

ORIGINAL ARTICLE

한국인 유전성 유방/난소암 고위험군에서 난소암의
유병률이지현 · 강은영¹ · 김성원¹ · 박보영² · 박수경³ · 안세현⁴ · 이희대⁵ · 정 준⁵ · 정성후⁶ · 이병길⁶ · 장명철⁷ · 배영태⁸조영업⁹ · 황기태¹⁰ · 김현아¹¹ · 김은규¹¹ · 백남선¹² · 한세환¹³ · 윤찬석¹⁴ · 이민혁 · 한국유방암학회¹⁵

순천향대학교 서울병원 외과, ¹분당서울대학교병원 외과, ²서울대학교 의과대학 예방의학교실 · 서울대학교 암연구소, ³서울대학교 의과대학 예방의학교실 · 서울대학교 암연구소 · 서울대학교 의과대학 외과학과, ⁴울산대학교 의과대학 외과학교실, ⁵연세대학교 의과대학 외과학교실, ⁶전북대학교 의과대학 외과학교실, ⁷단국대학교 의과대학 외과학교실, ⁸부산대학교 의과대학 외과학교실, ⁹인하대학교 의과대학 외과학교실, ¹⁰서울대학교보라매병원 외과, ¹¹한국원자력의학원 원자력병원 외과, ¹²건국대학교 의과대학 외과학교실, ¹³인제대학교 상계백병원 외과학교실, ¹⁴관동대학교 의과대학 제일병원 외과, ¹⁵한국유방암학회

The Prevalence of Ovarian Cancer in Korean Women at High-Risk for Hereditary Breast-Ovarian Cancer

Jihyoun Lee, Eunyoung Kang¹, Sung-Won Kim¹, Boyoung Park², Sue K. Park³, Sei-Hyun Ahn⁴, Hy-De Lee⁵, Joon Jeong⁵, Sung Hoo Jung⁶, Byoung Kil Lee⁶, Myung Chul Chang⁷, Young Tae Bae⁸, Young Up Cho⁹, Ki-Tae Hwang¹⁰, Hyun-Ah Kim¹¹, Eun-Kyu Kim¹¹, Nam Sun Paik¹², Sehwan Han¹³, Chan Seok Yoon¹⁴, Min Hyuk Lee, Korean Breast Cancer Society¹⁵

Department of Surgery, Soonchunhyang University Hospital, Seoul; ¹Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul; ²Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Cancer Research Institute, Seoul National University, Seoul; ³Department of Biomedical Science, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ⁵Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Surgery, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju; ⁷Department of Surgery, Dankook University Hospital, Cheonan; ⁸Department of Surgery, Pusan National University School of Medicine, Busan; ⁹Department of Surgery, Inha University College of Medicine, Incheon; ¹⁰Department of Surgery, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul; ¹¹Department of Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul; ¹²Department of Surgery, Konkuk University Hospital, Seoul; ¹³Department of Surgery, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul; ¹⁴Department of Surgery, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul; ¹⁵Korean Breast Cancer Society, Seoul, Korea

Purpose: Few studies have reported ovarian cancer risks in Korean patients with the *BRCA1/2* mutation. We investigated the prevalence of ovarian cancer in Korean women at high risk for hereditary breast-ovarian cancer (HBOC) syndrome and reviewed the clinicopathological factors of ovarian cancer. **Methods:** Female subjects who were enrolled in the Korean Hereditary Breast Cancer study were included.

책임저자: 이민혁

140-743 서울시 용산구 대사관길 22, 순천향대학교 서울병원 외과
Tel: 02-709-9499, Fax: 02-795-1682

E-mail: min@sch.ac.kr

접수일: 2010년 12월 31일 게재승인일: 2011년 2월 10일

본 연구는 보건복지부 암정복연구비의 지원을 받아 시행되었음(과제번호 0720450).

The questionnaire included a personal and family history of cancer. The *BRCA1/2* mutation and CA-125 level were tested at the time of enrollment. A transvaginal ultrasonogram (TVUS) was recommended for subjects with an elevated CA-125 level. **Results:** A total of 1,689 patients were included. No ovarian cancer was newly diagnosed by CA-125 level or TVUS during the enrollment. The prevalence of ovarian cancer was 1.71% in *BRCA1/2* mutation carriers and 0.39% in non-carriers. Among 11 patients with ovarian cancer, five had the *BRCA1* mutation and one had the *BRCA2* mutation. The most common histopathological type was serous cystadenocarcinoma. No difference in clinicopathological findings between *BRCA1/2* mutation carriers and non-carriers was observed. **Conclusion:** The prevalence of ovarian can-

cer was 58-fold elevated in women at high-risk for HBOC syndrome and 146-fold elevated in the *BRCA1* subgroup, compared with the Korean general population. Further investigation with a long-term follow-up is required to evaluate

BRCA1/2 gene penetrance.

