

ORIGINAL ARTICLE

한국인 *BRCA* 돌연변이 보인자 여성의 암 발생
감시, 화학적 예방 및 예방적 수술 사용 실태: 단일
기관의 5년간 경험구도훈 · 정일용^{1,2} · 강은영^{1,2} · 한상아³ · 김성원^{1,2}관동대학교 의과대학 명지병원 외과학교실, ¹분당서울대학교병원 유방센터, ²서울대학교 의과대학 외과학교실,
³경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 외과학교실Usage Patterns of Surveillance, Chemoprevention and Risk-Reducing Surgery in
Korean *BRCA* Mutation Carriers: 5 Years of Experience at a Single InstitutionDo Hoon Koo, Il Yong Chung^{1,2}, Eunyoung Kang^{1,2}, Sang Ah Han³, Sung-Won Kim^{1,2}Department of Surgery, Myongji Hospital, Kwandong University College of Medicine, Goyang; ¹Breast Care Center, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ²Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³Department of Surgery, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Options for *BRCA* mutation carriers include close surveillance, chemoprevention, and risk-reducing surgery (RRS) for breast and ovarian cancer. However, chemoprevention and RRS for cancer prevention are not widely performed in Korea. The aim of this study was to investigate the usage patterns of surveillance, chemoprevention and RRS of breast and ovary in Korean *BRCA* mutation carriers. **Methods:** We retrospectively reviewed the medical record of 67 women who were diagnosed with *BRCA1* or *BRCA2* mutation between January 2005 and May 2009 at Seoul National University Bundang Hospital. **Results:** Mean age was 46 years old (range, 27-73 years), and median follow-up period was 10 months. The numbers of affected and unaffected carriers were 50 (74.6%) and 17 (25.4%). In 47 women affected with breast cancer excluding 3 cases of concurrent breast/ovarian cancers, 42 (89.4%) have received intensive surveillance only, 2 (4.3%) have taken tamoxifen for chemoprevention, and 3 (6.4%) have under-

gone contralateral prophylactic mastectomies to prevent breast cancer. For ovarian cancer prevention, risk reducing salpingo-oophorectomy was performed in 11 (24.4%) of 45 affected carriers excluding 5 patients who had bilateral salpingo-oophorectomy previously. In 17 unaffected carriers, chemoprevention and RRS were not performed. Only 4 (23.5%) of these unaffected carriers have chosen surveillance for breast or ovarian cancer. Old age and no family history are related to the poor compliance (no follow-up) of the carriers only in the univariate analysis but not in the multivariate analysis. **Conclusion:** Most of the Korean affected *BRCA* mutation carriers in our study chose intensive surveillance rather than chemoprevention or RRS. We should take special effort to follow and educate unaffected carriers, especially for those with old age or no family history.

Key Words: *BRCA1/2*, Chemoprevention, Prophylactic Surgery, Surveillance
중심단어: *BRCA1/2*, 화학적 예방, 예방적 수술, 감시

책임저자: 김성원

463-707 경기도 성남시 분당구 구미동 300, 분당서울대학교병원 외과
Tel: 031-787-7099, Fax: 031-787-4055

E-mail: brcakorea@gmail.com

접수일: 2010년 8월 4일 게재승인일: 2011년 1월 25일

본 연구는 보건복지부 암정복추진 연구개발사업 지원으로 이루어진 것임
(과제번호 1020350).

서론

전체 유방암의 5-10%를 차지하는 것으로 알려진 유전성 유방
암의 가장 강력한 원인 유전자는 *BRCA1*과 *BRCA2*로 이 유전자
의 돌연변이는 전체 유전성 유방암의 30-50%를 차지하는 것으

로 알려져 있다. (1) 1995년 한국인 최초의 *BRCA1* 유전자 돌연변이가 보고된 이래로 한국인 유전성 유방암에 대한 연구가 이어져 오고 있으며, 2007년부터는 전국적인 연구로서 The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBCRA) Study가 시작되어, 현재 한국인 유전성 유방암의 유병률 및 침투율에 대한 대규모 다기관 연구를 진행하고 있다. (2,3)

BRCA 유전자 돌연변이의 암 침투율은 보고에 따라 차이를 보이고 있으나, *BRCA1* 돌연변이 보인자의 평생 유방암의 위험도는 약 56–80%이며, 난소암의 위험도는 약 27–45%로 알려져 있다. (4,5) *BRCA2* 돌연변이 보인자의 유방암 및 난소암의 위험도는 *BRCA1*과 유사하거나 약간 낮은 경향을 보여 각각 45–84%와 10–20%로 알려져 있다. (6) 최근 Han 등 (7)에 의해서 한국인 *BRCA* 유전자의 침투율에 대한 기초연구결과가 발표되었다. 비록 적은 수의 환자와 많은 발단자가 포함된 연구라는 한계가 있지만, 서양의 연구결과와 유사한 양상을 보여주었다.

