

CASE REPORT

BRCA1 유전자 돌연변이가 있는 유방암 환자에서 시행한 예방적 반대편 유방절제술 및 난소절제술 1예

김구상 · 김새리 · 한상아¹ · 강은영¹ · 전용탁² · 하태현³ · 허찬영⁴ · 장미정⁵ · 김선미⁵ · 김지현⁶ · 이규언⁷ · 김성원^{1,7}아주대학교 의과대학 외과학교실, ¹분당서울대학교병원 외과 · ²산부인과 · ³신경정신과 · ⁴성형외과 · ⁵영상의학과 · ⁶내과, ⁷서울대학교 의과대학 외과학교실

Contralateral Prophylactic Mastectomy and Prophylactic Salphingo-Oophorectomy in a BRCA1-Positive Breast Cancer Patient: A Case Report

Ku Sang Kim, Sairhee Kim¹, Sang Ah Han¹, Eunyong Kang¹, Yong Tark Jeon², Tae-Hyeon Ha³, Chan-Yeong Heo⁴, Mijung Jang⁵, Sun Mi Kim⁵, Jee Hyun Kim⁶, Kyu Eun Lee⁷, Sung-Won Kim^{1,7}Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon; Departments of ¹Surgery, ²Gynecology, ³Psychiatry, ⁴Plastic Surgery, ⁵Radiology, and ⁶Internal Medicine, National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁷Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Risk-reducing surgery is known as the most powerful preventive strategy for BRCA mutation carriers. This current case report represents the first documentation of the contralateral prophylactic mastectomy (CPM) and bilateral salphingo-oophorectomy (BSO) in a carrier of BRCA mutation in Korea. The patient was a 39-year-old woman who was seen in at a genetic counseling clinic for discussing of risk-reducing strategies for the breast and ovarian cancer. She presented at the age of 38 year with a 1.5 cm sized, grade 3, and ER/PR/HER2 negative infiltrating ductal carcinoma of the right breast. She was treated with wide local excision of the right breast and sentinel lymph node biopsy of the axilla. She was then treated with CAF (Cyclophosphamide+Doxorubicin+5-Fluorouracil) chemotherapy and radiation therapy. She was initially counseled at the time of surgery due to the family history of her mother, who suffered with breast cancer at the age of 58. After the completion of chemotherapy, we received the genetic test results and it was positive for the BRCA1 mutation (3746_

3747insA). After a long discussion of cancer surveillance and risk-reducing options, she decided to undergo ipsilateral mastectomy and CPM and BSO. Before surgery, psychiatric consultation was done and questionnaires evaluating her depression, anxiety, body image, quality of life, and psychological distress were filled out. After discussion with the plastic surgeon, she decided to undergo delayed reconstruction of the breast. We performed endoscopic bilateral skin-sparing mastectomy and a laparoscopic bilateral salphingo-oophorectomy. There was no complication after surgery and the pathologic examination revealed no evidence of cancer in both breasts and ovaries. We think that CPM and BSO are feasible risk-reducing options for the breast cancer patients with the BRCA mutation in Korea.

Key Words : Prophylactic mastectomy, Prophylactic salphingo-oophorectomy, BRCA1 mutation

중심단어 : 예방적 유방절제술, 예방적 난소절제술, BRCA1 돌연변이

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 : 2008년 4월 28일 게재승인일 : 2008년 8월 6일

*본 논문은 2007 Global Breast Cancer Conference (GBC)에서 포스터 발표되었음.

서 론

BRCA1과 BRCA2 유전자의 돌연변이와 관련된 유전적 요인은 유방암의 가장 강력한 위험인자로 알려져 있다. 유전성 유방암은 전체 유방암의 5-10%를 차지하고 있으며, (1) BRCA1/2 유전자의 돌연변이는 전체 유전성 유방암의 원인 유전자 중 약 80%를

차지하고 있다. (2,3) 현재까지의 연구에서는 *BRCA1/2* 유전자 돌연변이가 있는 여성의 경우 일생동안 60-85%의 유방암 발생 위험이 있으며, 50%의 유방암 환자에서 반대편 유방암이 발생하는 것으로 알려져 있다. 또한, *BRCA1* 돌연변이 보인자의 경우 26-54%, *BRCA2*의 경우 10-23%의 난소암의 발생위험을 갖는 것으로 알려져 있다. (4)