Key Words: *BRCA1/2* mutation, Ovarian neoplasms, Prevalence

중심단어: *BRCA1/2* 유전자 돌연변이, 난소암, 유병률

서 론

BRCA1/2 변이 보인자에서 70세까지의 난소암 누적위험도는 *BRCA1*에서 35-46%, *BRCA2*에서 13-23%로 알려져 있다.(1,2) *BRCA1/2* 변이가 있는 유방암 환자에서는 10년간 난소암이 새롭게 발생할 위험도는 *BRCA1*에서 12.7%, *BRCA2*에서 6.8%로 보고되었으며, 1기 유방암의 경우에서는 사망 원인의 25%가 난소암 발생에 기인한 것으로 보고되었다.(3)

난소암의 위험 인자는 이른 초경, 늦은 폐경, 호르몬 대체요법, 난소암의 가족력 등이 있다. 경구피임약이나 다산은 난소암의 위험을 감소시킨다. 몇몇 보고에 의하면 유방암의 과거력이나 유방암 또는 난소암의 가족력이 난소암의 위험 요인이 될 수 있다고 알려져 있다.(4-6) 암에 이환된 가족이 있는 경우 암의 위험도는 증가하며, 유방암 가계에서 유방암의 빈도가 높고, 난소암 가계에서 난소암의 빈도가 높게 보고된다. *BRCA1/2* 변이 가계에서는 난소암 가계에서 유방암 가계보다 난소암 발생률이 높았다.(7)

한국에서는 *BRCA1/2* 변이와 유방/난소암의 관계 연구가 수 차례 보고된 바 있으나 그 범위가 제한적이었다. 유전성 유방/난소암 21가계로부터 *BRCA1* 변이 5종류와 *BRCA2* 4종류가 발견되었으며,(8) 또 다른 연구에서는 유전성 유방/난소암 두 가계에서 3종류의 *BRCA1* 결손 변이가 발견되었다.(9) 가족력과 관계없이 선택된 산발성 37명의 난소암 환자에서 시행된 *BRCA* 검사상에서는 한 환자에서 *BRCA1* 변이가 발견되어 빈도는 2.7%로 보고되었고,(10) 이는 서양의 여러 보고들과 비슷한 빈도를 나타냈다.

본 연구에서는 한국인 유전성 유방암 연구(Korean Hereditary Breast Cancer Study, KOHBRA)를 통해 한국인 유전성 유방/난소암의 고위험 환자군에서 난소암의 유병률을 산출하고, *BRCA1/2* 변이와 연관된 난소암의 임상적 특성을 고찰하고자 한다. 또한 한국인 집단에서 난소암과 연관된 특정 *BRCA1/2* 변이를 찾아내고자 한다.

방 법

KOHBRA 연구는 한국인 유전성 유방암 고위험군에서 *BRCA1/2* 돌연변이의 유병률을 밝히고 유전성 유방암 고위험군 및 *BRCA1/2* 돌연변이 보인자 여성에서의 난소암 유병률을 밝히기 위해 시