BRCA 돌연변이 보인자의 암 발생의 조기 진단 및 예방을 위해서 암 발생의 감시, 화학적 예방 그리고 예방적 수술 등의 방법들이 추천되고 있다. (8) *BRCA* 돌연변이 여성에서 유방암 및 난소암의 조기진단을 위해서 일반 여성의 검진 스케줄보다 더 젊은 연령에서 더 잦은 빈도로 검사를 시행하는 것이 원칙이다. 그러나, 유방암의 경우 간격암이 50%로 빈번하게 발생하며, (9) 난소암의 경우 대부분의 암이 3–4기에 진단되는 등 감시만으로 유방/난소암을 조기에 발견하는 데는 한계가 있다. (10) 가장 효과적인 예방법으로 알려져 있는 수술적인 예방법은 국가별, 보고자별로 많은 차이를 보인다. 예방적 양측 유방절제술은 보인자의 0–54%에서 시행됨이 보고되었고, 예방적 난소 절제술은 보인자의 약 60%에서 행해지고 있다. (11,12) 국내에서 예방적인 수술의 이용 실태에 대한 연구는 매우 드물어서, 2008년 Kim 등 (13)이 *BRCA1* 보인자에서 예방적 반대편 유방절제술과 난소절제술을 동시에 시행한 것을 최초로 보고한 바 있다. 한국유방암학회 회원을 대상으로 한 설문조사 결과를 살펴보면 예방적 중재가 매우 드물게 시행되고 있음을 알 수 있다. (14)

이에 본 연구에서는 단일기관에서의 *BRCA1/2* 돌연변이 보인자의 암 발생 감시 및 예방적 중재 사용 실태를 조사하여 그 결과를 보고하고자 한다.

방 법

2004년 3월부터 2009년 5월까지 분당서울대학교병원에서 유전자 검사를 시행한 *BRCA1/2* 돌연변이 보인자 67명을 대상으로 후향적으로 정보를 수집하여 분석하였다. 2009년 5월까지 분당서울대학교병원 외래를 내원했던 환자 49명은 의무기록조사를

통하여, 유전상담 이후 병원 방문을 하지 않았던 환자 18명은 전 화설문을 통해 조사하였다. 본 연구는 분당서울대학교병원 의학 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board) 심의를 통하여 승인되었다.

전체 연구 대상자 67명 중 *BRCA1* 보인자가 28명(41.8%), *BRCA2* 보인자가 38명(56.7%), *BRCA 1/2* 동시 보인자가 1명(1.5%)이었다. 보인자의 평균나이는 47세(범위, 24–80세)이고 중앙 추적관찰기간은 10개월로 나타났다. 연구 대상자 중 질환 발병 보인자(affected carrier)가 50명(74.6%)이었으며, 무병 보인자(unaffected carrier)가 17명(25.4%)으로 조사되었다. 질환 발병 보인자 50명 중 *BRCA1* 보인자가 23명, *BRCA2* 보인자가 26명, *BRCA1/2* 동시 보인자가 1명이었고, 이를 질환별로 살펴보면 유방암이 47명(70.1%), 유방암/난소암 동시발현자가 3명(4.5%)이었다. 연구 대상자 중 발단자는 41명(61.2%)이었으며, 가족구성원은 26명(38.8%)이었다. 41명의 발단자 중에서 2명은 유방암/난소암 동시 발현자이며, 이 외 발단자 39명은 모두 유방암만을 진단받은 경우였다. 또한 가족구성원 26명 중 질환발현 보인자는 9명으로 8명은 유방암만을, 1명은 유방암/난소암의 동시 발현자였고 난소암만을 진단받은 경우는 없었다. 유전상담 전에 양측 난소-난관절제술을 시행 받은 이가 5명(7.5%)으로 그 중 3명(60%)은 난소암이 원인이었고 발단자가 2명, 가족구성원 1명으로 조사되었다.

