보호할 수 있음을 보여준 바 있다 [21]. AMH는 원시난포 활성화의 음성 조절자 역할을 하는 난포의 과립막 세포에서 생성된다. 시상하부-뇌하수체-생식샘 축의 기능을 방해하는 현재의 호르몬 피임약과는 달리 AMH는 모낭형성의 첫번째 단계에 직접적인 영향을 주어 정지된 원시난포의 풀을 절약할 수 있다. AMH에 의한 원시난포 활성화 억제는 가역적이라는 것이 밝혀졌고, 이는 항암화학요법 동안 쥐에게 효과적인 피임효과가 있다는 것을 입증했으며, 이는 많은 임신에도 여러 가능성을 제공할 수 있는 기회가 될 것이라 예상된다.

항암화학요법 동안 쥐에 이식된 인간 난소조직에 대한 스팅고신-1-포스페이트(sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1P)의 효과를 평가하기 위해 수행된 다른 연구에 의하면, S1P는 난포세포의 사멸 경로를 억제하는 항세포자멸사 제제이다[22]. 이들 연구에서는 S1P를 동시 처리했을 때, 활성화된 caspase 3의 발현을 평가하여 세포사멸 경로의 활성화를 확인했다. S1P와 화학요법의 동시치료법은 단독으로 항암화학요법만 치료한 군과 비교하여 난포의 세포자멸사 백분율이 유의하게 감소함을 확인할 수 있었고, 그 결과는 다음과 같이 보고되었다. S1P+사이클로포스퍼마이드 $32.7 \pm 4.4\%$ 대 사이클로포스퍼마이드 단독 항암요법 $62.0 \pm 3.9\%$; S1P+독소루비신(doxorubicin) $27.1 \pm 7.6\%$ 대 독소루비신 단독 항암요법 $76.7 \pm 7.4\%$ [22]. 이로써 S1P가 항암요법에 의해 유도되는 난포의 세포자멸사를 차단할 수 있음을 입증하였고, 암 환자에서 난소기능 보존을 위해 사용할 수 있는 제제가 될 수 있다는 가능성을 제시했다는 것에 의의가 있다.

가임력 보존의 산부인과 수술은 생식 기관을 최대한 보존하여 이후의 가임력을 유지하기 위한 방법이다. 이 중 대표적

인 예로 자궁경부절제술이 있고, 이는 조기 자궁경부암 환자에서 생식력을 유지하고자 할 때 사용되는 수술방법이다. 한 연구에서 125명의 질 근치적 자궁경부절제술을 받은 자궁경부암 환자들의 가임력과 산과적 결과를 검토했다[23]. 자궁경부절제술을 시행한 경우 자궁경부암의 재발률은 4.8%, 사망률은 1.6%였다. 총 106의 케이스 중 58명의 여성이 임신을 했고, 그중 75%가 만삭 분만을 하였으며, 전반적으로 환자의 13.5%가 생식능력과 관련된 문제를 가지고 있었다[23]. 난소암에서의 국가 종합 암 네트워크 가이드라인에 따르면 자궁과 반대쪽 난소를 보존하는 편측 난관 난소 절제술은 가임력을 보존하고자 하는 초기 침습성 상피종양 또는 악성 가능성이 낮은 초기 암 환자에게 시행할 수 있는 수술법이고, 1기 자궁내막암에서는 자궁내막병변이 자궁 근층에 침범하지 않았을 경우 가임력 보존 치료요법을 시행할 수 있다[24].

가임력 보존 치료요법으로 지속적인 프로게스틴(progestin) 기반 치료를 시행한 이후에는 3개월에서 6개월마다 자궁내막 샘플링을 통해 조직검사를 시행하며 경과 관찰해야 한다. 6개월 이후 완전 관해를 보이면 3-6개월마다 주의 깊게 관찰하면서 임신을 시도해 볼 수 있다. 임신이 완료되면 자궁적출술 및 양측 난소 난관 절제술을 포함한 외과적 병기 수술을 시행할 수 있다[25].