행되었다.(11) KOHBRA 연구는 전국 다기관 공동 전향적 연구로 한국유방암학회 주관 하에 시행되었고, 연구에 참여하는 모든 기관의 각각의 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받은 후 대상자 모집을 시작하였다(대표기관: 분당서울대학교병원, B-0707-047-005). KOHBRA 연구의 대상자는 만 20세 이상 연구에 동의한 자로, 유방암 또는 난소암의 가족력이 있는 유방암 환자 및 비가족성 유방암 환자 중 40세 이전에 발병하였거나, 양측성 유방암인 경우, 남성 유방암, 난소암 또는 *BRCA1/2* 유전자 돌연변이 연관 암이 동시에 발병한 환자, *BRCA1/2* 돌연변이가 확인된 유방암 환자의 가족 구성원이 포함되었다. 대상자 등록을 위해 KOHBRA 연구간호사는 각 기관에 직접 방문하여 연구 대상자에게 연구에 대해 설명하고 동의서를 확보한 후 가계도를 작성하고 검사 전 유전상담을 실시하였다. 설문조사를 통하여 대상자의 기본정보, 암 가족력, 생활습관, 심리사회적 요인, 보완 요법의 현황뿐만 아니라 출산력, 초경 및 폐경시기, 피임 및 대한 정보를 수집하였다. 신체계측을 통해 체성분 분석을 실시하고, 혈액을 채취하여 *BRCA1/2* 유전자 검사를 시행하였다. 본 연구는 KOHBRA 연구의 세부 연구로 상기 대상자 중 여성 피험자만을 포함하며, *BRCA1/2* 유전자 검사와 함께 CA-125를 측정하였다. CA-125 측정은 분리된 혈장을 이용하여 ELISA 방법으로 측정하였으며, CA-125가 상승되어 있는 경우(>35.00 IU/mL) 산부인과 진찰과 경질초음파를 권유하였다.

본 연구는 2007년 5월 25일부터 2009년 12월 31일까지 등록된 총 1,789명의 대상자 중 남성 피험자 100명을 제외한 1,689명의 여성 피험자를 대상으로 하였다.

난소암 병력의 조사로 유전성 유방암 고위험 가계에서의 난소암의 유병률을 산출하였고, *BRCA1/2* 변이 유무에 따라 분류하였다. 한국인 난소암 유병률과 비교 분석하기 위하여 간접표준화법을 사용하였으며, 2007년 국가암등록사업 연례보고서(12)의 난소암 유병률을 참고하여 본 연구의 인구 구조에 따른 기대발생 수를 산출하여 다음과 같이 표준화 유병비(standardized prevalence ratio)를 산출하였다.

$$\text{표준화 유병비} = \frac{\text{집단 내 관찰 유병 수}}{\text{집단 내 기대 유병 수}} \times 100$$

CA-125를 측정한 경우 돌연변이 유무에 따른 상승 정도에 차이가 있는지 Fisher의 정확한 검정을 이용하여 조사하였다.

결 과

본 연구의 고위험 분류에 따른 대상자 특성 및 연령 분포는 Table 1과 같다. 전체 1,689명의 여성 중 양성 질환의 치료 목적 또는 이

Table 1. Characteristics and age distribution of the female KOHBRA subjects (n=1,689) enrolled from May 2007 to December 2010

	No. (%)
Early onset breast cancer	911 (53.9)
Bilateral breast cancer	198 (11.7)
Family history of breast cancer	720 (42.6)
Family history of ovarian cancer	85 (5.0)
Bilateral oophorectomy with benign disease	55 (3.3)
Risk reducing salphingo-oophorectomy	8 (0.5)
Non-carrier	1,339 (79.3)
<i>BRCA1/2</i> mutation carrier	350 (20.7)
<i>BRCA1</i>	135 (8.0)
<i>BRCA2</i>	218 (13.9)
<i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i>	3 (0.2)
Age (yr)	
20-29	74 (3.9)
30-39	553 (29.5)
40-49	578 (30.8)
50-59	328 (17.5)
60-69	122 (6.5)
70-79	30 (1.6)
≥ 80	4 (0.2)
Total	1,689 (100.0)

KOHBRA=Korean Hereditary Breast Cancer Study.

미 예방적 난소절제술을 받은 63명의 여성은 난소암 유병률 분석에서 제외하였다. 1,626명의 피험자 중 350명에서 *BRCA1/2* 유전자 돌연변이가 확인되었다. 난소암의 과거력은 11예에서 확인되었으며, 이 중 6명에서 유전자 돌연변이가 발견되었으며 5명은 *BRCA1*, 1명은 *BRCA2* 변이였다(Figure 1).

