

## 항암화학요법 후 난소의 광학현미경적 변화

제명대학교 의과대학 산부인과학교실, 해부병리학교실\*\*  
최은주·차순도·박윤정·남동호·이은우·이태성·이탁·박관규\*\*

=Abstract=

### Light Microscopic Study of the Ovary in Patients Receiving Chemotherapy

Eun Joo Choi, M. D., Soon Do Cha, M. D., Yoon Jung Park, M. D., Dong Ho Nam, M. D.,  
Eun Woo Lee, M. D., Tae Sung Lee, M. D., Tak Lee, M. D., Kwan Kyu Park, M. D.\*\*

Department of Obstetrics & Gynecology, Pathology\*\*

School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

To examine the cytotoxic effect of chemotherapy on the ovary, 23 cases undergoing oophorectomy with radical hysterectomy in premenopausal women receiving induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for carcinoma of the cervix between March, 1989 and December, 1992 were studied by light microscopy.

Out of 23 cases, 19 (82.6%) showed vascular congestion and 12(52.1%) revealed hemorrhage around follicle and within corpus luteum.

The follicular structure was destroyed in 16 cases (69.5%) and oocytes of ovums were lost in 17 cases.

The mechanism of injury of the ovarian structures after combination chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil is considered to be caused by secondary cell damage following circulatory disturbance of direct toxicity on follicular cells of oocytes.

### I. 서 론

최근 항암화학요법은 수술 및 방사선치료와 더불어 암치료 분야에 있어서 주요한 부분을 차지하며 특히 부인암 경우에 수술 및 방사선치료와 병용하거나 단독으로 실시하여 상당한 임상적 효과를 보게 되었다. 그러나 항암화학요법은 치료적 효과에 반하여 약제의 지속적이고 만성적인 세포독성효과

로 인하여 많은 부작용을 일으킨다. 항암화학약제의 긍성독성은 주로 골수, 피부 그리고 위장관 상피 등과 같이 세포복제가 빨리 일어나는 조직에서 나타나 범혈구감소증, 구내염, 탈모, 오심과 구토, 설사 등의 증상을 일으키며, 다소 지연된 독성의 효과로서 심근염이나 폐섬유증 등이 나타나기도 한다.<sup>[1,2]</sup> 이와 더불어 항암화학요법 후 장기 생존자가 늘어남에 따라서 약제의 독성효과로 인한 생식기 계통

· 이 논문은 1988년도 계명대학교 동산의료원 특수과제연구비로 이루어졌음.  
· 이 논문의 요지는 1993년 10월 22일 제72차 대한산부인과학회에서 발표되었음.

의 기능장애 증상이 문제가 되고 있다.<sup>3)</sup>

1948년 Spitz 등이 nitrogen mustard 사용 후 고환조직의 손상을 보고한 이래,<sup>4)</sup> 여러 항암약제가 고환에 미치는 영향이 고환생검, 정액검사, 호르몬검사, 정상 사출기 발현유무 등으로 평가보고되었다.<sup>5)</sup> 항암화학요법의 난소에 대한 세포독성은 1960년 Belohorsky 등이 처음 보고하였으나,<sup>6)</sup> 난소독성에 대한 평가는 난소가 복강 내에 위치하여 조직검사가 용이하지 않기 때문에 주로 혈중 호르몬검사와 월경력 및 임신력 등에 의존하며, 항암화학요법 후 난소의 조직변화에 대한 보고는 드문 상태이다. 난소기능장애로는 혈중 성선자극호르몬치의 상승 및 난포호르몬의 감소와 월경불순, 무월경, 폐경기증상 등이 나타나는 것으로 알려져 있으며 현재까지 알려진 가장 주된 조직학적 변화는 여포구조의 파괴와 난소조직의 섬유화 등이다.<sup>7~9)</sup>

이에 저자는 자궁경부암으로 진단받고 선행 항암화학요법 후 광범위 자궁적출술을 시행하면서 난소적출술을 병행한 환자에서 광학현미경으로 난소의 조직변화를 관찰함으로써 항암화학요법에 의한 난소의 손상기전을 규명해 보고자 본 연구를 시행하였다.