난소조직 동결 보존은 가임력 보존의 현재 실험적인 단계의 방법이다. 정자기중이나 난소 자극이 필요 없다는 장점이 있기 때문에 난소 자극을 위해 암치료를 연기할 수 없는 사춘기 전 환자에게도 사용할 수 있다. 개별 난모세포나 배아를 동결하는 것과는 달리, 난소조직 동결 보존은 수백 개의 원시난포를 한 번에 보다 효과적으로 보존할 수 있는 장점이 있다[26]. 난소조직 동결 보존 방법은 크게 두 가지 방법으로써 완만동결법과 급속동결법이 있다.

완만동결법은 세포에 대한 심각한 삼투 및 변형 효과 없이 안전하게 동결을 유도하는 방법이다[26]. 샘플을 프로그래밍 가능한 냉동고에서 약 -140°C 까지 천천히 냉동시킨 후 조직을 영하 -196°C 의 액체 질소에 넣어 보관한다. 급속동결과정은 난소조직에 얼음 결정 형성 위험을 최소화하기 위해 개발된 방법이고, 급속동결과정은 완만동결과정에 비해 훨씬 더 높은 농도의 동결방지제와 매우 높은 냉각속도가 필

요하다[27]. 냉동 해동된 난소조직은 골반에 같은부위 이식되거나 팔뚝이나 복부와 같은 피하 부위에 다른부위 이식될 수 있다. 난소 조직 이식은 혈관 재문합 없이 수행되기 때문에 조직 재관류 이전 기간 동안 난소 이식편은 허혈 및 잠재적인 난포 소실 위험에 노출되기 때문에 충분한 혈관이 필요하다. 혈관 문합을 통한 전체 난소 이식은 난소 피질의 즉각적인 재혈관화를 가능하게 하고 허혈성 손상의 가능성을 감소시킨다[28]. 허혈성 손상을 피하기 위해서는 냉동된 전체 난소를 이식하는 것이 더 나은 선택일 수 있다. 하지만 온전한 크기의 난소를 동결 보존하는 것은 동결 보호제가 전체 난소에 적절하게 확산되기 힘들다는 것뿐만 아니라 혈관 내 얼음 결정 형성으로 인해 혈관손상과 같은 문제 유발될 수 있기 때문에 실제 상용화되기에는 여러 가지 제한점이 있다[29]. 그럼에도 불구하고 다수의 동물실험에서는 성공적인 냉동 보존 및 전체 난소 자가이식이 성공하여 보고된 바 있다[30]. 냉동 보존 및 이식 후 인간 전체 난소의 생존 가능성에 대한 전망은 긍정적이지만, 실제 임상에서 활용하기 위해서는 추가적인 연구를 시행할 필요성이 있다.

최근에 생식능력 보존을 위한 시험관 내 난포 성숙에 대한 연구가 진행되고 있다. 실제 암을 극복한 생존 암 환자에게서 난소조직을 이식하는 경우에 원발성 종양의 악성 세포를 다시 이식할 수 있다는 잠재적인 위험성이 있기 때문에 이를 극복하기 위해서는 여러가지 논의가 필요한 상황이다. 난소 조직에서 개별 난포 분리 및 후속 체외 배양을 하는 것은 악성 세포의 전파 및 재이식의 위험을 최소화하는 데에 도움이 될 수 있다. 이러한 방법의 목표는 배양된 난포에서 완전히 발달된 난모세포를 회수하여 시험관 내에서 성숙되고 수정될 수 있기 때문에 자궁으로 옮길 수 있는 생존 가능한 배아를 생산하는 것이다[31]. 실제 이러한 기법을 시행하여 쥐에서 인간으로 난포를 배양하는 데에 성공했다는 연구결과가 여러 논문들을 통해 보고된 바 있다[32,33].