유전성 유방암 고위험군 여성 전체에서의 난소암 유병률은 0.68% (95% confidence interval [CI], 0.27–1.07)로 나타났다. *BRCA1/2* 변이 여부에 따른 난소암의 유병률을 보면, 보인자군은 1.71% (95% CI, 0.35–3.07), 비보인자군은 0.39% (95% CI, 0.05–0.74)로 보인자군에서 난소암 유병률이 높게 나타났다. 특히 보인자군에서 *BRCA1* 변이의 경우 3.70% (95% CI, 0.51–6.88), *BRCA2* 변이의 경우 0.45% (95% CI, 0.00–1.35)로 *BRCA1* 변이 보인자에서의 난소암 유병률이 가장 높게 관찰되었다. 간접 표준화법을 이용한 표준화 유병비를 구해 보면, 유전성 유방암 고위험군 가계에서의 난소암 유병비가 일반인에 비하여 21.9배 높았다. *BRCA1* 돌연변이가 있는 군은 일반인에 비해 146배로 난소암의 유병비가 높았으며, *BRCA* 돌연변이가 없는 비보인자의 경우에도 난소암의 유병비는 12.6배 높은 것으로 나타났다. *BRCA2* 군에의 표준화 유병비는 15.1배 높은 것으로 산출되었으나 최저 한계가 1 이하로 산출되었다(Table 2).

예방적 난소절제술, 양성 질환 혹은 난소암 등의 이유로 양측 난소절제술을 받은 환자를 제외하고 CA-125를 측정한 결과(n=1,615), 20명의 피험자에서 CA-125 상승이 관찰되었다. CA-125 상승은 *BRCA1/2* 돌연변이 여부와는 관계가 없었다($p=0.32$). CA-125가 상승된 모든 여성에게 산부인과적 진찰과 경질초음파

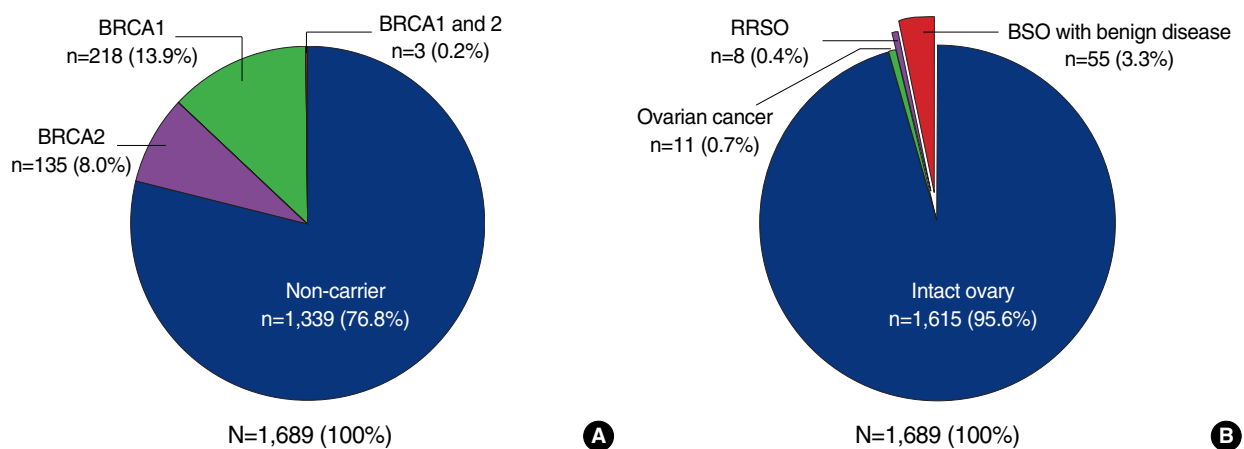


Figure 1. Description of the subjects. (A) *BRCA1/2* mutation of the female subjects. *BRCA1* mutation was found 13.9% of the subjects. *BRCA2* mutation was associated 8.0% of the subjects. Three subjects had both *BRCA1* and *BRCA2* mutation. *BRCA1*=*BRCA1* mutation; *BRCA2*=*BRCA2* mutation; *BRCA1* and 2=*BRCA1* and *BRCA2* mutation. (B) History of oophorectomy. Eleven subjects had a history of ovarian cancer. Subjects who underwent the risk reducing salphingoophorectomy (RRSO) was only 8. Subjects received bilateral salphingoophorectomy (BSO) with benign disease was 3.2%.

를 권유하였고, 그 중 15명의 피험자가 경질초음파를 시행하였다. 이상 소견을 보인 4예 중 2예는 난소 낭종, 1예는 자궁내막증, 1예는 크르켄버그 종양(Krukenbre tumor)이 의심되었다. CA-125 측정과 그에 따른 경질초음파에서 새롭게 난소암이 진단된 예는 없었다.

