

난소암 유전자 검사에 대한 대한부인종양학회 입장- Draft_v1.8

Position statements on genetic test for ovarian cancer: Korean Society of Gynecologic Oncology (KSGO)

본 대한부인종양학회 입장 표명은 난소암, 난관암, 복막암 (이하 난소-난관-복막암) 환자와 그 가족을 대상으로 한 유전자 검사에 대한 내용을 포함하고 있다.

*BRCA1*과 *BRCA2* 유전자는 정상적으로 암을 억제하는 기능을 하지만 이 유전자에 변이가 발생한 경우에는 난소-난관-복막암과 유방암이 발병할 가능성이 일반인에 비해 높아진다. 한국인 난소-난관-복막암환자의 경우, 가족력의 유무와 관계없이 *BRCA 1/2* 유전자 변이를 가지고 있을 확률이 23.8 ~ 25.7%에 달하는 것으로 보고되고 있다 [1, 2]. 우리나라에서는 가족력 확인에 제한이 있기 때문에 가족력을 기반으로 할 경우 앞의 연구들보다 *BRCA 1/2* 유전자 변이 빈도는 더 높을 것으로 예상된다 [3]. 인종과 국가간의 차이는 있으나 북미나 서구의 경우 *BRCA* 유전자 변이를 보유한 경우 70세까지 유방암에 걸릴 확률은 최대 80% (일반인 12%), 난소암에 걸릴 확률은 *BRCA1*의 경우 39%, *BRCA2*의 경우 11% (일반인 1.3%)로 높아진다 [4]. 실제로 난소암 환자의 약 15%는 *BRCA1/2* 유전자 변이에 의해서 발생하며, 난관암과 복막암은 이보다 더 높은 발생률을 보인다 [5, 6, 7]. 유전성 난소-난관-복막암을 유발하는 다른 유전자들에 대한 연구도 진행되고 있으나 아직 임상적용에는 어려움이 있다.

난소-난관-복막암환자에 대해 유전상담과 유전자 검사를 시행하여 *BRCA 1/2* 유전자 변이 유무를 확인하면, 환자뿐만 아니라 환자 가족의 난소-난관-복막암과 유방암발생 예방에 대한 전략을 세울 수 있다. 만약 부모 중 한 사람에게 *BRCA* 유전자 변이가 발견되었을 경우 자녀에게 유전자 변이가 유전될 확률은 각각 50% 이므로 *BRCA* 유전자 변이를 보유한 가족에 대한 유전자 검사 또한 반드시 필요하다. 보유자(proband)를 중심으로 유전자 검사를 시행해야 하는 대상은 환자와 혈연관계의 일차 가족(부모, 형제, 자매, 아들, 딸)이다.

이에 본 대한부인종양학회에서 권고하는 *BRCA 1/2* 유전자 검사의 일차적인 대상자는 다음과 같다.

- 난소-난관-복막암 혹은 유방암이 진단된 환자로 환자의 가족 및 친척(2촌 이내)에서 1명 이상 난소-난관-복막암 혹은 유방암이 있는 경우
- 상피성 난소암, 난관암, 복막암 환자
- 환자 본인에게 난소-난관-복막암과 유방암이 동시에 발병한 경우
- 40세 이전에 진단된 유방암 환자
- 양측성 유방암 환자
- 유방암을 포함한 다장기암 환자
- 남성 유방암 환자
- *BRCA 1/2* 유전자 변이가 확인된 가족 구성원

BRCA 유전자 변이를 보유한 난소-난관-복막암 환자의 경우, 변이를 보유하지 않

은 환자보다 비교적 좋은 예후를 보이며 [8], PARP 저해제(olaparib, rucaparib, veliparib등)를 적용할 수 있고 더 나은 치료 방향이 제시되고 있다 [9].

BRCA 1/2 유전자 변이가 확인된 가족 구성원 중 유전자 변이를 보유한 가족의 경우 (환자의 자녀나 환자의 여자 형제의 경우), 난소-난관-복막암을 예방하기 위한 노력으로 경구피임약 복용, 임신 및 모유 수유, 위험 감소 난소난관절제술 (risk-reducing salpingo-oophorectomy)이 포함 될 수 있으며, 조기진단 전략으로 질초음파, CA125 혈액검사를 시행할 수 있다.