*BRCA1*과 *BRCA2* 유전자의 돌연변이가 있는 경우, 현재까지 알려진 가장 강력한 예방법은 예방적 수술법으로 예방적 유방절제술을 시행한 경우 유방암의 위험을 90-100%까지 예방할 수 있다는 보고가 있고, (5) 예방적 난소절제술을 시행한 경우 난소암 예방률은 97-98%이며, 유방암의 발생률도 50% 낮추는 것으로 알려져 있다. 실제로 서양의 경우에는 수술을 권유받은 0-54%의 보인자가 예방적 유방절제술을 택하고 있으며, 약 50% 이상의 보인자가 예방적 난소절제술을 택하고 있다. (6, 7)

저자들은 *BRCA1* 유전자의 돌연변이가 발견된 유방암 환자에서 시행한 예방적 반대편 유방절제술과 난소절제술을 경험하고, 국내에서는 보고된 바가 없어 최초로 보고하는 바이다.

증 례

1. 1차 유전상담

환자는 39세의 대졸 학력의 주부로, 우측 유방의 종괴를 주소로

본원에 내원하여 시행한 중심침 생검에서 침습성 관암(infiltrating ductal carcinoma)으로 진단받고, 우측 유방 부분절제술 및 감시 림프절 생검술을 시행받았다. 병리학적 소견상 병기는 pT1cN0(i-)(sn)으로 1기였으며, 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR), *C-erbB2*가 모두 음성이었다. 가족력상 어머니가 58세에, 이모가 55세에 유방암을 진단받은 적이 있으며 기타 암의 병력으로는, 아버지가 50세에 췌장암을 진단받고 사망하였으며, 외할아버지가 75세에 전립선암을 진단받고 사망하였다. 환자의 가족력과 젊은 유방암 환자임을 고려하여 검사 전 유전상담(pre-test counseling)을 시행하게 되었으며 환자의 동의하에 *BRCA 1/2* 유전자 검사를 시행하게 되었다.

2. 2차 유전 상담

이후 보조항암화학요법으로 CAF 요법(cyclophosphamide 100 mg/m² 제1일-제14일+Doxorubicin 30 mg/m² 제1일, 제8일+5-Fluorouracil 500 mg/m² 제1일, 제8일)을 3주 간격으로 6회 시행하였으며, 치료가 종료된 직후 직접 염기서열분석(direct sequencing)을 통해 *BRCA1* 돌연변이(3746_3747insA)가 있음을 알게 되었다. 결과를 알고 난 후 시행한 2차 유전상담(post-test counseling)에서 *BRCA1* 유전자 돌연변이가 있을 경우 보존된 유방에서 국소 재발률이 약간 증가할 수 있으며, 반대측 유방암의 위험도와 난소암의 위험도가 높음을 설명하였다. (8)