11예의 난소암 환자 중에서 *BRCA1/2* 보인자는 6예(*BRCA1* 5예, *BRCA2* 1예), 비보인자는 5예로, 장액성 난소암이 *BRCA1/2* 돌연변이 보인자군 중 4예에서 발견되었으며, 비보인자군에서는 발견되지 않았다. *BRCA1/2* 보인자군에서 6예 중 1예, 비보인자군에서 5예 중 1예를 제외하고 모두 유방암과 난소암에 동시 이환되었다. 난소암 환자 중 2예에서 *BRCA1* c.5470_5477delATTGGGCA 변이가 발견되었으며 2예 모두 유방암에 이환된 환자였다. *BRCA1/2* 보인자군에서 2명의 환자가 난소암 4기로 진단되었고, 비보인자 중 결과가 확인되지 않은 2명을 제외한 환자군에서 4기로 진단된 환자는 없었다. *BRCA1/2* 유전자 돌연변이 여부와 난소암의 임상병리학적 특징은 Table 3에 기술하였다.

난소암 환자의 생식력에 따른 위험인자 분석을 살펴보면, *BRCA1/2* 변이 여부에 따라 난소암 발생연령은 차이가 없었다. 경구피임약 복용이나 분만력, 모유수유, 초경/폐경 연령 등에도 큰 차이를 보이지 않았다(Table 4). 대부분의 *BRCA1/2* 보인자가 예방적 난소절제술보다는 지속적 추적관찰을 택했으며, 2.45%만이 예방적 난소절제술을 시행 받았다. 그 중 잠재암은 발견되지 않았다.

고 찰

난소암은 여성에서 발생하는 드문 종류의 암으로, 한국에서의 발생률은 증가하는 추세이다. 연령표준화에 따른 인구 10만 명당 난소암 연간 발생률은 2002년에는 4.8명이었고 2007년에는 6.2명으로 보고되었다.(13) 한국인 난소암 환자에서의 *BRCA1/2* 돌연변이에 관하여 보고는 많지 않으며, 저자들은 일반 집단에 비하여 유전성 유방암 고위험군 가계에서, 그 중 특히 *BRCA1* 돌연변

Table 2. Prevalence and standardized prevalence ratio (SPR) of ovarian cancer

	No. of subjects	Observed ovarian cancer prevalence (%)	No. of observed ovarian cancer	No. of expected ovarian cancer	SPR (Lower limit-Upper limit)
Total	1,689	0.68	11	0.50	21.90 (19.99-36.76)
<i>BRCA1/2</i> carriers	350	1.71	6	0.10	57.67 (48.44-113.05)
<i>BRCA 1</i>	135	3.70	5	0.03	146.00 (117.96-302.02)
<i>BRCA 2</i>	218	0.45	1	0.07	15.05 (0.60-59.01)
Non-carriers*	1,339	0.39	5	0.40	12.56 (10.14-25.97)

* Early onset breast cancer patients under 40 years, breast cancer patients with family history of breast cancer (1st and 2nd degrees of relatives) and other primary cancers.

Table 3. Clinicopathologic features of ovarian cancer in high-risk Korean hereditary breast cancer families with or without *BRCA1/2* mutation

Mutation Systemic nomenclature	Age at diagnosis of ovarian cancer	Family history of cancer	Personal history of cancer	Histological types	Stage*
<i>BRCA1</i>					
c.5470_5477delATTGGGCA	51	Breast, prostate, stomach	Breast and ovary	Serous cystadenocarcinoma	IIA
c.5470_5477delATTGGGCA	43	Breast	Breast and ovary	Serous cystadenocarcinoma	IV
c.1504_1508delTTAAA	60	Breast, ovary	Ovary only	Endometrioid carcinoma	IA
c.5445G>A	52	Breast	Breast and ovary	Transitional cell carcinoma	IV
c.1831delC	38	Bile duct, uterus	Breast and ovary	Serous cystadenocarcinoma	IC
<i>BRCA2</i>					
c.5576_5579delTTAA	62	None	Breast and ovary	Serous cystadenocarcinoma	IB
Non-carrier	42	Larynx, liver	Breast and ovary	Endometrioid adenocarcinoma	IIB
	58	Breast, ovary	Breast and ovary	Granulosa cell tumor	IC
	50	None	Breast and ovary	Unknown	Unknown
	47	Breast	Ovary only	Unknown	Unknown
	78	None	Breast and ovary	Endometrioid carcinoma	III

* Current International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia.