모든 통계 분석은 SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였으며, *BRCA1/2*군 간의 차이는 chi-square test와 t-test를 통해, 의료기관을 방문하지 않은 No follow-up군과 적어도 하나 이상의 방법으로 관리하고 있는 Follow-up군 간의 영향력 인자는 로지스틱 회귀분석(이분형/다중)을 이용하여 분석하였다. 본 연구에서 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

돌연변이 보인자에서 발생한 유방암의 임상 병리학적 특성

BRCA1/2 동시 보인자 1명을 제외한 49명의 *BRCA* 돌연변이 보인자에서 양측성 유방암 7예를 포함하여 56예의 유방암에 대한 임상병리학적인 특징을 조사하였다(Table 1). 평균 연령은 46세(범위, 27–73세)로, 일측성 유방암이 42예(85.7%), 양측성 유방암이 7예(14.3%) 발생하였으며, 중앙 추적관찰 기간은 10개월이었다. *BRCA* 돌연변이 종류에 따라 나누어 보면, *BRCA1* 보인자는 23명으로 평균 연령은 42세(범위, 27–59세)였고, 일측성 유방암이 21예(90.1%), 양측성 유방암이 2예(9.9%)로 총 25예의 유방암이 분석 대상이 되었다. *BRCA2* 보인자는 26명으로 평균 연령은

51세(범위, 29–73세)였고, 일측성 유방암이 21예(80.8%), 양측성 유방암이 5예(19.2%) 발생하여 총 31예의 유방암이 분석되었다.

TNM 병기에 따라 분류해 보면 0기, I기, II기, III기, IV기가 각각 2명(3.5%), 18명(31.6%), 23명(41.1%), 4명(7.1%), 2명(3.5%) 이었고, 알 수 없는 경우가 7명(12.3%)이었다. 병리학적 분류를 살펴보면 침윤성 유관암이 39예(69.6%)로 가장 많았고, 수질암

Table 1. Clinicopathologic characteristics of 56 cases of breast cancer adding 7 cases of bilateral breast cancers in 49 affected carriers who excluded 1 case of *BRCA1/2* carrier from 50 affected carriers

	All (n=56) No. (%)	<i>BRCA1</i> (n=25)* No. (%)	<i>BRCA2</i> (n=31) [†] No. (%)	<i>p</i> -value
Age (yr) [‡]	46 (27-73)	42 (27-59)	51 (29-73)	0.009
TNM Stage				0.731
0	2 (3.5)	0 (0)	2 (6.5)	
I	18 (31.6)	8 (32.0)	10 (32.3)	
II	23 (41.1)	12 (48.0)	11 (35.5)	
III	4 (7.1)	1 (4.0)	3 (9.7)	
IV	2 (3.5)	1 (4.0)	1 (3.2)	
Unknown	7 (12.3)	3 (12.0)	4 (12.9)	
Pathologic type				0.353
Infiltrating ductal	39 (69.6)	18 (72.0)	21 (67.7)	
Medullary	2 (3.5)	1 (4.0)	1 (3.2)	
Mucinous	1 (1.8)	0 (0)	1 (3.2)	
Micropapillary	1 (1.8)	0 (0)	1 (3.2)	
Metaplastic	2 (3.5)	2 (8.0)	0 (0)	
DCIS	3 (5.3)	0 (0)	3 (9.7)	
Unknown	8 (14.0)	4 (16.0)	4 (12.9)	
ER status				<0.001
Positive	22 (38.6)	3 (12.0)	19 (61.3)	
Negative	25 (44.6)	18 (72.0)	7 (22.6)	
Unknown	9 (15.8)	4 (16.0)	5 (16.1)	
PR status				0.005
Positive	19 (33.3)	3 (12.0)	16 (51.6)	
Negative	28 (50.0)	18 (72.0)	10 (32.3)	
Unknow	9 (15.8)	4 (16.0)	5 (16.1)	
HER2 status				0.906
IHC staining				
3+	3 (5.3)	1 (4.0)	2 (6.5)	
0-2+	36 (64.3)	16 (64.0)	20 (64.5)	
Unknown	17 (29.8)	8 (32.0)	9 (29.0)	
FISH				0.452
Positive	1 (1.8)	1 (4.0)	0 (0)	
Negative	32 (56.1)	15 (60.0)	17 (54.8)	
Unknown	23 (36.0)	9 (36.0)	14 (45.2)	

DCIS=ductal carcinoma *in situ*; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; IHC=immunohistochemistry; FISH=Fluorescence *in situ* hybridization.

