



가임력 보존을 위한 난자와 배아 냉동 보존

이재훈¹ · 최영식²

¹연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 산부인과

²연세대학교 의과대학 세브란스병원 산부인과

Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation

Jae Hoon Lee, MD¹ · Young Sik Choi, MD²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Obstetrics and Gynecology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: In recent years, the demand for fertility preservation for both oncologic and nononcologic reasons, as well as for personal reasons, has increased dramatically.

Current Concepts: Currently, embryo and oocyte cryopreservation after ovarian stimulation are the mainstays of fertility preservation treatment in women. Embryo cryopreservation is an established and the most successful method of fertility preservation when sufficient time (approximately 2 weeks) is available to perform ovarian stimulation. Recent advances in freezing techniques (vitrification) have significantly improved the outcomes from oocyte cryopreservation that are comparable with those from embryo cryopreservation.

Discussion and Conclusion: This review focuses on the indications for the two techniques of fertility preservation and their results. For women to receive timely opportunities to preserve fertility, it is necessary to raise awareness among all medical departments and the public.

Key Words: Fertility preservation; Oocytes; Embryo; Cryopreservation

서론

최근 암치료 기술의 비약적 발전으로 암 환자들의 생존율이 현저히 향상되고 생존기간 또한 길어지게 되었다. 그에 따라, 암 환자들의 치료 후 삶의 질에 대한 관심이 커지고 있으며, 가임기 여성 암 환자들에서는 치료 후의 삶의

질을 결정하는 요인으로서 가임력의 보존 여부가 중요하게 여겨지고 있다. 특히, 2006년 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology)의 가임력 보존 가이드라인이 발표된 이후로 암치료 전에 가임력 보존의 기회를 갖는 것에 대한 환자들의 요구가 증대하고 있으며[1,2], 실제로 암치료 이전에 가임력 보존 치료를 시행한 환자들은 가임력 보존이 암치료 이후 삶의 질에 긍정적인 영향을 주었다고 응답했다.

항암치료 전에 선택할 수 있는 가장 기술적으로 안정되고 높은 임신율을 기대할 수 있는 방법은 배아 냉동 보존이지만, 최근 냉동 기술의 발전으로 냉동 보존된 난자의 해동 후 생존율, 수정률, 임신율이 비약적으로 향상되고 있다. 특히 윤리적 또는 종교적인 이유로 배아의 생성과 냉동 보존이 어려운 경우, 또는 파트너가 없어 배아 냉동 보존이 어려

Received: May 13, 2022 Accepted: June 22, 2022

Corresponding author: Young Sik Choi
E-mail: YSCHOI08@yuhs.ac

© 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.

운 경우, 난자의 냉동 보존은 가임력 보존을 위한 매우 중요한 수단이다. 환자는 환자 개인이 처한 상황에 적용될 수 있는 모든 가임력 보존 치료방법에 대한 상담을 제공받아야 하며[3,4], 이 상담은 암 환자에서의 가임력 보존 치료 경험이 있는 생식 내분비 또는 난임 전문 산부인과 의사가 수행하는 것이 이상적이다. 이 논문에서는 가임력 보존을 위한 배아 냉동 보존 및 난자 냉동 보존에 대해 알아보겠다.

가임력 보존 치료의 적응증

가임력의 저하를 초래할 수 있는 치료가 예정되어 있는 모든 가임기 여성은 난자 또는 배아 냉동 보존을 포함한 가임력 보존 치료의 필요성과 옵션에 대한 상담을 제공받을 수 있어야 한다[5,6]. 여기에는 항암화학요법 또는 방사선 치료와 같은 암치료뿐만 아니라, 양성 난소 종양에 대한 수술, 자가면역질환 여성에서의 항암화학요법, BRCA 유전자 변이가 있는 여성에서의 예방적 난소 난관 절제술(risk-reducing salpingo-oophorectomy), 남성 성전환자에서의 난소 절제술 등이 모두 포함된다. 아울러, 초경을 시작한 터너증후군 여성에서 조기 난소 부전이 나타나기 전, 또는 파트너가 없는 여성에서 나이에 따른 가임력의 감소가 오기 전에 미리 난자를 냉동 보존하는 계획된 가임력 보존도 점점 증가하고 있다[6].