Table 4. Comparison of reproductive risk factors

	Total	<i>BRCA1/2</i> mutation	Non- carrier
No. of patients	11	6	5
Age at diagnosis of ovarian cancer (mean yr)		51.00	51.00
Age at menarche (mean yr)		15.4	15.4
Oral contraceptives			
Never	8	5	3
Ever	3	1	2
No. of birth			
0	1	1	0
1-2	5	4	1
≥3	5	1	4
Breastfeeding			
Never	0	0	0
Ever (mean mo)	11	6 (22.8)	5 (37.8)

이 군에서의 난소암의 위험도가 크게 증가함을 관찰하였다. 본 연구에서의 11명의 난소암 환자 중 9명에서 모두 유방암과 난소암에 이환된 환자였으며, 2명은 난소암에만 이환되었다. 그리고 그 중 한 예에서 난소암의 가족력이 있었다. 유전성 유방암 고위험군으로 구성된 본 연구에서 난소암의 가족력군이 적게 포함되어 있음에도 불구하고 일반 인구에 비해 난소암의 빈도가 높게 산출됨을 알 수 있었다. *BRCA2* 돌연변이군에서는 표준화 유병비가 15.1로 상승되었으나, 넓은 신뢰구간으로 인해 최저 한계가 1 이하로 산출되어 일반인의 난소암 발생보다 높다고 예측하기는 어렵다. 이는 *BRCA2* 돌연변이군에서의 낮은 침투율이 그 이유일 수도 있겠지만, 더 큰 이유는 본 연구에서의 난소암 유병 수가 적었기 때문에 기인한 것으로 생각된다. 따라서 좀 더 많은 연구 대상자를 포함하여 오랜 기간 동안의 관찰을 통해 결론을 내려야 할 것으로 생각된다.

난소암 환자 중 6예에서 *BRCA1/2* 돌연변이가 발견되었고, 그 중 5예는 *BRCA1*, 1예는 *BRCA2* 변이였다. *BRCA1* c.5470_5477delATTGGGCA 변이가 2예에서 발견되었고, 두 환자 모두 유방암, 난소암에 이환되었으며, 한국인에서의 유방/난소암 발생과 특이적인 관련성 여부는 더 많은 환자들의 연구를 통해서 확인되어야 할 것으로 여겨진다.

BRCA1 유전자에 위치한 돌연변이에 따라서 난소암의 위험에 차이가 있다는 보고가 있다. 과거 여러 보고에 의하면, 3' 종말 부위로 갈수록 난소암:유방암의 비가 감소하여 난소암의 위험이 감소함을 보고하였다. 하지만, Thompson 등(14)과 Gayther 등(15)은 *BRCA1* 유전자를 3부위로 나누어, 3'와 5' 종말부위에서는 유사한 빈도를 보이며 가운데 부분에 위치한 변이에서 난소암/유방암 비가 증가한다는 연구결과를 보고하였다. 본 연구에서 *BRCA1*

돌연변이 위치를 비교해 보면, *BRCA1* 유전자의 가운데 부위에서 발견된 돌연변이는 없었다. *BRCA2* 유전자에는 ovarian cancer cluster region (OCCR)이 있어 유전자의 가운데 부위에서 난소암의 위험도가 높다는 보고가 있다.(16) 본 연구에서는 1예의 *BRCA2* 돌연변이가 발견되었으나 이 돌연변이는 OCCR에 위치하지 않았다.

BRCA1/2 난소암과 산발성 난소암을 비교한 연구 결과를 보면, (17) 분화도, 병기, 조직학적 특성에는 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 *BRCA1/2* 난소암에서 저분화도를 보였다. 두 군 모두 장액성 난소암이 가장 흔한 병리소견이었고 *BRCA1/2* 난소암에서 산발성 난소암에 비해 병기가 진행된 경우에서도 더 좋은 예후를 보였다. 일본에서는 219명의 난소암 환자를 대상으로 가족력이 있는 경우와 없는 경우를 비교하였는데, 가족성 난소암의 경우 장액성 난소암이 더 많았으며, 병기가 더 진행된 경우가 많았으나, 진행된 병기에서의 생존율은 큰 차이를 보이지 않은 바 있다. (18) 본 연구에서는 *BRCA1/2* 변이 여부에 따른 난소암 발생 연령에는 차이를 보이지 않았으며, 장액성 난소암이 가장 많았다. *BRCA1/2* 난소암 또는 가족성 난소암 연구에서 예후에 관해서는 논란의 여지가 있으나, 대부분의 연구들이 좋은 예후를 보고하고 있다. 본 연구에서는 변이가 있는 6예 중에서(추적 관찰되지 않는 1예를 제외) 2예에서는 재발이 없었으며, 3예에서는 재발로 인하여 종괴감축술(cytoreductive surgery)을 시행 받았고 추적 관찰 중에 있으나 사망한 예는 없었다. 돌연변이가 없는 5예에서는 재발을 보이지 않았지만, 본 연구에 포함된 예가 적어서 추가적인 연구가 필요할 것이다.