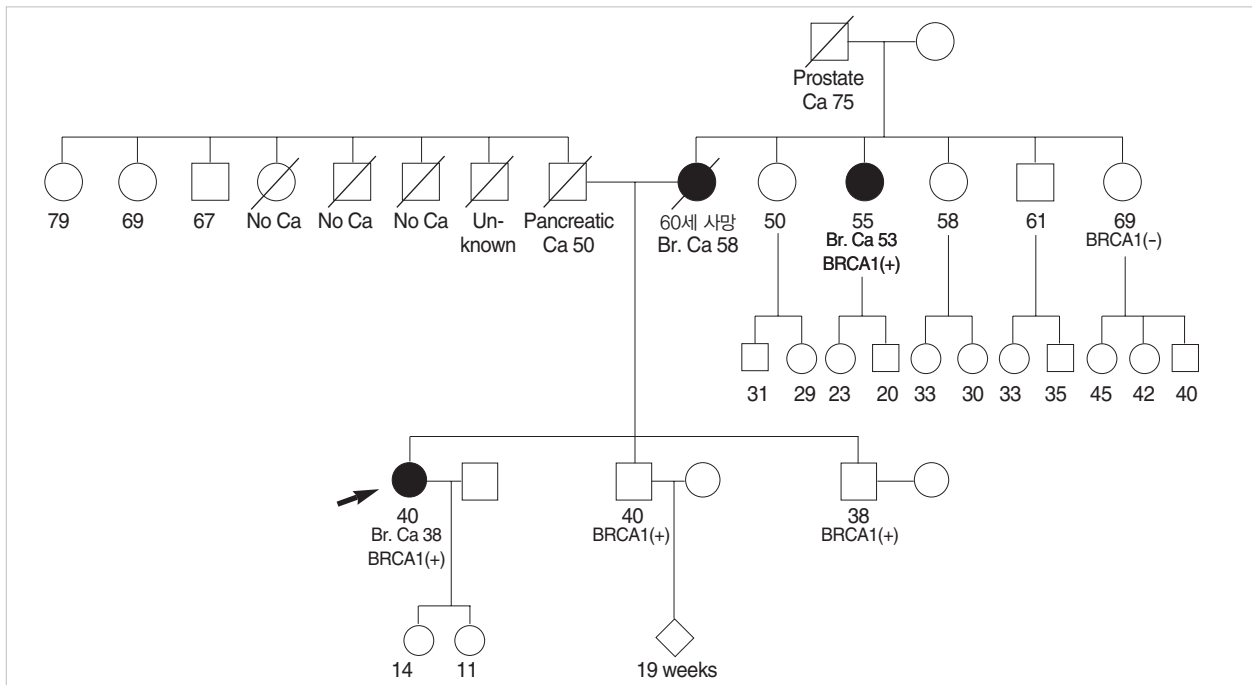


Fig 1. Pedigree. It shows a typical pattern of autosomal dominant inheritance. Patient's mother and maternal aunt had breast cancer. Patient's maternal aunt and two brothers have also *BRCA1* mutation. Arrow indicates proband.

또한 예방법으로는 항암화학예방법, 수술적 예방법과 암 발생을 감시하는 방법이 있음을 알려주며 스스로 결정할 수 있는 기회를 주었다. 2차 유전상담에서는 가족에 대한 상담도 병행하여 두 남동생과 유방암 환자인 이모가 유전자 검사를 받았으며, 검사결과 모두 *BRCA1* 유전자 돌연변이 양성으로 나타났다(Fig 1). 환자는 유방보존술을 시행한 우측 유방에 대한 방사선치료를 마친 후, 6개월 뒤 외래를 방문하여 양측 유방의 예방적 수술을 받기로 결정하였다.

3. 수술 전 평가

저자들은 신경정신과와 성형외과의 자문을 얻어 예방적 유방절제술을 시행하기 전에 정신심리학적 평가, 본인의 체형에 대한 인식과 유전성 유방암 관련 지식을 평가하기로 하였다. 정신심리학적 평가도구로는 우울척도(Beck depression inventory, Korean version), (9) 낙관척도(A Reevaluation Of Life Orientation Test, LOT-R), (10) 불안척도(Korean anxiety test index) (11)와 삶의 질 평가(SF-36v2 건강척도) (12)를 이용하였고, 본인의 체형에 대한 인식의 평가도구로는 수술 후의 변화와 만족도를 비교하는데 쓰이는 중요한 척도인, Sociocultural Attitudes Towards appearance Scale-3 (SATAQ-3) (13)와 Multidimensional Body-Self Relations Questionnaire (MBSRQ) (14)를 이용하였으며, 유전성 유방암 관련 지식을 묻는 평가에는 Green 등 (15)이 유전성 유방암 관련 교육이수 전후를 비교하여 교육의 효용성을 알고자 한 연구에서 사용되었던 평가문항을 준용하였다.

우울척도는 36점(63점 만점)으로 '심한 우울(severely depressed)' 상태이고, 낙관척도는 34점(만점 50점)으로 '보통 상태'로 측정되었으며, 불안척도는 특성불안이 56점(만점 80점)이고 상태불안이 60점(만점 80점)으로 불안한 정도는 아니거나, 약간 불안해하는 정도로 측정되었다. 삶의 질 평가에서는 육체적 점수(physical component score)가 45.1점(만점 100점)이고, 정신적 점수(mental component score)가 46점(만점 100점)으로 모두 제한 값(cutoff value: 50점) 이하로 측정되었다. SATAQ-3에서는 92점(만점 150점)으로 '본인의 마른 정도와 매력을 느끼는데 적절한 정도(tolerable to acceptance of thinness and attractiveness)'로 평가되었으며, MBSRQ에서는 176점(만점 300점)으로 '자신의 체형에 비교적 만족하는 정도(relatively satisfied with her physical appearance)'로 평가되었다. 유전 상담 후 시행한 유전성 유방암 관련 지식평가에서는 13.2점(만점 16점)으로 일반 유방암 환자 가족의 평균인 11.84점보다 높았다. (15)