특히 암 환자에서는, 가임력 보존 치료에 앞서, 적절한 상담을 통해 암의 종류 및 병기, 항암화학요법의 시기 및 생식기 독성(gonadotoxicity)의 정도, 환자의 전반적인 건강 상태 등에 대한 충분한 정보를 수집해야 한다. 이렇게 수집한 정보를 바탕으로 과배란 유도에 필요한 적절한 생식샘자극 호르몬 용량을 선택하고, 가임력 보존 치료의 성공률을 예측하며, 가임력 보존 치료가 암치료를 방해하는 상황을 예방할 수 있다. 배아 또는 난자 냉동 보존을 위해서는 생식샘자극 호르몬 등을 이용한 과배란 유도 및 난자 채취 기술의 과정을 거쳐야 하며, 전체 과정을 완료하는 데에 약 12-14일이 소요된다. 환자는 가임력 보존에 소요되는 시간이 암의 치료 및 예후에 중대한 영향을 미치는지 여부를 종양 전문의와 신

중하게 상의해야 한다. 만약 항암화학요법을 2주 가량 후에 시작하는 것이 환자의 예후를 악화시킬 가능성이 있다면, 다른 가임력 보존 치료방법을 고려해야 한다.

배아 냉동 보존

1983년 냉동 보존 배아를 이용한 첫 생아 출산이 보고된 이후, 체외수정기술(*in vitro* fertilization and embryo transfer) 과정에서 이식하고 남은 배아를 냉동 보존하는 것은 표준 치료가 되었다. 가임력 저하를 일으킬 수 있는 치료를 앞두고 있는 여성에서, 남성 파트너가 있거나 정자 공여를 받을 계획이 있는 경우, 배아 냉동 보존이 기술적으로 가장 안정된 가임력 보존 방법이다[7,8]. 배아 냉동 보존은 과배란 유도 후 난자를 채취한 뒤 정자와 수정시켜 배아를 생성한 다음, 배아를 냉동하는 과정을 통해 이루어진다. 최근에는 난자 냉동 보존기술의 성공률이 향상되고 생식의 자율성에 대한 요구가 증대됨에 따라, 채취한 난자들의 일부는 정자와 수정시켜 배아를 생성하여 냉동하고, 나머지 난자들은 그대로 냉동 보존하는 경우도 증가하고 있다.

1. 배아 냉동 보존의 과정

배아 냉동 보존을 위해서는 우선 생식샘자극호르몬을 이용하여 과배란 유도를 시행하여 동시에 여러 개의 난포들을 성장시킨다. 일반적으로, 과배란 유도는 월경 2-3일째에 시작하나, 월경 주기의 모든 단계에서 과배란 유도를 통해 여러 개의 난포들을 동시에 성장시키는 것도 가능하다[9-11]. 배아 냉동 보존을 위한 과배란 유도에서 자주 사용되는 프로토콜은 생식샘자극호르몬방출호르몬 길항제요법(gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol)이며, 기간이 짧고 난소과다자극증후군(ovarian hyperstimulation syndrome)의 위험이 낮다는 장점이 있다[12]. 통상적인 절차는 다음과 같다.

2. 치료 일정

과배란 유도부터 난자 채취까지는 약 12-14일 소요된다.

항암화학요법은 난자 회수 1-2일 후에 시작할 수 있다. 한 연구에 따르면, 난자 채취 후 난소가 완전히 회복되기 전에 항암화학요법을 시작했다고 하더라도 항암화학요법에 의한 난소 예비능의 저하 정도가 증가하지는 않았다[13].

3. 합병증

과배란 유도 및 난자 채취는 합병증의 위험성이 높은 시술은 아니다. 그러나 일부 환자(약 5%)는 경도-중등도의 난소과다자극증후군 또는 복강 내 출혈과 같은 합병증을 경험하고, 0.4-2.0%에서는 심한 난소과다자극증후군이 발생하기도 한다[14]. 이러한 합병증이 환자의 현재 건강 상태 및 암치료의 진행에 미치는 잠재적인 영향은 상당할 수 있다[15].