국문검토 ; 김종섭 교수(경희대 국문과)

참고문헌

1. Lim MC, Kang S, Seo SS, Kong SY, Lee BY, Lee SK, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Korean ovarian cancer patients. *J Cancer Res Clin*. 2009;135:1593-9.
2. Choi MC, Heo JH, Jang JH, Jung SG, Park H, Joo WD, et al. Germline mutations of BRCA1 and RCA2 in Korean ovarian cancer patients: Finding founder mutations. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:1386-91.
3. Son Y, Lim MC, Seo SS, Kang S, Park SY. Completeness of pedigree and family cancer history for ovarian cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2014;25(4):342-8.
4. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA*. 2006;295:1379-88.
5. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104:2807-16.
6. Schrader KA, Hurlburt J, Kalloger WE, Hansford S, Young S, Huntsman DG, et al. Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer. *ObstetGynecol* 2012;120:235-40.
7. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:18032-7.
8. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307:382-90.
9. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.

<부록>

각 개인의 임상환경과 가족력을 고려한 BRCA 유전자 변이의 보유 확률을 계산하는 프로그램들이 있다

1) <http://www.myriadpro.com/brca-risk-calculator/calc.html>

2) <http://www.ibreast.kr/BRCA/BRCA.html> :한국형 모델

3) <http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene>

난소-난관-복막암 환자의 임상적 환경에 따라서 BRCA 유전변이가 나올 확률은 다음과 같다.

- ① 고등급의 장액성 상피성 난소암은 BRCA 유전변이가 발견될 확률이 약 23~40%이다 [1, 2].
- ② 한국인 난소-난관-복막암 환자의 가족(일차 가족) 내에 난소암 가족력이 있다면, 환자에게서 BRCA 유전변이가 발견될 확률은 약 63%이다 [3].
- ③ 한국인 난소-난관-복막암 환자의 가족(일차 가족) 내에 유방암 가족력이 있다면, 환자에게서 BRCA 유전변이가 발견될 확률은 약 21%이다 [3].
- ④ 한국인 난소-난관-복막암 환자의 가족(일차 가족) 내에 유방암이나 난소-난관-복막암 가족력이 있다면, 환자에게서 BRCA 유전변이가 발견될 확률은 약 33 ~ 61%이다 [2, 3].
- ⑤ 한국인 난소-난관-복막암 환자의 가족(일차 가족) 내에 유방암이나 난소-난관-복막암 가족력이 없다면, 환자에게서 BRCA 유전변이가 발견될 확률은 약 9 ~ 13%이다 [2, 3].

BRCA 유전자 변이를 보유한 경우, 난소-난관-복막암에 대한 질초음파 검사는 1년에 1회 검사하는 것보다는 3회 검사하는 것이 난소-난관-복막암 선별검사로 적합하며, 진단 후 종양감축술의 확률을 높일 수 있다 [4].

- 난소-난관-복막암 발병이 약 10% 이상 예측되는 아래의 경우, BRCA 유전자 변이 보유시 난소-난관-복막암에 대한 질초음파 검사와 CA125 검사를 시행할 수 있다 [4].

1. 난소-난관-복막암 발병과 관련된 돌연변이 보유자(*BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*)

2. 일차가족 내 난소-난관-복막암 환자 2명 이상
3. 일차가족 내 난소-난관-복막암 환자 1명 + 일차가족 내 50세 이하의 유방암 환자 1명
4. 일차가족 내 난소-난관-복막암 환자 1명 + 일차가족 내 60세 이하의 유방암 환자 2명
5. 가족 내 3명이 대장직장암에 발병한 경우
 - ① 이 중 한 명은 50세 이하
 - ② 이 중 한 명은 난소-난관-복막암 환자
 - ③ 세 명의 환자는 일차가족 내 관계

수술 전에 난소-난관-복막암이 임상적으로 의심되는 경우에 난소-난관-복막암 및 유방암에 대한 가족력을 확인하여야 한다. 그리고 유전상담과 유전자검사는 난소-난관-복막암이 병리적으로 확진된 이후에 시행한다.

BRCA 유전자 검사의 결과가 양성인 경우, 더 이상의 출산 계획이 없다면 위험감소 난소난관절제술(2012년 12월 1일부터 급여)을 고려하여야 한다. 이때 폐경기 증상, 가족의 난소-난관-복막암 발생 나이 등을 고려하여 그 시행시기를 결정한다.

참고문헌

1. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474:609-15.
2. Choi MC, Heo JH, Jang JH, Jung SG, Park H, Joo WD, et al. Germline mutations of BRCA1 and RCA2 in Korean ovarian cancer patients: Finding founder mutations. Int J Gynecol Cancer. 2015;25:1386-91.
3. Lim MC, Kang S, Seo SS, Kong SY, Lee BY, Lee SK, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Korean ovarian cancer patients. J Cancer Res Clin. 2009;135:1593-9.
4. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. J Clin Oncol. 2013;31:49-57.