## II. 재료 및 방법

1989년 3월부터 1992년 12월까지 계명대학교 의과대학 산부인과학교실에 내원한 환자들 중 자궁경부암으로 진단받고 항암화학요법 후 광범위 자궁적출수술시 난소적출술을 병행한 23명의 폐경전 환자를 대상으로 하였다.

난소조직의 노화 가능성을 배제하기 위해 폐경전 환자를 대상으로 하였고, 자궁경부암의 난소전이로 인한 난소의 조직변화 가능성을 배제하고 자궁적출술의 적응이 되는 환자를 대상으로 하기 위해 암이 자궁경부나 질의 상 2/3에 국한되어 있고, 자궁측결합조직으로의 전파 가능성이 없는 FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics) 분류상 I, IIa기의 환자들로서, 나이는 26세에서 53세 까지이며 평균 37.8세였다.(Table 1)

Table 1. Microscopic findings

| Microscopic findings       | No.<br>(n=23) | %    |
|----------------------------|---------------|------|
| Loss of ovum               | 22            | 95.6 |
| Congestion                 | 19            | 82.6 |
| Destroyed follicle         | 16            | 69.5 |
| Hemorrhage                 | 12            | 52.1 |
| Hyalinized vessel          | 11            | 47.8 |
| Hemosiderin pigment        | 7             | 30.4 |
| Loss of follicle           | 5             | 21.7 |
| Loss of surface epithelium | 5             | 21.7 |
| Focal calcification        | 3             | 13.0 |

항암화학요법의 약제로는 cisplatin(Cisplatin® 동아제약)과 5-fluouracil(5-FU® 종외제약)을 사용하였으며, 그 치료방법으로는 cisplatin은 치료 첫날 체표면적당 100mg을 5% Dextrose saline solution(D/S) 500ml에 혼합하여 2시간 동안 점적 주입하였고, 5-FU는 1일 용량으로 체표면적당 1,000mg을 5% D/S 2,000ml에 혼합하여 5일 동안 지속 점적 정맥주입하였다. 항암화학요법의 횟수는 4주 간격으로 3회를 원칙으로 하였으나, 개인의 부작용에 대한 내성과 치료에 대한 효과가 달라서 횟수를 조절하여 1회가 3명, 2회가 4명, 3회가 16명 이었다. 조직표본은 대개 마지막 항암화학요법이 끝난 후 4주 이내에 광범위 자궁적출술을 시행하면서 일측 혹은 양측 난소적출술을 병행하여 얻은 난소조직을 사용하였고, 대조군으로는 항암치료를 받은 적이 없는 환자들로서 자궁근종의 잔단하에 수술하면서 난소조직을 얻은 17명의 폐경전 환자를 대상으로 하였다. 광학현미경적 관찰을 위하여 조직 표본을 10% 중성 포르말린에 고정하여 탈수한 후 침투과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 4μm의 박절편을 만들어 hematoxylin 및 eosin염색을 실시하여 관찰하였다.

## III. 결 과

항암화학요법 후 수술로 얻은 난소조직표본에서 가장 흔히 볼 수 있었던 소견은 혈관의 울혈(con-

gestion) 현상으로 23예 중 19예에서 관찰되었다 (Fig. 1). 출혈 소견(hemorrhage)은 23예 중 12예에서 관찰되었는데 주로 난포주위(follicle)나 황체에서 볼 수 있으며(Fig. 2), 경우에 따라 난포가 기질과 분리될 정도로 출혈이 심한 곳도 있었고, 오래된 출혈을 반영하는 혈철소(hemosiderin pigment)의 침착이나 이를 탐식한 대식세포가 보이는 것도 7예에서 관찰되었다.

정상적인 원시난포의 구조는 단층의 난포세포들에 의해 원형으로 둘러싸인 일차성 난모세포(ooocyte)로 이루어지는데, 항암화학요법 후에는 난포세포가 파괴되어 그 모양이 찌그러지고 심한 경우 내부의 난모세포가 소실된 것도 있었다(Fig. 3). 정상적인 성숙난포는 난포세포들이 난자를 둘러싸면서 난포강으로 둘출되고 난포강 주위에 과립막세포(granulosa cell)와 난포막세포(theca cell)가 여러 층