출산 경험이 없거나 12세 이전에 초경을 시작한 경우, 폐경이 늦은 경우, 호르몬 대체요법을 시행한 경우에 난소암 위험도가 증가되며, 경구피임약 사용이나 모유수유를 한 경우 위험도가 감소하는 것으로 알려져 있다. (19,20) 출생연도, 거주지역, *BRCA1/2* 돌연변이 여부, 유방암 병력 등을 일치시킨 환자-대조군 연구에서 경구피임약 사용과 모유수유 여부가 난소암의 위험을 감소시켰다고 보고하였다. (21) 본 연구에서는 두 군 간에 임상적으로 큰 차이를 보이지 않았으나, 추후 코호트 연구가 진행된 이후에 충분한 임상 결과가 나올 것으로 기대된다.

난소암은 *BRCA1/2* 유방암 1기 환자에서 사망원인의 4분의 1을 차지한다. 경질초음파를 이용한 난소암의 선별검사(screening)는 폐경 전 여성에서는 한계점이 있으며, CA-125 또한 양성 질환에서 상승될 수 있다. 최근 여러 연구에서 *BRCA1/2* 변이 보인자에서 선별검사로만은 난소암을 예방할 수 없다고 주장하고 있다. (22-24) *BRCA1/2* 변이 보인자 여성을 대상으로 한 다기관, 전향적 연구에 따르면, 예방적 난소절제술은 *BRCA1* 변이 보인자에서 생식 기암(난소, 난관, 복강 내 암)의 위험을 85% 낮추었으며, *BRCA2*

변이 보인자에서의 유방암 위험을 72% 낮추었다고 보고하였다. *BRCA1* 변이 보인자에서의 유방암 발생과 *BRCA2* 변이 보인자에서의 생식기암 발생에서도 통계적 의의는 없었으나 감소하는 소견이 관찰되었다. (25) 예방적 난소절제술은 *BRCA1/2* 변이 보인자에서 난소암 발생 위험을 낮추는 가장 효과적인 방법일 것이다. 한국 의료진을 대상으로 한 설문 조사에 따르면, 50%의 의료진이 환자에게 예방적 난소절제술을 권유하고 있으며, 6.7%에서는 경구피임약을 권유하는 것으로 나타났다. (26) 본 연구에서는 예방적 난소절제술을 시행한 경우가 전체 돌연변이 피험자 가운데 2.2%에 불과하였다. 따라서 한국 *BRCA1/2* 변이 보인자 여성에서 가임기가 지나고 분만을 완료하였을 경우에 예방적 난소절제술의 선택 기회가 증가해야 할 것이다. 저자들은 한국인 유전성 유방암 연구를 통하여 *BRCA1/2* 돌연변이 보인자의 경우, 일반인에 비해서 난소암의 발생비가 58배 상승함을 확인할 수 있었으며, 특히 *BRCA1* 돌연변이 보인자의 경우 146배 상승하였다. *BRCA* 보인자를 대상으로 난소암의 위험에 대한 적절한 카운슬링이 필요하며, 난소암의 예방을 위해서 예방적 난소절제술 시행을 적극적으로 고려해야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부에서 후원하고 한국유방암학회가 주관하는 전국적 규모의 한국인 유전성 유방암 연구(KOHBRA Study)의 파생 연구 결과이며, 한국인 유전성 유방암 연구 대상자 모집에 참여해 주신 모든 분께 감사를 드립니다.