*Adding 2 cases of bilateral breast cancer to 23 cases of unilateral;

[†]Adding 5 cases of bilateral breast cancer to 26 cases of unilateral;

[‡]Values represent mean age (range).

중, 점액암종, 미세유두상암종, 화생암종, 관상피내암이 각각 2명(3.5%), 1명(1.8%), 1명(1.8%), 2명(3.5%), 3명(5.3%)이었고, 알 수 없는 경우 8명(14.0%)으로 나타났다. *BRCA1*과 *BRCA2* 보인자 각각에서도 침윤성 관암종이 18명(72.0%), 21명(67.7%)으로 가장 높게 나타났다.

에스트로겐 수용체(estrogen receptor) 양성군이 22예(38.6%), 음성군이 25예(44.6%)였고, 프로게스테론 수용체(progesterone receptor) 양성군이 19예(33.3%), 음성군이 28예(50.0%), 호르몬 수용체 여부를 알 수 없는 경우가 9예(15.8%)였다. *BRCA* 돌연변이의 종류에 따라 분석해 보면, *BRCA1*에서는 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 양성군이 모두 3예(12.0%)였고, *BRCA2*에서는 에스트로겐 수용체 양성군이 19예(61.3%), 프로게스테론 수용체 양성군이 16예(51.6%)였다.

HER2 발현은 면역형광염색법을 이용했을 때 3+가 3예(5.3%), 0–2+가 36예(64.3%), 알 수 없는 경우가 17예(29.8%)였고, 3+ 3예 중 1예는 *BRCA1*, 2예는 *BRCA2*에서 발현되었다. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH)를 이용한 경우 HER2 양성인 1예(1.8%), 음성군이 32예(56.1%), 알 수 없는 경우가 23예(41.1%)였고 *BRCA1*에서만 HER2 양성인 1예로 나타났다.

유방암 발현 *BRCA* 돌연변이 보인자의 반대편 유방암 감시 및 예방적 중재

전체 50명의 질환 발현 보인자 중 난소암이 병발한 3예를 제외

Table 2. Types and rates of breast cancer surveillance and prophylactic interventions in 47 breast cancer patients excluding 3 cases of concurrent breast/ovarian cancers from 50 affected carriers

Usage patterns	No. (%) (n=47)
Surveillance only	42/47 (89.4)
Chemoprevention	2/47 (4.3)
Risk-reducing surgery	3/47 (6.4)
Methods	No. (%)
Surveillance (n=44)*	
Mammography	39/44 (88.6)
MRI	38/44 (86.4)
Sonography	38/44 (86.4)
Chemoprevention (n=22)	
Tamoxifen for ER-/PR- patients	2/22 (9.1)
Risk-reducing surgery (n=40) [†]	
CRRM	3/40 (7.5)

MRI=magnetic resonance imaging; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; CRRM=contralateral risk-reducing mastectomy.

*Excluding 3 cases of bilateral mastectomy; [†]Excluding 7 cases of bilateral breast cancer diagnosed before counseling.

한 47명의 유방암 환자에서 반대편 유방암에 대한 감시 및 예방적 중재방법 및 빈도를 Table 2에 요약하였다. 유방암에 대한 적극적 감시만을 시행한 군이 47명 중 42명(89.4%)으로 가장 많았으며, 호르몬 수용체 음성임에도 타목시펜을 이용한 화학적 예방을 하고 있는 환자가 47명 중 2명(4.3%), 위험감소 반대편 유방 절제술을 받은 환자가 47명 중 3명(6.4%)이었다(Figure 1). 양측성 유방절제술을 시행 받은 3명을 제외한 44명의 환자에서 반대편 유방암의 감시방법을 보면, 임상상에 의한 유방검진을 3-6개월 간격으로 시행하고, 유방촬영(39명, 88.6%)과 MRI (38명, 86.4%) 또는 초음파(38명, 86.4%)를 1-2년 간격으로 시행하고 있었다. 에스트로겐/프로게스테론 수용체가 모두 음성인 환자 22명 중 타목시펜을 이용한 화학적 예방이 2명(9.1%)에서 시행되었고, 위험감소 수술로서 유방암이 발병하지 않은 반대쪽 유방의 예방적 절제가 7명의 양측성 유방암 환자를 제외한 40명의 편측성 유방암 환자 중 3명(7.5%)에서 시행되었다. *BRCA* 돌연변이 확인 후 예방적 수술까지의 중앙 추적 관찰 기간은 6개월이었다.