난소조직 동결 보존 및 이식

1999년 Kutluk Oktay에 의해 최초로 냉동 보존된 난소

조직을 이용한 난소 이식이 시행되었다[34]. 80개의 조직 조각을 해동하고 흡수성 셀룰로스(cellulose) 막으로 구성된 두 개의 삼각형 프레임으로 봉합을 한 이후 왼쪽 골반 복막 아래에서 복강경으로 봉합하여 이식 완료하였다[34]. 2004년 Donnez 등[35]은 완만동결기술을 이용한 난소조직 이식 후 최초의 성공적인 출생아를 보고하였고, 그 이후로 많은 연구에서 난소조직 동결 보존 및 이식 후 성공적인 임신이 되었다는 결과가 보고되었다. 최근에는 복강경 이식에 비해 로봇 보조 이식 접근법이 더욱 섬세한 작업, 조직 해동에서 이식까지의 시간이 단축된다는 장점으로 많이 사용되고 있는 추세이다[36]. 몇몇 실험에서는 인간의 난소조직을 면역 결핍 마우스에 이종이식 했고, 그 결과 면역 결핍 마우스에서 성공적인 배란이 이뤄졌다는 결과를 보고한 바 있다[37]. 동결 보존된 인간 난소조직을 마우스에 이식한 이후에도 난포 생존율이 높다는 것은 인간 원시난포의 큰 풀을 확인함으로써 입증되었다[38]. 하지만 성숙과정에서 발생하는 비정상적인 미세소관 조직 및 염색질 패턴은 비정상적인 난모세포를 유발할 수 있다는 문제점이 있고, 또한 레트로바이러스(retrovirus) 및 프리온(prion)을 포함한 병원체에 의한 중간 감염의 위험이 있기 때문에 실험적인 접근법에서 임상적인 적용으로 이행되기 전에 여러 위험요인에 대해 평가를 우선적으로 시행할 필요성이 있다[38].

난소조직 이식 후 난소기능 회복 및 수명

유럽 3개의 센터에서의 난소 이식 결과를 검토한 결과 60건의 재이식 사례가 보고되었다[39]. 모든 난소조직은 완만동결법을 사용하여 동결되었고, 92.9%에서 난소의 기능 활성이 보고되었으며, 에스트라다이올 증가와 FSH 수치의 감소를 위해서는 이식 후 약 3.5에서 6.5개월의 시간이 필요했다[39]. 2008년도에 Silber 등[40]은 논문에서 난소기능 부전에 대해 일치하지 않는 일련의 일관성 쌍둥이 사이의 같은부위 난소 이식을 발표했다. 신선 냉동 보존된 난소조직을 이식한 후 77일에서 142일 이후에 정상 FSH 수치와 월경 주기가 재개되었고, 그 후 신선한 난소조직 이식 후 11명의

출생이 보고되었으며, 냉동 보존 후 3명의 출생이 보고되었다[40]. 난소조직은 14년 동안 동결되었고, 대부분의 환자는 자연 임신을 했으며, 그 중 3명은 동일한 이식편에서 2-3회 임신을 했다. 이때 난소조직 이식편의 일부가 7년 이상 생존하여 허혈성 기간으로 인한 난모세포 손실이 최소화되었음을 확인할 수 있었다[40].

Donnez 등[41]은 2010년에 유전적으로 동일하지 않은 자매 간의 난소 이식 3건을 보고하였다. 수혜자들은 항암화학요법과 방사선요법을 받았고, 그 결과 조기 난소 부전이 발생했다. 기증된 모든 난소조직은 수혜자와 호환되는 인간 백혈구 항원이었고, 기증자의 난소 피질은 수혜자의 난소 수질에 통합되었으며, 이식 중 획득한 샘플에서 난포가 없는 수용자의 위축된 난소가 발견되었다. 동종 이식 후 난소기능이 성공적으로 회복된 것은 처음 보고된 사례였다는 점에서 의의가 있었다.

Kim [42]은 2001년부터 2011년까지 5명의 암 환자를 대상으로 동결 해동된 난소조직의 다른부위 자가이식의 수명을 보고했다. 환자들의 연령은 30세에서 40세 사이였고 10년 동안 저장된 난소조직을 사용했다. 빠르게 해동된 얇은 난소 피질의 총 8-10을 직장 칼집과 근육 사이의 재이식을 위해 3-0 Vicryl 봉합사에 끼워서 사용했고, 내분비 기능의 중단이 확인될 때까지 월간 호르몬 수치를 확인했다. 이식 후 12주에서 20주 사이에 내분비 기능이 회복되었고, 4명의 환자가 첫 번째 이식 후 1-2년 후 두 번째 이식을 받았다[42]. 두 번째 이식 후 내분비 기능의 지속기간은 9-84개월로 훨씬 더 길었고, 가장 긴 기간은 7년으로 확인되었다. 환자는 3회의 시험관 수정 주기를 거쳐 4개의 배아를 얻었다[42]. 이식된 난소조직의 수명은 여전히 평가되고 있고, Jensen 등[43]은 이식된 53건의 난소조직이 최대 10년까지 내분비 기능을 유지하고 있고, 임신을 원하는 사람들 중에서 31%의 임신율이 달성되었음을 보고했다(32개 중 10개). 동결-해동 이식 후 이러한 결과는 암 및 조기 난소 부전이 있는 젊은 환자에게 도움이 될 수 있다. 난포는 향후 사용을 위해 냉동 보존될 수 있으며, 일부 환자는 난소 호르몬 기능 유지를 위해 반복적인 이식이 필요할 수 있다.