으로 되어 있는데, 항암화학요법 후에는 난자가 손상되었으며(Fig. 4), 난포세포는 세포질의 손상인 부종이 초래되어 탈락되기 시작되었고(Fig. 5) 이들 탈락된 난포세포가 난포강 내에서 염증세포와 함께 발견되었다(Fig. 6). 난포가 손상된 것은 16예였고, 난모세포나 난자가 소실된 예는 17예로서 난포가 완전 소실되어 희미한 난모세포나 난자를 볼 수 없게 된 5예와 합한다면 모두 22예였다. 5예에서 미만성 설유화가 보였고 3예에서는 부분적인 석회화의 소견도 관찰되었다(Fig. 7). 이러한 난포구조와 기질, 혈관구조의 손상이 심한 데 반하여 난소의 표면상피는 비교적 손상이 없이 잘 유지되어 있었고 (Fig. 8). 표면상피의 소실이 관찰된 5예의 경우는 수술시의 조작으로 인한 손상의 가능성을 배제하기 어려웠다. 본 연구에서 얻은 결과를 종합하면 Table 1과 같다.

**Fig. 1.** Vessels of the ovarian cortex is dilated and filled with red cells ( $\times 100$ ).

**Fig. 2.** Perifollicular hemorrhage is noted ( $\times 40$ ).

**Fig. 3.** Primordial follicles are shranked and oocytes are not seen in some follicles ( $\times 100$ ).

**Fig. 4.** Ovum is destructed in the primary follicle ( $\times 100$ ).

**Fig. 5.** The lining cells of the follicle is edematous and partially detached ( $\times 100$ ).

**Fig. 6.** Entire loss of the follicular cells with focal fibrosis is noted.

The margin of ovum is vague and some histiocytes are seen in the follicular antrum ( $\times 100$ ).

**Fig. 7.** Focal calcification is sometimes seen in the ovarian stroma ( $\times 100$ ).

**Fig. 8.** The covering ovarian lining cells are relatively intact ( $\times 100$ ).

## IV. 고 칠

항암화학요법으로 인한 난소부전 혹은 무월경은 알킬화제제 사용 후 흔히 일어나는데 첫 보고는 Belohorsky 등<sup>6)</sup>이 만성 골수성 백혈병으로 busulfan 치료를 받은 10명의 폐경전 환자에서 치료 시작 후 6개월 내에 무월경이 생겼다고 한 것이며, 이는 그 후의 다른 연구에서도 확인되었다.<sup>10,11)</sup> 이후 Freckman 등<sup>12)</sup>은 유방암으로 chlorambucil 치료를 받은 환자 중 특히 40세 이상에서 또 전체용량 840~1200mg을 투여받은 환자에서 난소부전이 생긴다고 하였다.

난소기능에 대한 cyclophosphamide의 독성효과는 류마티스성 관절염 때문에 매일 cyclophosphamide 치료를 받은 33명 중 6명이 무월경과 폐경기 증상을 보였다는 보고<sup>13)</sup>로 처음 알려졌고, 이후 여러 양성 질환의 cyclophosphamide 치료 후 무월경이 계속 보고되었는데,<sup>7,14)</sup> Fries 등<sup>14)</sup>은 전신성 홍반성 낭창으로 6개월 이상 cyclophosphamide 치료를 받은 17명의 환자 중 4명에서 무월경이 발생하였다고 보고하였고, Miller 등<sup>7)</sup>은 연소성 류마티스 양관절염(juvenile rheumatoid arthritis) 때문에 29개월간 cyclophosphamide로 치료받다가 사망한 정상적인 XX염색체 구성을 가진 환자의 부검시 육안상 난소가 매우 미숙하였고 난소조직검사상 난포와 난모세포가 전혀 없었고 난포의 성숙도 보이지 않았으며 섬유모세포와 낮은 기질세포들만 볼 수 있었다고 하였으며, 본 연구에서도 5예에서 미완성 섬유화가 초래된 경우가 관찰되었다.

Warne 등<sup>8)</sup>은 신장질환 등으로 cyclophosphamide 치료를 받은 22명의 환자 중 17명에서 난소부전이나타났으며 6명에서는 난소조직 검사상 난포와 난모세포의 완전부재를 관찰하였고, 매일 약을 투약할 경우 평균 7개월 후 난소부전이 생긴다고 보고하였다.