유방암 발현 *BRCA* 돌연변이 보인자의 난소암 감시 및 예방적 중재

유방암 발현 *BRCA* 돌연변이 보인자 50명 중 난관-난소절제술의 과거력이 있는 5명을 제외한 45명에서 난소암에 대한 감시 및 예방적 중재 현황을 살펴보면, 난소암에 대하여 적극적 감시만을 시행 받은 군이 30명(66.7%)으로 가장 많았고, 난소-난관 절제술을 이용한 위험감소 수술을 받은 군이 11명(24.4%), 아무것도 시행 받지 않은 군이 4명(8.9%)이었다. 난관 난소 절제술을 이용한 위험감소 수술을 받은 군 11명 중 3명은 예방적 편측 유방절제술을 동시에 시행 받았다. 난소-난관 절제술을 시행 받은 11명을 제외한 34명의 환자에서 경구피임제를 이용한 화학적 예방이 시행된 경우는 없었다. 난소암에 대한 적극적 감시를 시행 받은 30명의 환자 중에서 임상상에 의한 신체검진과 더불어 경질 초음파를

6개월 간격으로 시행한 예가 27명(90%)이었고 CA125 측정은 30명 전원에서 이루어졌다. *BRCA* 돌연변이 확인 후 난소-난관 절제술 시행까지의 중앙 추적 관찰 기간은 4개월로 조사되었다.

무병 보인자의 유방/난소암 발생 감시 및 예방적 중재

17명의 무병 보인자에서 유방암 또는 난소암에 대한 감시 및 예방적 중재 현황을 살펴보면, 유방암 또는 난소암에 대한 화학적 예방이나 위험감소 수술(유방절제술, 난관-난소절제술)이 시행된 예는 없었다(Table 3). 유방진찰 및 유방촬영만으로 유방암에 대한 적극적 감시를 받고 있는 경우가 4명(23.5%)이었고, 자기공명영상과 초음파로 유방암 발생을 감시하는 경우는 3명(17.6%)이었다. 난소암에 대한 적극적 감시방법으로 골반진찰과 경질초음파

Table 3. Surveillance and prophylactic interventions of breast and ovarian cancers in unaffected *BRCA* mutation carriers

Usage patterns	No. (%) (n=17)
Breast cancer	
No surveillance	13 (76.5)
Surveillance only	4 (23.5)
Clinical examination & mammography	4 (23.5)
MRI & breast sonography	3 (17.6)
Chemoprevention: tamoxifen	0 (0)
Risk-reducing surgery: BRRM	0 (0)
Ovarian cancer	
No surveillance	13 (76.5)
Surveillance only	4 (23.5)
Pelvic examination & TVS	4 (23.5)
CA125	2 (11.8)
Chemoprevention: oral contraceptive	0 (0)
Risk-reducing surgery: RRSO	0 (0)

MRI=magnetic resonance imaging; BRRM=bilateral risk-reducing mastectomy; TVS=transvaginal sonography; RRSO=risk-reducing salpingo-oophorectomy.

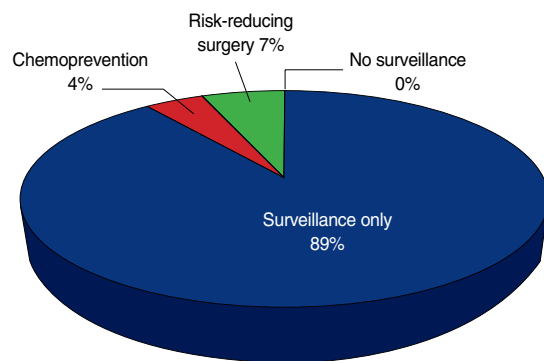


Figure 1. Diagram for usage pattern of breast cancer surveillance and prophylactic interventions from 47 affected carriers.