강성수(관동대제일병원), 고광필(가천의학전문대학원 예방의학과), 고승상(관동대제일병원), 곽금희(상계백병원), 김구상(아주대병원), 김성용(순천향대병원), 김성원(분당서울대병원), 김세중(인하대병원), 김은규(원자력병원), 김이수(한림대성심병원), 김제룡(충남대병원), 김현아(원자력병원), 남석진(삼성서울병원), 노동영(서울대병원), 노우철(원자력병원), 류진우(천안충무병원), 마승현(서울의대 예방의학교실), 문난모(원자력병원), 문병인(이대목동병원), 문형곤(서울대병원), 박수경(서울의대), 박병우(연세대세브란스병원), 박연희(삼성서울병원), 박용래(강북삼성병원), 박찬흔(한림대성심병원), 박해린(강남차병원), 배영태(부산대병원), 백남선(건국대병원), 서영진(가톨릭대성빈센트병원), 손병호(서울아산병원), 안세현(서울아산병원), 안진석(삼성서울병원), 양정현(삼성서울병원), 양재정(서울의대 예방의학교실), 양지현(서울의대 예방의학교실), 염차경(서울대병원), 우상욱(고대구로병원), 유근영(서울의대 예방의학교실), 유영범(건국대병원), 윤대성(건양대병원), 윤세옥(관동대제일병원), 윤찬석(관동대제일병원), 윤현조(전북대병원), 이민혁(순천향대병원), 이병길(전

북대병원), 이일균(미즈메디병원), 이정연(삼성서울병원), 이종원(서울아산병원), 이종인(원자력병원), 이창현(제주대병원), 이해경(관동대제일병원), 이희대(연세대세브란스병원), 임우성(이대목동병원), 임철완(순천향대병원), 장명철(단국대병원), 장은덕(의정부성모병원), 정상철(강남성모병원), 정성후(전북대병원), 정용식(아주대병원), 정준(연세대세브란스병원), 정정필(세브란스유바외과), 조대연(랩지노믹스), 조영업(인하대병원), 최국진(한국유방암학회), 최두호(삼성서울병원), 한세환(상계백병원), 한송이(UB여성의원), 한원식(서울대병원), 황기태(서울대보라매병원) (이상 가나다순).

참고문헌

1. 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.
2. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-33.
3. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Gynecol Oncol* 2005;96:222-6.
4. Kazerouni N, Greene MH, Lacey JV Jr, Mink PJ, Schairer C. Family history of breast cancer as a risk factor for ovarian cancer in a prospective study. *Cancer* 2006;107:1075-83.
5. Narod SA, Olsson H. Risk of ovarian cancer in breast-cancer patients with a family history of either. *Lancet* 2003;361:179.
6. Lee JS, John EM, McGuire V, Felberg A, Ostrow KL, DiCioccio RA, et al. Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with and without *BRCA* mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:359-63.
7. Bergfeldt K, Rydh B, Granath F, Grönberg H, Thalib L, Adami HO, et al. Risk of ovarian cancer in breast-cancer patients with a family history of breast or ovarian cancer: a population-based cohort study. *Lancet* 2002;360:891-4.
8. 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.
9. Kim TJ, Lee KM, Choi CH, Lee JW, Lee JH, Bae DS, et al. Germline mutations of *BRCA1* in two Korean hereditary breast/ovarian cancer families. *Oncol Rep* 2006;15:565-9.

10. Kim YT, Nam EJ, Yoon BS, Kim SW, Kim SH, Kim JH, et al. Germline mutations of BRCA1 and BRCA2 in Korean sporadic ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;99:585-90.
11. 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.
12. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs. Annual report of cancer incidence (2007), cancer prevalence (2007), and survival (1993-2007) in Korea. Seoul: Ministry for Health, Welfare and Family Affairs; 2009.
13. Chung HH, Hwang SY, Jung KW, Won YJ, Shin HR, Kim JW, et al. Ovarian cancer incidence and survival in Korea: 1993-2002. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:595-600.
14. Thompson D, Easton D; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:329-36.
15. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, Russell PA, Harrington PA, Chiano M, et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 1995;11:428-33.
16. Thompson D, Easton D; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001;68:410-9.
17. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283:2260-5.
18. Sagawa T, Yamashita Y, Fujimoto T, Yamada H, Hoshi N, Sakuragi N, et al. Clinicopathological comparisons of familial and sporadic cases in 219 consecutive Japanese epithelial ovarian cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:556-61.
19. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:67-81.
20. Rieck G, Fiander A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:227-51.
21. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26-34.
22. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:20-6.
23. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer* 2009;124:919-23.
24. Hermesen BB, Olivier RI, Verheijen RH, van Beurden M, de Hullu JA, Massuger LF, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers: an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335-42.
25. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-7.
26. 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.