Hodgkin's disease는 화학요법으로 약 80% 이상에서 완전관해를 기대할 수 있으며 이 질환은 주로 젊은 연령층에서 발생하므로 특히 성선기능의 변화를 고려해야 하는데 Hodgkin's disease에 대한 병용 항암화학요법 후 난소기능부전이 생긴다는 문헌들

이 보고되었다.<sup>9,15)</sup> Schilsky 등<sup>16)</sup>은 무월경이 생긴 환자의 89%가 25세 이후에 치료받았고 25세 미만인 환자 중 80%가 치료중에도 정상월경을 보여 항암화학요법으로 인한 난소부전이 연령과 관계가 있다고 하였다.

어린 연령층에서는 항암화학요법에 의한 난소의 세포독성효과가 달한 것으로 알려져 있으나,<sup>3)</sup> Niclosia 등<sup>17)</sup>은 비생식기계의 종양으로 항암화학요법을 받았던 21명의 사춘기 전후 여아들의 난소조직에서 폐절의 국소적 혹은 미만성 섬유화와 난포감소 및 난포의 성숙장애를 보고하였고 또 Byrne 등<sup>18)</sup>은 어릴 때 항암화학요법을 받은 환자에서 초기폐경의 위험이 있다고 하였다.

이러한 항암화학요법 후 난포나 난모세포의 변화가 오는 기전은 별로 알려진 바 없으나, Miller 등<sup>7)</sup>은 cyclophosphamide 치료 후의 난소기능부전이 난모세포와 원시난포의 직접적인 파괴로 인한 것이고, 그 기전은 확실치 않으나 태생기에 흥선이 제거된 쥐의 경우와 동일한 난소의 병리소견을 갖는 것으로 보아서<sup>19)</sup> cyclophosphamide가 흥선 또는 면역계에 영향을 미치고 난소에도 영향을 준다는 것이 서로 상관이 있을 수 있다는 가능성을 제시하였다.

Warne 등<sup>8)</sup>은 cyclophosphamide 사용 후 먼저 난포를 구성하는 난포막세포(theca cell)의 증식이 없어지나 이 과정은 회복될 수 있다고 하였으며, cyclophosphamide를 다량 투여받은 대개의 경우에서 난모세포가 없는 것을 볼 때 약제가 난모세포에 직접 작용할 가능성이 있으며 이 경우 난소영향의 최대시기는 제1극체가 분리되기 전의 대사시기(metabolic phase) 동안이 될 것이라고 하였다.

Sobrinho 등<sup>9)</sup>은 병용화학요법으로 치료를 받은 10명의 Hodgkin's disease 환자에서 치료 후 곧 무월경이나 심한 월경불순이 생겼고 그 중 6명의 환자에서는 혈중 성선자극호르몬의 농도가 상승되었으며, 부검을 실시했던 2예 중 1예에서는 난소가 심하게 위축되고 충혈되었으며 난포의 성장소견이나 원시난포는 관찰되지 않았고, 다른 1예에서는 난포가 있으나 난모세포는 없었다고 하였다. 또 이런 약제가 초기에는 난포의 성숙을 멈추도록 작용하고 따라서 난포호르몬 분비의 감소나 중단이 초래되어

난소부전의 생화학적 혹은 임상적 징후가 나타난다고 하였으나 약제의 난소에 대한 영향은 난포성숙의 중단 뿐만은 아니며 DNA 합성시기에 주로 관계하는 항대사제제와는 달리 세포주기와 상관없이 약제의 용량에 따라 직접 세포를 파괴할 수 있으므로 수가 한정되어 있는 세포에 대한 영향이 설명될 수 있다고 하였고 또 한편으로는 그의 대사활동이나 생식관계의 역할이 알려져 있지 않은 과립막전세포(pregranulosa cell)에 작용하는 것일 수도 있다고 하였다.

다른 보고들과 유사하게 본 연구에서도 cisplatin과 5-FU 사용 후 난포구조의 손상과 난세포의 소실이 관찰되므로 이들 약제가 직접 난포나 난모세포를 손상시키거나 과립막세포나 난포막세포 등 난포세포에 작용하여 이차적으로 난모세포를 파괴시킬 가능성은 있으나 항암화학요법의 횟수에 따른 세포독성의 과정을 전개하기에는 1, 2회 시행한 예가 적어 정확한 기전을 밝히기는 어렵다.