과배란 유도에 따른 일시적으로 상승된 에스트로젠은 혈전 색전증의 위험을 증가시킬 수 있다. 유방암 또는 자궁내막암과 같이 에스트로젠에 반응하는 종양에서는 질병의 경과에 영향을 미칠 수 있다는 우려도 있었으나[16], 통상적으로 항암화학요법 전 단 한 번의 과배란 유도 주기가 가능하며[17], 과배란 유도 시 레트로졸 등을 추가하여 에스트로젠의 상승을 억제하였을 때 과배란 유도가 질병의 예후에 영향을 끼치지 않았다는 보고들이 있다[18-20].

4. 성공률

암 환자에서 치료 종료 후 냉동 보존한 배아를 이용했을 때의 임신율, 생아출산율에 대한 연구결과는 매우 제한적이다. 한정된 데이터 때문에, 가임력 보존 상담에서는 일반 난임 부부에서 냉동 배아로 임신시도했을 때의 성공률을 참고하는 경우가 많다[17]. 최근 급속동결법(유리화동결법, vitrification)의 도입으로 난자에서뿐만 아니라, 배아에서도 해동 후 생존율, 과배란 유도 주기당 이식 가능한 배아 수 증가, 그에 따른 누적 임신율의 증가가 보고되었다[21]. 단적인 예로, 미국질병통제예방센터 자료에 의하면, 신선 배아 이식 시 생아출산율은 2001년 33.4%에서 2016년 36.3%로 증가하였고, 같은 기간 동안 냉동 배아이식 시 생아출산율은 2001년 23.4%에서 2016년 45.9%로 증가하였다[21]. 최근에 발표된 코크란 리뷰의 보고에 의하면, 냉동 배아이식은 신선 배아이식과 비교하였을 때 과배란 주기당 누적 생아출

산율과 환자당 누적 생아출산율(cumulative live birth rate per woman)에 있어 유의미한 차이를 보이지 않았다[22].

해동 배아당 생아출산 효율성(vitrified-warmed oocyte to live born child efficiency)은 배아가 어떤 발달 단계에서 냉동 보존됐는지, 어떤 냉동방법에 의해 보존되었는지에 따라 달라질 수 있다. 배반포(blastocyst) 단계의 배아를 급속동결로 냉동 보존했던 845명의 여성을 대상으로 한 후향적 연구에서, 단일 배아이식(single embryo transfer)을 시행했을 때 배아당 생아출산율은 38%였다[23].

배아 냉동 보존 후 미래의 임신 및 생아출산율을 결정짓는 요소는, 냉동 보존한 배아의 수, 배아의 질 등이 있으며, 이러한 요인들은 모두 배아 냉동 보존 당시의 환자의 나이와 연관이 있다. 냉동 보존 배아의 이식 시 생아출산율은 냉동 시 여성의 연령이 증가함에 따라 감소한다.

난자 냉동 보존

최근 10년간 난자 냉동 보존 기술이 발전함에 따라 가임력 보존 치료의 대상이 확대되었다. 난자 냉동 보존은 정자와 수정시킬 필요가 없기 때문에 파트너가 없는 여성들도 가임력 보존을 시도할 수 있게 되었고, 윤리적 또는 종교적 이유로 배아 냉동 보존을 시도하지 못하는 여성들에게도 가임력 보존의 기회를 제공한다. 난자 냉동 보존은 생식의 자율성 측면에서 여성에게 미래의 임신에 대해 가장 넓은 가능성을 열어주었다.

난자 냉동 보존이 1980년대에 처음 도입되었을 때는, 해동된 난자의 생존율이 낮고 수정률도 낮아 임신 및 출생까지 이어지는 경우가 드물었다[24-26]. 그러나 난자의 급속동결법의 도입으로 냉동 보존된 난자의 생존율 및 임신율, 생아출산율이 크게 향상되었다[27-29]. 2013년에 미국생식의학회(American Society for Reproductive Medicine)와 보조생식술협회(Society for Assisted Reproductive Technology)는 냉동 보존 난자를 사용한 임신 성적의 향상을 언급하면서, 난자 냉동 보존이 더는 실험적인 기술로 간주되어서는 안 된다고 공표하였다.