난소조직 이식편에 영향을 미칠 수 있는 많은 요인들 중

가장 중요한 인자는 동결 해동 및 혈관 재생 중에 생존한 난자의 수이다[42]. 이식편은 재산화 되는 데에 4일에서 5일이 필요하며, 가임력 보존의 가능성을 높이기 위해 대부분의 경우 한 난소에서 피질의 1/2에서 2/3가 채워진다. 혈관 재생 동안 미성숙 난자의 약 1/3이 허혈성 손상에서 살아남았다[44]. 이후 동결-해동 동안 미성숙 난자의 수와 생존가능성을 추정하여 1,000개 이상의 폐경 여성의 비성장 난포를 이식할 수 있었다[44]. 혈관 신생을 개선하기 위해 실험 시 이식부위는 캡슐화된 혈관내피성장인자와 CD34 세포가 풍부한 기질 세포에서 시행되어야 한다[45]. 멜라토닌 또는 히알루론산이 풍부한 생물학적 접착제와 함께 혈관내피성장인자-A 및 비타민E를 사용한 난소조직 배양으로 환자를 치료할 경우 이식편의 생존이 더욱 향상된다[46,47].

냉동 보존 및 재이식 난소조직의 임신 결과

현재까지 전 세계적으로 난소조직 동결 보존 및 이식을 통해 130건 이상의 생존 출산이 보고되었다[48]. 이식 건수에 대한 정보가 수집된 5개 센터의 데이터 분석결과 전체적으로 29%의 여성이 난소조직 냉동 보존 및 이식 후 임신을 했음을 확인했다(111명의 수혜자 중 32명) [49]. 실험모델에서는 급속동결법의 결과가 더욱 유망하게 보였지만, 일본연구팀에 의해 보고된 바에 의하면 급속동결법으로 난자 동결을 시행한 2명의 출산이 확인되었다. 이들은 한번의 난자 동결 과정을 시행하였지만, 2명의 여성이 각각 3명의 아이를 출산하였고, 그 결과 여러 번의 자연 임신도 가능하다는 것을 확인할 수 있었다[49,50]. Donnez 등[39]에 따르면 정위 이식을 통해 여성의 50% 이상이 자연 임신을 할 수 있게 되었다. 일반적으로 나이가 들수록 원시난포의 수는 현저히 감소하기 때문에 35세를 난소조직 냉동 보존의 상한선으로 간주한다[39]. 재이식법은 정위 이식과 다른부위 이식으로 분류할 수 있다[50]. 다른부위 난소 이식 후 내분비 기능 회복이 일관되었고, 다른부위 난소조직 재이식의 장점은 다음과 같다[50]. (1) 침습적인 절차의 회피, (2) 이식편의 용이한 접근성, (3) 절차가 두 번 이상 필요한 경우 비용 효율적인 기술,

(4) 정위 이식을 방해하는 심한 골반 유착의 경우에도 타당하게 시행할 수 있다는 것이 장점에 해당된다. 그러나 자연 임신은 기대할 수 없으며 체외수정을 통해 임신을 해야 한다. 현재 전 세계적으로 다른부위 이식 이후 임신이 보고된 사례는 소수에 불과하다[39]. 이 결과는 이전에 골반 수술을 받았거나 이식을 위한 적절한 동위 부위가 없는 방사선 치료를 받은 암 환자에게 낙관적인 치료법이 될 수 있다.