Morgenfeld 등<sup>15)</sup>은 병용화학요법으로 치료를 받았던 Hodgkin's disease 환자에서 무월경의 발생은 약제의 전체량과 관계가 있으며, 난소조직생검을 받은 6명의 무월경환자의 조직검사 소견상 난소백막(tunica albuginea)의 비후와 난소주위염, 기질의 섬유화 및 유리질화, 괴사성, 혈관염, 출혈과 난포구조의 와해 등을 보였다고 하였다.

본 연구에서는 난소백막의 비후와 난소주위염은 관찰되지 않았고 국소적인 섬유화는 대조군과 비교하기 어려우나 미만성 섬유화는 23예 중 5예에서 있었고 출혈 소견은 난포 혹은 황체를 중심으로 일어났으며 혈관염은 생기지 않았으나 거의 전 예에서 혈관의 울혈이 관찰되었다. 항암화학요법 후 난소조직의 울혈에 대해 언급된 보고는 현재까지 거의 없다. 본 연구에서는 혈관의 울혈과 출혈이 흔히 보였는데 아마도 항암화학요법제가 혈관내피세포에 손상을 주어서 혈소판과 적혈구의 침착을 유발하였을 것으로 보이며 그렇다면 난소 외에 다른 조직에서도 혈관의 울혈이 초래될 수 있을 것으로 보여지나 이에 관해서는 추후 더 연구되어야 할 것으로 사료된다. 또 출혈이 심한 경우 난포가 기질에서 거의 분리되며, 11예에서 혈관벽의 유리질화(hyalin-

ization)와 5예에서 미만성 섬유화와 3예에서 부분적인 석회화가 관찰되는데, 이런 소견들은 혈관손상에 의한 이차적 변화일 수 있다는 점을 감안할 때 cisplatin과 5-FU 병합요법시 이러한 혈관의 손상을 통해 혈액 및 영양공급을 약화시켜 난포호르몬 및 황체호르몬을 생성 및 분비하는 과립막세포 및 난포막세포의 손상과 난모세포의 손상을 초래하여 호르몬의 감소로 인한 월경불순 및 무월경과 폐경증상이 나타날 가능성을 생각할 수도 있겠다.

Cisplatin이나 5-FU 또는 두 약제의 병합요법 후에 난소에 미치는 영향에 대해 알려진 것은 거의 없다. Koyama 등<sup>20)</sup>은 유방암의 수술 후 cyclophosphamide를 포함한 항암화학요법 후 무월경이 관찰되었으나 위암 및 전이성 유방암으로 다양한 5-FU치료를 받은 환자에서는 오직 한 명에서만 일시적인 무월경이 생겼으며 따라서 5-FU 단독으로 무월경을 일으키는 것은 매우 드물다고 하였으며, Gradishar 등<sup>3)</sup>은 5-FU가 난소기능부전을 일으킬 가능성이 거의 없고 cisplatin은 그 가능성이 있다고 하였으며, Wallace 등<sup>21)</sup>은 비전이성 골육종으로 cisplatin과 adriamycin 병합요법으로 치료받은 7명의 사춘기 후의 여자 환자 중에서 3명이 혈중 난포자극호르몬의 증가 및 난포호르몬의 감소와 무월경 등 난소기능부전을 보였으나 치료가 끝난 후 다시 월경이 있었다고 보고하였다. 본 연구에서는 cisplatin과 5-FU를 병용한 환자에서 난소부전의 조직 소견을 관찰하였는데 지금까지 알려진 바로서는 그 원인이 cisplatin 때문일 가능성이 크나 cisplatin 단독의 작용인지 혹은 5-FU와의 병합요법으로 인한 상승효과 때문인지는 앞으로 연구되어야 할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

Cisplatin과 5-FU를 이용한 항암화학요법시 이들 약제가 난소에 미치는 영향을 규명하기 위해 23명의 폐경 전 자궁경부암 환자를 대상으로 항암화학요법 후 광범위 자궁적출술과 함께 난소적출술을 시행하여 조직표본을 얻어 광학현미경으로 관찰하

여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 난소에 대한 cisplatin과 5-FU의 세포독성 작용은 혈관의 울혈현상을 초래하였다.
2. 황체 및 여포 주위에 출혈이 관찰되었으며 일부에서는 이를 탐식한 대식세포도 관찰되었다.
3. 난모세포의 손상으로 여포의 구조가 손상되며 난자와 소설이 보였다.