1. 난자 냉동 보존의 과정

난자 냉동 보존의 과정은 앞서 설명한 배아 냉동 보존과 같은 과배란 유도법을 이용한다. 배아 냉동 보존과 마찬가지로 월경 2일 또는 3일에 과배란 유도를 시작하지만, 가임력 보존이 시급한 경우 월경 주기 동안 언제든지 시작할 수 있다[9-11].

난자 채취 후, 난자들은 냉동 보존을 위한 여러 가지 처리 과정을 거친다. 난자를 냉동시키는 방법은 완만냉동법(slow freezing)과 급속동결법의 두 가지 방법이 있다[29,30]. 현재까지의 임상데이터에서는 급속동결법이 완만냉동법보다 해동 후의 난자에서 더 높은 생존율, 수정률, 착상률 및 임신율을 보였다[26,29,31,32]. 따라서 현재 급속동결법이 난자 냉동 보존에 더 선호되는 냉동방법이지만, 완만냉동법의 역사가 더 오래된 만큼, 완만냉동법으로 보존되었던 난자에서도 임신이 성공한 사례들이 다수 보고되었다[30,31,33,34].

2. 치료 일정

과배란 유도부터 난자 채취까지 약 12-14일 소요된다. 항암화학요법은 난자 채취 1-2일 뒤에 시작할 수 있다. 한 연구에서, 난소 과자극 이전 상태로 난소가 완전히 회복되기 전에 항암화학요법을 시작했을 때에도 항암화학요법에 의한 난소기능 저하가 증가되지 않는다고 보고되었다[13].

3. 합병증

난자 냉동 보존에 따른 의학적 위험은 배아 냉동 보존과 비슷하다. 난자가 해동 후 생존하지 못하거나, 수정되지 못하거나, 착상 및 임신으로 이어지지 않을 가능성도 존재한다. 현재까지의 데이터로는 냉동 보존된 난자로 수정되어 출생된 아이에서 염색체 수의 이상 및 선천성 기형의 증가가 보고되지는 않았으나, 아직 장기 데이터는 부족한 실정이다 [16,17,35].

4. 성공률

암 환자에서 냉동 보존된 난자를 이용해 임신을 시도했을 때의 임신율 및 생아출산율에 대한 데이터는 매우 적다. 따라서 암 환자에서 가임력 보존을 시행했을 때, 계획된 가임

력 보존(elective fertility preservation) 또는 난자를 공여 받은 환자들과서와 비슷한 임신 성적을 가지는지에 대해서도 결론을 내리기 쉽지 않다[17,36,37]. 최근 냉동 및 해동 기술이 발전함에 따라, 신선 배아와 냉동 보존된 난자에서의 착상율과 임신율이 비슷하다는 무작위 연구결과들이 보고되었다[38-40]. 그러나 대규모 관찰 연구에서는 냉동 보존된 난자를 이용했을 때, 신선 배아 또는 냉동 보존된 배아를 이용했을 때 비해 착상률 및 임신율이 낮다고 보고된 바 있다[41].

또한 냉동 보존 배아에서와 마찬가지로 난자를 냉동 보존 당시의 나이가 많을수록 임신율도 감소한다고 알려져 있다[42]. 현재까지 가임력 보존을 위한 난자 냉동 보존에 따른 생아출산율에 대한 연구는 많지 않아, 선택적 또는 의학적 이유에서 가임력 보존을 위한 완만냉동법을 이용한 난자 냉동 보존 연구의 결과를 살펴보면, 완만냉동 및 해동 난자당 생아출산 효율성은 6.4%였고, 38세 미만 여성에서 70-80% 확률로 최소 한 번의 생아출산을 위해서 필요한 성숙난자의 수는 15-20개, 38-40세 여성에서 65-75%의 확률로 최소 한 번의 생아출산을 위한 난자의 수는 25-30개의 난자를 냉동할 것을 권고하였다[43]. 그러나 가임력 보존을 위한 난자 냉동 보존 시 일반화된 성공률을 제시하기보다는 클리닉 및 환자 개개인에 개별화된 상담을 제공하는 것이 필요하다[17].