난소조직 이식의 현재와 미래 전망

한국에서는 2016년 최초로 자궁경부암 환자에서 난소조직 이식에 성공한 보고가 있다[51]. 자궁경부암이 있는 23세 환자가 급속동결 난소조직 보존을 위해 골반경 양쪽 난소 부분 절제술을 받았고, 이어서 동시 항암화학 방사선요법을 시행했다. 그 결과 환자는 치료 후 5년 동안 암이 재발하지 않은 긍정적인 결과를 얻었지만, 의인성 조기 난소 부전이 발생하는 부정적인 결과도 함께 얻을 수밖에 없었다[51]. 환자는 난소조직 이식을 원했고, 복부 가로 절개를 통해 양쪽 골반 측벽에 난소조직 이식을 시행하였다. 이식 후 월간 호르몬 수치를 측정하며 경과를 관찰하였고, 5개월 후 에스트라다이올 증가와 FSH 수치가 감소함을 확인하였다. 난소 전위 수술을 시행한 이후 시행하는 골반 방사선 치료요법은 자궁 및 방사선에 노출된 기관의 기능을 비가역적으로 손상시키는 영향이 있다. 그러므로 이러한 경우 환자가 임신을 원할 때, 재배치한 위치에 있는 난소에서 초음파 유도 하에 채취한 난자를 이용하여 체외수정을 하고, 대리모를 통해 아이를 가지는 방법을 선택안으로 고려할 수 있다[51]. 여성 암 환자에서 암치료 전 난소조직을 냉동 보존하고 이후 재이식을 하는 것은 여성의 생식능력을 유지하고 생식샘 내분비 기능을 회복시키는 데에 효과적인 선택지이다.

냉동 보존의 경우 대부분의 출생은 완만동결법을 통한 결과가 도출되었다[41]. 완만동결법의 비용과 절차의 복잡성을 고려했을 때, 급속동결법이 더욱 유리한 난자 동결의 대안책이 될 수 있다는 점을 규명하기 위해서는 추가적인 조사가 필요하다. 소수의 임신을 제외하고 보고된 모든 임신은 동

위 난자 이식의 결과였다[43]. 꾸준한 기능 회복에도 불구하고 다른부위 이식은 임신을 위한 최적의 환경을 제공하지 않을 수 있지만, 난소조직 이식 후 성공적인 출산 및 내분비 기능 회복 정도가 높아지고 있다는 긍정적인 결과가 보고되고 있다[48]. 이러한 결과들을 통해 가임력 보존을 위한 난소조직이식은 아직 실험적 단계이지만, 머지않아 여러 암 환자들의 가임력을 보존하는 데에 효과적인 치료방법으로 자리잡을 수 있을 거라 전망한다.

결론

암 진단 및 치료의 발전으로 암 환자의 생존자 수가 증가하고 치료 이후 예후도 좋아진 추세이다. 이런 의미에서 이전에는 암의 치료에만 집중했다면, 현재는 가임기 암 환자, 사춘기 이전의 암 환자를 치료 시 암치료뿐만 아니라 가임력 보존 전문의에게 의뢰를 하는 것이 또 하나의 중요한 치료 단계에 포함된다. 배아 또는 난모세포 동결 보존은 이미 가임력 보존을 위한 표준방법으로 널리 알려져 있는 상태이지만, 난소조직 동결 보존 및 이식은 아직 실험 단계이며 널리 임상적으로는 쓰이지 않은 방법이다. 하지만 난소조직 동결 보존 및 이식 방법은 사춘기 이전 여성의 가임력 보존을 위한 유일한 치료방법이고, 가임력 치료 이후 지금까지 보고된 결과 자료에 의하면 생존 출생률이 상당히 증가하고 있는 추세이다. 그러므로 젊은 암 환자의 내분비 기능과 가임력 보존을 위해 암치료 전 난소조직 동결 보존 및 이식을 실행하는 것을 신중하게 고려하고 환자가 적절한 처치를 받을 수 있도록 암을 치료하는 의사들 또한 이에 대한 지식을 충분히 숙지할 필요성이 있다.