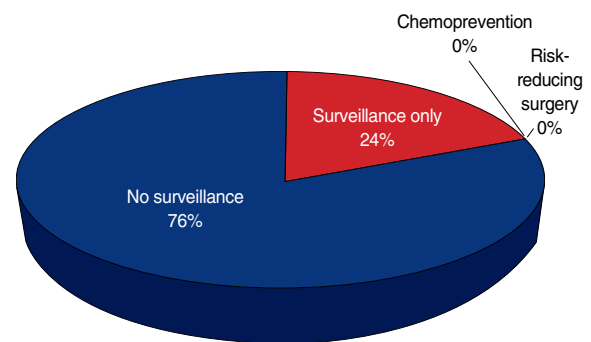


Figure 2. Diagram for usage pattern of breast/ovarian cancer surveillance and prophylactic interventions from 17 unaffected *BRCA* mutation carriers.

Table 4. Analysis of related factors between Follow-up and No follow-up group

	Follow-up No. (%) (n=54)	No follow-up No. (%) (n=13)	Univariate		Multivariate	
			OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age (yr)*	45.9 ± 13.0	54.5 ± 14.8	1.047 (1.001-1.096)	0.046	1.026 (0.896-1.175)	0.709
Affected carrier			0.000	0.997	0.000	0.993
Yes	50 (92.6)	0 (0)				
No	4 (7.4)	13 (100)				
<i>BRCA1</i> or 2 [†]			0.537 (0.147-1.963)	0.347	0.421 (0.012-9.753)	0.603
<i>BRCA1</i>	24 (45.3)	4 (30.8)				
<i>BRCA2</i>	29 (54.7)	9 (69.2)				
Breast cancer family history			4.145 (1.126-15.262)	0.033	0.000	0.994
Yes	35 (64.8)	4 (30.8)				
No	19 (35.2)	9 (69.2)				
No. of breast cancer			0.989 (0.488-2.001)	0.974	0.000	0.994
0	22 (40.7)	9 (69.2)				
1	23 (42.6)	0 (0)				
2	8 (14.8)	2 (15.4)				
3	1 (1.9)	2 (15.4)				

OR=odds ratio; CI=confidence interval.

*Values represent mean ± SD; [†]Excluding 1 case of *BRCA1/2* carrier.

는 4예(23.5%), CA125 검사는 2예(11.8%)에서 이루어졌다. 17명의 무병 보인자 중 13명은 의료기관을 방문하지 않고 있었으며 따라서 유방암 또는 난소암에 대한 감시가 이루어지지 않고 있었다 (Figure 2).

의료기관을 방문하지 않고 있는 13명의 환자, 즉 적극적 감시, 화학적 예방 또는 위험감소 수술의 관리법 중 어느 것도 시행하지 않은 군(No follow-up group)과 이 중 적어도 하나 이상의 방법을 시행 받고 있는 군(Follow-up group)으로 나누어 관련인자를 분석하였다(Table 4). 두 그룹 간에 영향을 줄 수 있는 인자 중에서 나이($p=0.046$)와 유방암의 가족력 유무($p=0.033$)가 단변량 분석에서 유의한 차이를 보였으나 다변량 분석에서는 유의한 차이를 보이는 변수가 없었다.

고 찰

한국에는 매년 15,000명 정도의 유방암 환자가 발생하고 있으며 그 빈도는 계속 증가하고 있다. 따라서 전체 유방암의 5~10%를 차지하는 유전성 유방암의 빈도 또한 증가하고 있다. (1) 이러한 유전성 유방암 관련 유전자로 대표적인 것이 *BRCA1/2* 돌연변이로, 유전성 유방암 증후군의 절반 이상이 이 유전자와 연관되어 있는 것으로 알려져 있다. *BRCA* 돌연변이의 빈도는 가족성 유방암(30~70%), 젊은 연령의 유방암(10~18%) 혹은 산발성 유방암 환자(3%) 등의 특정 인구집단을 대상으로 연구되어 왔는데, (1) 이는 한국인의 *BRCA* 유전자 빈도를 조사한 연구결과와 큰 차이가 없음을 알 수 있었다. (15~20)