Cisplatin 및 5-FU의 사용으로 생긴 이러한 변화는 주로 cisplatin의 작용으로 여겨지며 항암화학요법 후 생기는 난소부전의 임상적 소견을 이해할 수 있다.

본 연구의 결과 cisplatin과 5-FU 병합요법 후의 난소의 조직변화를 설명할 수 있는 기전은 첫째 난소의 혈행이상으로 인한 이차적인 세포손상이나, 둘째 약제에 의한 직접적인 난포세포 및 난모세포의 손상일 가능성이 있으며 항암화학요법의 횟수 및 약제의 용량에 따른 조직손상의 정도와 치료 중단 후 조직손상의 회복 여부는 향후 더 연구되어야 할 과제로 생각된다.

#### — References —

- 1) Lantz B, Adolfsson J, Langenlof, et al.: Cardio-myopathy in leukemia with reference to rubidomycin cardiotoxicity, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1979; 2:95-99.
- 2) Blum RH, Carter SK, Agre K: A clinical review of bleomycin—a new antineoplastic agent, *Cancer* 1973; 31:903-914.
- 3) Gradishar WJ, Schilsky RL: Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer, *Semin Oncol.* 1989;16:425-436.
- 4) Spitz S: Histological effects of nitrogen mustards on human tumors and tissues, *Cancer* 1948 ;1:383-398.
- 5) Whitehead E, Shalet SM, et al.: The effects of Hodgkin's disease and combination chemotherapy on gonadal function in the adult male, *Cancer* 1982;9:418-422.
- 6) Belohorsky B, Siracky J, Sandor L, et al.: Comments on the development of amenorrhea caused by myleran in cases of chronic myelosis, *Neoplasma* 1960;7: 397-403.
- 7) Miller JJ 3d, Williams GF, Leisring JC: Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide, including ovarian destruction, *Am. J. Med.* 1971;59: 530-535.
- 8) Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, et al.: Cyclophosphamide induced ovarian failure, *N. Engl. J. Med.* 1973;289:1159-1162.
- 9) Sobrinho LG, Levine RA, DeConti RC: Amenorrhea in patients with Hodgkin's disease treated with anti-neoplastic agents, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971;109: 135-139.
- 10) Fisher B, Sherman B, Rockette H, et al.: L-phenylalanin mustard(L-PAM) in the management of premenopausal patients with primary breast cancer: Lack of association of disease-free survival with depression of ovarian function: National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancers, *Cancer* 1979;44:847-957.
- 11) Rose DP, Davis TE: Ovarian function in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer, *Lancet* 1977;1:1174-1176.
- 12) Freckman HA, Fry HL, Mendez FL, et al.: Chlorambucil-prednisolone therapy for disseminated breast carcinoma, *J.A.M.A.* 1964;189:23-26.
- 13) Fosdik WM, Parsons JL, Hill DF: Preliminary report: Long-term cyclophosphamide therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 1968;11:151-161.
- 14) Fries JF, Sharp GC, McDevitt HO, et al.: Cyclophosphamide therapy in connective tissue, *Clin. Res.* 1970;18:134-136.
- 15) Morgenfeld MC, Goldberg V, Parisier H, et al.: Ovarian lesions due to cytostatic agents during the treatment of Hodgkin's disease, *Surg. Gynecol. Obstet.* 1972;134:826-828.
- 16) Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, et al.: Long-term follow-up of ovarian function in treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease, *Am. J. Med.* 1981;71:552-556.

- 17) Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT: Gonadal effects of cancer therapy in girls, *Cancer* 1985;55: 2364-2372.
  - 18) Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al.: Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992;166:788-793.
  - 19) Nishizuka Y, Sakakure T: Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice, *Science* 1969;166:753-760.
  - 20) Hiroki K, Tomio W, Yukio N, et al.: Cyclophosphamide induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer, *Cancer* 1977;39:1403-1409.
  - 21) Wallace WHB, Shalet SM, Crowne EC, et al.: Gonadal dysfunction due to cisplatin, *Med. Pediatr. Oncol.* 1989;17:409-413.
-