유방암 환자에서의 가임력 보존

가임력 보존 치료의 주 대상은 암으로 진단받은 가임기 여성이며, 암종의 종류에 따라 가임력 보존 치료의 과정에서 주의할 부분들이 각각 다르다. 유방암은 가임기 여성에서 가장 흔한 신생물이며, 전체 유방암 환자의 15% 이상이 40세 미만에서 발생한다[44,45]. 특히 우리나라에서는 1999년도부터 유방암의 발생이 꾸준히 증가하여, 2007년도부터는 연평균 4% 이상씩 증가하여 세계 1위의 증가 속도를 보이고 있다. 2016년도부터 유방암이 국내 여성암 발병률 1위이다. 침윤성 유방암의 치료를 위해서 생식기 독성을 가진 항암화

학요법을 투여해야 하는 경우도 생기는데, 상당수의 환자들은 치료 후에 조기 난소기능 부전이 될 수 있다. 따라서 유방암으로 항암화학요법 예정인 여성에서는 가임력 보존 상담 및 치료를 제공해야 한다.

난소 과자극 중에 상승하게 되는 에스트라다이올(estradiol) 때문에 호르몬 수용체 양성 유방암 환자에서의 배아 또는 난자 냉동 보존을 이용한 가임력 보존에 대한 우려가 있어 왔다. 그러나 호르몬 수용체 양성 유방암과 호르몬 수용체 음성 유방암 환자들 모두에서, 가임력 보존 치료를 시행한 환자와 가임력 보존 치료를 받지 않은 환자들을 비교하였을 때 무병 생존기간 및 전체 생존율에 차이가 없었다 [18-20]. 또한 과배란 유도 시 선택적 에스트로젠수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator)인 타목시펜(tamoxifen) 또는 방향화효소 억제제(aromatase inhibitor)인 레트로졸 등을 추가하는 경우 이러한 문제점을 어느 정도 극복할 수 있다. 레트로졸(5 mg/일)을 생식샘자극호르몬 투여 하루 전 또는 동시에 투여하고, 난자 채취 후 7일까지 지속하는 경우 에스트라다이올 수치가 크게 증가하는 것을 예방하면서, 난소가 충분히 자극되었으며, 질병의 경과에도 영향을 주지 않았다[19,46].

침윤성 유방암 환자에서 배아 또는 난자 냉동 보존을 위해 과배란유도를 시행하는 경우, 일반적으로 종양을 외과적으로 절제한 뒤에 시행하는 것이 선호된다. 특히 호르몬 수용체 양성 유방암에서는 과배란 유도 시 상승하는 에스트라다이올에 의한 영향을 최소화하기 위해 종양을 제거한 뒤에 시행하는 것이 좋다. 외과적 수술 이후 항암화학요법을 하기로 결정되는 경우, 보통은 수술 4-6주 후 항암화학요법 치료가 시행되므로, 난자 및 배아 냉동 보존을 위한 시간적 여유가 충분하다. 과거 과배란 유도를 위해 소요되는 시간 때문에 항암화학요법이 늦어질 수 있다는 우려가 있었으나, 연구결과들에 따르면 유방암 환자에서 수술과 항암화학요법 사이에 시행하는 가임력 보존 치료 때문에 항암화학요법이 지체되는 경우는 거의 없었다[47,48].

유방암 수술 전에 선행 항암화학요법이 시행되는 경우에는 난소 과자극 및 난자 채취에 소요되는 12-14일의 시간 때문에 치료가 지연되는 것에 대한 우려가 있을 수 있으나,

무작위 시작요법을 사용했을 때 선행 항암화학요법이 지연되는 것을 최소화할 수 있다[49].

결론

배아 냉동 보존은 가장 높은 임신율을 기대할 수 있고 기술적으로 가장 안정된 가임력 보존 치료방법이다. 최근 난자 냉동 보존 기술이 급속도로 발전하면서 해동 후의 수정률과 임신율이 향상되고 있으며, 파트너가 없는 여성들과 청소년에서도 가임력 보존의 기회를 가질 수 있게 되었다.