BRCA 돌연변이 보인자는 질환발현 보인자와 무병 보인자로 나눌 수 있고 두 군 각각에 대하여 1) 암 발생의 적극적 감시, 2) 화학적 예방, 3) 위험감소 예방적 수술의 3가지 관리법을 적용할 수 있다. 수술적 방법을 적용할수록 공격적이나 보다 궁극적인 예방이라고 할 수 있는데, 예방적 유방절제술은 유방암을 90% 정도 예방하며 예방적 난소절제술은 난소암의 위험을 95% 이상, 유방암의 위험도 또한 50% 정도 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다. (11, 21, 22) 본 연구에서 질환발현 보인자의 관리현황을 살펴보면, 유방암 조기진단을 위해서 적극적 감시만을 받는 군이 89.4%로 대부분이었으며, 화학적 예방을 받은 군과 예방적 수술을 받은 군은 9.1%와 7.5%로 나타났다. 이는 서양의 자료와 비교하였을 때, (11, 12) 예방적 중재술이 적극적으로 시행되고 있지 않음을 반영한다. 이는 한국의 진료 현황에 대한 설문조사에서 전체 156명의 보인자 대상 중 불과 2예의 예방적 중재술이 보고된 점과 일맥 상통하는 것으로 아직까지 반대편 유방의 예방적 수술은 매우 드물게 시행되고 있음을 확인할 수 있었다. (14)

질환발현 보인자의 난소암 관리 현황을 보면 적극적 감시만을 받고 있는 군이 대부분(73.3%)이나 예방적 위험감소 수술을 받은 군이 24.4%로 유방암보다는 예방적 수술의 빈도가 높게 나타났다. 이러한 결과는 비록 절대적인 수치는 서양의 결과보다 낮으나 상대적으로 유방의 예방적 절제보다 예방적 난소 절제술의 비율이 높은 서양의 연구결과와도 부합하는 것으로, (23) 유방절제에 거부감을 가지는 한국의 문화적 특성과 난소 절제의 필요성과 효과에 있어 여성에게 보다 수용가능성이 높았던 것에 기인한 것으로 보인다.

무병 보인자의 유방암 및 난소암 관리현황을 보면 10~20%만이 의뢰기관에서 검진을 받고 있으며 유방 및 난소에 대해 예방적 수술이나 화학적 예방을 받은 사람은 없었다. *BRCA* 보인자의 암 발생의 위험과 치료적 중재의 이득에 관하여 검사 전후 유전상담이 이루어지고 있으나 아직 적극적인 중재가 이루어진 예가 없었던 것은 *BRCA* 돌연변이 여성에서 유방암 및 난소암의 효과적인 조기진단이 어렵다는 점을 감안하면 개선이 필요한 부분이라 하겠다. 특히 전체 대상환자를 적어도 하나 이상의 방법으로 감시 혹은 예방적 중재를 시행한 군(Follow-up group)과 그렇지 못한 군(No follow-up group)으로 나누어 분석한 결과를 살펴보면 No follow-up group이 평균 나이가 더 많고 유방암 가족력이 없는 경우가 더 많은 것으로 나타났다. 비록 다변량 분석에서는 유의한 차이를 보여주지 못하였으나 상기 분석 결과를 고려할 때 고령 및 유방암 가족력이 없는 무병 보인자들의 경우 유전상담 및 추적관리에 있어 보다 적극적인 지침이 필요할 것으로 생각된다.

화학적 예방법의 효과를 살펴보면 타목시펜은 에스트로겐 수용체 음성이 다수인 *BRCA1* 관련 유방암의 예방에 대해서는 논란의 소지가 있지만 유방암의 고위험군에서 유방암의 위험을 약 50% 감소시키는 것으로 알려져 있고, (24,25) 피임약의 경우 난소암의 위험을 낮추는 것으로 알려져 있지만 *BRCA1* 연관 유방암의 위험도는 약간 올릴 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. (26) 본 연구에서는 질환발현 보인자와 무병 보인자를 포함하여 피임약을 처방한 예는 없었고, 호르몬 수용체가 음성인 질환발현 보인자군 중 2명이 타목시펜 처방을 받아서 9.1%를 기록하였다. 예방적 절제술 시행의 어려움과 환자들의 거부감 등을 고려하면 비록 효과에 대한 논란은 있으나 타목시펜을 통한 화학적 예방도 보다 적극적으로 시도해 볼만하다.

BRCA1/2 돌연변이 보인자에서 발생한 유방암은 서로 다른 병리조직학적 특징을 가지고 있으며, 특히 *BRCA1* 연관 유방암은 에스트로겐 수용체 음성이 75%이며 기저양(basal-like) 유방암종으로 분류되는데 이 종류는 소위 삼중음성(triple-negative) 유방암의 특징을 가지며 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. (27) 본 연구에서도 *BRCA1*군에서 에스트로겐, 프로게스테론이 모두 음성인 군이 72%로 나타나 유사한 결과를 보여주었다. 또한 *BRCA2*군에서는 에스트로겐 혹은 프로게스테론 양성군이 64.5% (20/31)로 *BRCA2* 관련 유방암의 특성을 보여주고 있다. 그러나 TNM 병기와 병리학적 분류에서 *BRCA1*군과 *BRCA2*군 사이 통계학적 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 다만 평균 나이에서 *BRCA1*군이 *BRCA2*군보다 약 10년 정도 이른 양상을 보여주었다($p=0.009$).