찾아보기말: 가임력 보존; 난소종양; 냉동 보존; 조직 이식

ORCID

Sanghoon Lee, <https://orcid.org/0000-0002-5546-0763>

Tak Kim, <https://orcid.org/0000-0002-1752-237X>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2016 [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2016 [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>.
2. Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2014. Goyang: Ministry of Health and Welfare; 2016.
3. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:927-943.
4. Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psycho-social distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs* 2009;25:268-277.
5. Han HS, Ro J, Lee KS, Nam BH, Seo JA, Lee DH, Lee H, Lee ES, Kang HS, Kim SW. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:335-342.
6. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6:209-218.
7. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117-121.
8. Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):25-27.
9. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-2931.
10. Forman EJ, Anders CK, Behera MA. Pilot survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *J Reprod Med* 2009;54:203-207.
11. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, Lampic C. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:2147-2153.
12. Lee S, Heytens E, Moy F, Ozkavukcu S, Oktay K. Determinants of access to fertility preservation in women with breast cancer. *Fertil Steril* 2011;95:1932-1936.
13. Goodwin T, Elizabeth Oosterhuis B, Kiernan M, Hudson MM, Dahl GV. Attitudes and practices of pediatric oncology providers regarding fertility issues. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:80-85.
14. Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? *Fertil Steril* 2012;98:961-964.e1.
15. Gosden R. Cryopreservation: a cold look at technology for fertility preservation. *Fertil Steril* 2011;96:264-268.
16. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-18.
17. Pavone ME, Confino R, Steinberg M. Female fertility preservation: a clinical perspective. *Minerva Ginecol* 2016;68:458-465.
18. Marnitz S, Kohler C, Schneider A, Seiler F, Hinkelbein W. Interindividual variability of lymph drainages in patients with cervical cancer. Implication on irradiation planning. *Strahlenther Onkol* 2006;182:80-85.
19. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL Jr, Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KS; POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923-932.
20. Oktay K, Rodriguez-Wallberg K, Munster P. Ovarian protection during adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:2268-2269.
21. Kano M, Sosulski AE, Zhang L, Saatcioglu HD, Wang D, Nagykerly N, Sabatini ME, Gao G, Donahoe PK, Pepin D. AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E1688-E1697.
22. Li F, Turan V, Lierman S, Cuvelier C, De Sutter P, Oktay K. Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death. *Hum Reprod* 2014;29:107-113.
23. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290-297.
24. NCCN Guidelines for Patients. Ovarian cancer [Internet]. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2021 [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf>.
25. Lee S, Kim SK, Hwang KJ, Kim T, Kim SH. Fertility preservation for patients with gynecologic malignancies: The Korean Society for Fertility Preservation clinical guidelines. *Clin Exp Reprod Med* 2017;44:175-180.
26. Mazur P. Equilibrium, quasi-equilibrium, and nonequilibrium freezing of mammalian embryos. *Cell Biophys* 1990;17:53-92.
27. Vajta G, Nagy ZP. Are programmable freezers still needed in the embryo laboratory? Review on vitrification. *Reprod Biomed Online* 2006;12:779-796.
28. Bedaiwy MA, Falcone T. Ovarian tissue banking for cancer patients: reduction of post-transplantation ischaemic injury: intact ovary freezing and transplantation. *Hum Reprod* 2004;19:1242-1244.
29. Martinez-Madrid B, Dolmans MM, Van Langendonck A, Defrere S, Donnez J. Freeze-thawing intact human ovary with