최근의 추세는 젊은 여성에서 가임력 저하를 일으킬 수 있는 모든 치료와 상황이 가임력 보존 치료의 적응증이 된다. 항암화학요법을 앞둔 암 환자뿐만 아니라, 가임력의 상실을 초래할 수 있는 치료가 필요한 양성 질환, 사회적인 이유로 가임력 보존을 원하는 파트너가 없는 건강한 여성들도 가임력 보존 치료의 대상이다. 적응증이 되는 여성들이 적절한 때에 치료의 기회를 제공받기 위해서는, 타과 의료진과 대중의 인식 개선이 필요하다. 또한, 청소년 환자 또는 성전환자와 같이 가임력 보존 치료가 필요하지만, 소외되기 쉬운 환자군에 대한 각별한 배려가 요구된다.

찾아보기말: 가임력 보존; 난자; 배아; 냉동 보존

ORCID

Jae Hoon Lee, <https://orcid.org/0000-0003-4223-1395>

Young Sik Choi, <https://orcid.org/0000-0002-1157-4822>

Conflict of Interest

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

References

1. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerly 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.
2. Mahey R, Kandpal S, Gupta M, Vanamail P, Bhatla N, Malhotra N. Knowledge and awareness about fertility preservation among female patients with cancer : a cross-sectional study. *Obstet Gynecol Sci* 2020;63:480-489.
 3. Kesic V, Rodolakis A, Denschlag D, Schneider A, Morice P, Amant F, Reed N. Fertility preserving management in gynecologic cancer patients: the need for centralization. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1613-1619.
 4. Patel A, Sreedevi M, Malapati R, Sutaria R, Schoenhage MB, Patel AR, Radeke EK, Zaren HA. Reproductive health assessment for women with cancer: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:191.e1-4.
 5. Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M, Henes J, Fey MF, von Wolff M. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:241-255.
 6. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoaa052.
 7. Diedrich K, Fauser BC, Devroey P; Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2009. Cancer and fertility: strategies to preserve fertility. *Reprod Biomed Online* 2011;22:232-248.
 8. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, Schaffrath M, Pollow K, Koelbl H, Dittrich R. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:148-155.
 9. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009;92:1360-1365.
 10. Ozkaya E, San Roman G, Oktay K. Luteal phase GnRHα trigger in random start fertility preservation cycles. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:503-505.
 11. Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:215-221.
 12. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online* 2007;14:640-649.
 13. Maman E, Prokopic K, Levron J, Carmely A, Dor J, Meirou D. Does controlled ovarian stimulation prior to chemotherapy increase primordial follicle loss and diminish ovarian reserve? An animal study. *Hum Reprod* 2009;24:206-210.
 14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106:1634-1647.
 15. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, Frattarelli JL, Tarlatzis BC, Fatemi HM, Lutjen P, Stegmann BJ. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod* 2016;31:1997-2004.
 16. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:1214-1223.
 17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022-1033.
 18. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1364-1371.
 19. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:2630-2635.
 20. Hashimoto T, Nakamura Y, Obata R, Doshida M, Toya M, Takeuchi T, Kyono K. Effects of fertility preservation in patients with breast cancer: A retrospective two-centers study. *Reprod Med Biol* 2017;16:374-379.
 21. Nagy ZP, Shapiro D, Chang CC. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2020;113:241-247.
 22. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(3):CD011184.
 23. Devine K, Connell MT, Richter KS, Ramirez CI, Levens ED, DeCherney AH, Stillman RJ, Widra EA. Single vitrified blastocyst transfer maximizes liveborn children per embryo while minimizing preterm birth. *Fertil Steril* 2015;103:1454-1460.e1.
 24. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986;1:884-886.
 25. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251-266.
 26. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:70-80.
 27. Grifo JA, Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2010;93:391-396.
 28. Barritt J, Luna M, Duke M, Grunfeld L, Mukherjee T, Sandler B, Copperman AB. Report of four donor-recipient oocyte cryopreservation cycles resulting in high pregnancy and implantation rates. *Fertil Steril* 2007;87:189.e13-189.e17.
 29. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, Vanderpoel S, Racowsky C. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to

- produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update* 2017;23:139-155.
30. Fadini R, Brambillasca F, Renzini MM, Merola M, Comi R, De Ponti E, Dal Canto MB. Human oocyte cryopreservation: comparison between slow and ultrarapid methods. *Reprod Biomed Online* 2009;19:171-180.
 31. Smith GD, Serafini PC, Fioravanti J, Yadid I, Coslovsky M, Hassun P, Alegretti JR, Motta EL. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril* 2010;94:2088-2095.
 32. Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update* 2007;13:591-605.
 33. Cao YX, Xing Q, Li L, Cong L, Zhang ZG, Wei ZL, Zhou P. Comparison of survival and embryonic development in human oocytes cryopreserved by slow-freezing and vitrification. *Fertil Steril* 2009;92:1306-1311.
 34. Martinez-Burgos M, Herrero L, Megias D, Salvanes R, Montoya MC, Cobo AC, Garcia-Velasco JA. Vitrification versus slow freezing of oocytes: effects on morphologic appearance, meiotic spindle configuration, and DNA damage. *Fertil Steril* 2011;95:374-377.
 35. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18:769-776.
 36. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013;99:37-43.
 37. Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril* 2015;104:1426-1434.e1-8.
 38. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryobanked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 2010;25:2239-2246.
 39. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod* 2010;25:66-73.
 40. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, Cuomo S, Ciampaglia W, Infante FE, Tabarelli de Fatis C, Arnone A, Maccarini AM, Filicori M. Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2011;23:505-512.
 41. Levi-Setti PE, Borini A, Patrizio P, Bolli S, Vigilano V, De Luca R, Scaravelli G. ART results with frozen oocytes: data from the Italian ART registry (2005-2013). *J Assist Reprod Genet* 2016;33:123-128.
 42. Borini A, Levi Setti PE, Anserini P, De Luca R, De Santis L, Porcu E, La Sala GB, Ferraretti A, Bartolotti T, Coticchio G, Scaravelli G. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical outcome. *Fertil Steril* 2010;94:1662-1668.
 43. Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril* 2016;105:459-466.e2.
 44. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE, Fraumeni JF Jr. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:175-182.
 45. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-2370.
 46. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3885-3890.
 47. Baynosa J, Westphal LM, Madrigano A, Wapnir I. Timing of breast cancer treatments with oocyte retrieval and embryo cryopreservation. *J Am Coll Surg* 2009;209:603-607.
 48. Madrigano A, Westphal L, Wapnir I. Egg retrieval with cryopreservation does not delay breast cancer treatment. *Am J Surg* 2007;194:477-481.
 49. Letourneau JM, Sinha N, Wald K, Harris E, Quinn M, Imbar T, Mok-Lin E, Chien AJ, Rosen M. Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Hum Reprod* 2017;32:2123-2129.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 가임력 보존을 위한 방법으로 난자 및 배아 동결 보존에 관한 최신 문헌들을 정리하고 설명하고 있다. 암 환자의 치료 결과가 꾸준히 좋아지면서 가임기 여성 암 환자의 가임력 보존에 대한 필요성과 관심도 점차 증가하고 있다. 또한 암 치료뿐만 아니라 자궁내막증의 수술적 치료와 같이 가임력 저하를 유발할 수 있는 여러 상황에서도 그 필요성이 강조되고 있다. 동결 보존 관련 기술의 꾸준한 발전으로 기존에 그 효용성이 입증된 배아 동결보존뿐만 아니라 유리화동결을 통한 난자 동결 보존도 좋은 결과를 보여줌으로써 계획적 난자동결과 같이 가임력 보존을 위한 여성의 선택권이 더욱 확대되었다. 이 논문은 이러한 발전과 그 효용성에 대해 정리함으로써 가임력 보존이 필요한 여러 환자를 치료하는 의료진들이 가임력 보존의 중요성을 이해하는 데 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]