결론적으로, 저자들은 본 연구를 통하여 한국인에서 발생한 *BRCA* 관련 유방암은 현재까지 발표된 서양의 결과와 유사한 특

징을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 돌연변이 보인자의 예방적 중재술의 선택 빈도는 낮은 수준으로 조사되었으며, 특히 무병 *BRCA* 보인자의 암 발생의 감시 및 예방적 중재술의 빈도는 심각하게 낮은 수준이었다. 본 연구를 토대로 한국인 *BRCA* 돌연변이 보인자에 대한 국가적인 차원의 실태 조사가 요구되며, 무병 보인자, 특히 고령이거나 유방/난소암의 가족력이 없는 경우에 대한 보다 적극적인 관리를 통하여 조기에 암을 진단하고 예방할 수 있는 프로그램의 개발이 절실하다.

참고문헌

1. Robson ME, Boyd J, Borgen PI, Cody HS 3rd. Hereditary breast cancer. *Curr Probl Surg* 2001;38:387-480.
2. Kim EK, Kim KS, Park SK, Ahn SH, Lee MH, Kim SW, et al. The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study: protocol review. *J Breast Cancer* 2007;10:241-7.
3. Oh JH, Noh DY, Choe KJ, Kang SB, Kim LS, Ro MS, et al. Germline mutation of *BRCA1* gene in Korean breast and ovarian cancer patients. *J Korean Cancer Assoc* 1995;27:1061-9.
4. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
5. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of *BRCA1* mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997;60:496-504.
6. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
7. Han SA, Park SK, Ahn SH, Son BH, Lee MH, Choi DH, et al. The breast and ovarian cancer risks in Korea due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: a preliminary report. *J Breast Cancer* 2009;12:92-9.
8. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:562-94.
9. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002;20:1260-8.

10. Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer* 2006;94:814-9.
11. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
12. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
13. Kim KS, Kim S, Han SA, Kang E, Jeon YT, Ha TH, et al. Contralateral prophylactic mastectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy in a *BRCA1*-positive breast cancer patient: a case report. *J Breast Cancer* 2008;11:218-22.
14. Kim KS, Kim SW, Lee MH, Ahn SH, Park SK; Korean Breast Cancer Society. Practice patterns of surgeons for the management of hereditary breast cancer in Korea. *J Breast Cancer* 2008;11:95-101.
15. Choi DH, Lee MH, Bale AE, Carter D, Haffty BG. Incidence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in young Korean breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;22:1638-45.
16. Kang HC, Kim IJ, Park JH, Kwon HJ, Won YJ, Heo SC, et al. Germline mutations of *BRCA1* and *BRCA2* in Korean breast and/or ovarian cancer families. *Hum Mutat* 2002;20:235.
17. Seo JH, Cho DY, Ahn SH, Yoon KS, Kang CS, Cho HM, et al. *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in Korean patients with sporadic breast cancer. *Hum Mutat* 2004;24:350.
18. Ahn SH, Hwang UK, Kwak BS, Yoon HS, Ku BK, Kang HJ, et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Korean breast cancer patients. *J Korean Med Sci* 2004;19:269-74.
19. Ahn SH, Son BH, Yoon KS, Noh DY, Han W, Kim SW, et al. *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in Korean breast cancer patients at high risk of carrying mutations. *Cancer Lett* 2007;245:90-5.
20. Han SH, Lee KR, Lee DG, Kim BY, Lee KE, Chung WS. Mutation analysis of *BRCA1* and *BRCA2* from 793 Korean patients with sporadic breast cancer. *Clin Genet* 2006;70:496-501.
21. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-9.
22. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
23. Wainberg S, Husted J. Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of a *BRCA1* or *BRCA2* gene mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1989-95.
24. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-6.
25. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000;356:1876-81.
26. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:424-8.
27. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with *BRCA*-positive and *BRCA*-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4282-8.