- its vascular pedicle with a passive cooling device. *Fertil Steril* 2004;82:1390-1394.
30. Revel A, Elami A, Bor A, Yavin S, Natan Y, Arav A. Whole sheep ovary cryopreservation and transplantation. *Fertil Steril* 2004;82:1714-1715.
 31. Kim SY, Kim SK, Lee JR, Woodruff TK. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: existing and emerging fertility preservation options for women. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e22.
 32. Xu M, Kreeger PK, Shea LD, Woodruff TK. Tissue-engineered follicles produce live, fertile offspring. *Tissue Eng* 2006;12:2739-2746.
 33. Xu M, Barrett SL, West-Farrell E, Kondapalli LA, Kiesewetter SE, Shea LD, Woodruff TK. In vitro grown human ovarian follicles from cancer patients support oocyte growth. *Hum Reprod* 2009;24:2531-2540.
 34. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000;342:1919.
 35. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-1410.
 36. Oktay K, Taylan E, Sugishita Y, Goldberg GM. Robot-assisted laparoscopic transplantation of frozen-thawed ovarian tissue. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:897-898.
 37. Oktay K, Newton H, Mullan J, Gosden RG. Development of human primordial follicles to antral stages in SCID/hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998;13:1133-1138.
 38. Luyckx V, Scalercio S, Jadoul P, Amorim CA, Soares M, Donnez J, Dolmans MM. Evaluation of cryopreserved ovarian tissue from prepubertal patients after long-term xenografting and exogenous stimulation. *Fertil Steril* 2013;100:1350-1357.
 39. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013;99:1503-1513.
 40. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, Grenia D, Gorman K, Gosden RG. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 2008;23:1531-1537.
 41. Donnez J, Squifflet J, Pirard C, Jadoul P, Dolmans MM. Restoration of ovarian function after allografting of ovarian cortex between genetically non-identical sisters. *Hum Reprod* 2010;25:2489-2495.
 42. Kim SS. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:489-493.
 43. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E, Andersen CY. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 2015;30:2838-2845.
 44. Meirou D. Fertility preservation in cancer patients using stored ovarian tissue: clinical aspects. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:536-547.
 45. Dath C, Dethy A, Van Langendonck A, Van Eyck AS, Amorim CA, Luyckx V, Donnez J, Dolmans MM. Endothelial cells are essential for ovarian stromal tissue restructuring after xenotransplantation of isolated ovarian stromal cells. *Hum Reprod* 2011;26:1431-1439.
 46. Kristensen SG, Giorgione V, Humaidan P, Alsbjerg B, Bjorn AB, Ernst E, Andersen CY. Fertility preservation and refreezing of transplanted ovarian tissue-a potential new way of managing patients with low risk of malignant cell recurrence. *Fertil Steril* 2017;107:1206-1213.
 47. Friedman O, Orvieto R, Fisch B, Felz C, Freud E, Ben-Haroush A, Abir R. Possible improvements in human ovarian grafting by various host and graft treatments. *Hum Reprod* 2012;27:474-482.
 48. Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015;104:1097-1098.
 49. Donfack NJ, Alves KA, Araújo VR, Cordova A, Figueiredo JR, Smitz J, Rodrigues APR. Expectations and limitations of ovarian tissue transplantation. *Zygote* 2017;25:391-403.
 50. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, Ho CH, Kawamura N, Tamura M, Hashimoto S, Sugishita Y, Morimoto Y, Hosoi Y, Yoshioka N, Ishizuka B, Hsueh AJ. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:17474-17479.
 51. Lee S, Song JY, Kim T, Kim SH. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in a young patient with cervical cancer: the first successful case in Korea. *Eur J Gynaecol Oncol* 2019;40:498-501.

Peer Reviewers' Commentary

결혼, 임신, 출산 연령이 늦어짐에 따라 암 환자의 가임력 보존에 관한 관심이 점차 증가하고 있다. 이 논문은 암 환자의 가임력 보존에 관한 최신 문헌을 정리하여 설명해주고 있다. 여성 암 환자에서 암 치료 후 유발되는 가임력 상실은 신체적 고통뿐 아니라 심리적인 고통과도 직결되는 문제임에도 불구하고 많은 수의 종양전문의가 암 치료 전에 가임력 보존을 위한 고려를 하지 않고 있어 환자나 의료진에게 가임력 보존에 대한 정보의 접근성을 높이는 것이 필요하다. 여성의 가임력을 보존하기 위한 여러 가지 방법들이 있고 특히 배아 및 난모세포 동결 보존이나 난소 조직 동결 보존에 대한 최신 내용을 일목요연하게 정리해주어 쉽게 이해할 수 있도록 해주고 있다. 또한, 난소 조직 동결 보존과 이식은 아직 실험적 단계이고 널리 알려지지 못하였지만, 이 방법이 유일한 치료법인 환자군들이 존재하고 성공률 또한 증가하는 추세이다. 이 논문은 암을 치료하는 의사들이 암 환자의 가임력 보존의 중요성을 이해하는 데 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]