4. 수술 계획 및 동의서 작성

환자가 보인 우울증은 수술을 앞둔 현재 상황에 대한 일시적인 현상일 가능성이 있어 신경정신과에서 심리적 지지요법을 병행하기로 한 후, 수술의 방법을 결정하기 위해 유방외과, 성형외과, 산부인과가 모여 토론하였으며, 유방외과에서 내시경 보조하 피부보존 양측 유방 전 절제술을 시행하고 산부인과에서 골반경 양측 난소절제술을 시행한 후 성형외과에서 복직근을 이용한 유방재건술을 하는 것으로 결론을 내렸다.

환자에게는 여러 차례 상담을 통하여 수술의 방법과 위험 및 이득에 대해서 충분히 설명한 후 집도의가 직접 동의서를 작성하였다. 수술 전날 성형외과 동의서 작성 중에 재건에 따른 합병증에 대한 두려움을 나타내었고, 동시 유방재건술(immediate reconstruction)보다는 지연 유방재건술(delayed reconstruction)을 받기로 결정하였다. 수술 전날 외과 1년차 전공의가 수술에 대한 기본적인 합병증을 설명하는 도중에 감시 림프절 생검을 해서 결과에 따라 액와부 림프절 절제술을 할 수도 있고, 방사선 치료를 할 수도 있다는 등의 잘못된 수술계획을 설명하면서 환자가 혼란스러운 상황에 처하며 불만을 나타내기도 하였다. 하지만, 집도의를 위시한 다른 의료진의 설명을 들은 후 환자는 수술을 결정하였다.

5. 수술 및 수술 후 경과

진신 마취하에 양측 유륜부를 원형으로 절개하고, 액와부에 또 다른 절개를 가하여 내시경 보조하 피부보존 양측 유방 전 절제술을 시행했으며, 이 후에 복강경 양측 나팔관, 난소절제술을 시행하였다. 수술과정에서는 특별한 어려움과 합병증은 없었다. 수술 후 1일째부터 식사를 시작하고 6일째 양측 유방에 삽입하였던 배액관을 제거하였으며, 특이한 합병증 없이 7일째 퇴원하였다.

고 찰

BRCA 돌연변이가 있는 보인자의 유방암 예방을 위한 방법으로는 1) 유방암 및 난소암 발생의 집중적인 선별검사, 2) 타목시펜 등을 이용한 화학예방법, 3) 예방적 유방, 난소절제술 등이 있다. 집중적인 선별검사로는 보통 18세부터 매달 유방자가검진, 25세부터 1년에 두 차례의 진찰, 유방촬영술, 유방초음파검사 및 자기공명영상검사(MRI)를 권유하고 있으나, 유방촬영술의 민감도가 일반 여성에 비해 떨어지고, 자기공명영상검사의 위양성률이 높은 점 등의 문제점이 있다. (16) 타목시펜 등을 이용한 화학예방요법은 NSABP P1의 결과를 보면 호르몬 수용체 음성률이 높은 *BRCA1*의 경우 예방효과가 없으며, *BRCA2*의 경우에 50% 정도의 위험률 감소를 보였다. (17) 그러나 타목시펜이 반대측 유

방암의 위험도(contralateral breast cancer risk)를 줄이는 면에서는 *BRCA1/2* 보인자 모두에서 효과가 있으며 *BRCA1*에서는 다른 기전이 있을 가능성이 있다는 보고도 있어 아직은 논란의 여지가 있다. (18)

예방적 유방절제술은 암이 없는 정상 유방을 절제하는 것으로, 90% 이상 암을 예방할 수 있으며 난소절제술과 병행할 경우 95% 이상 암을 예방할 수 있다. 미국 국립 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network)에서는 유전성 유방암과 난소암의 치료 지침(guideline)으로 40세 이하의 유방암환자, 50세 이하이면서 한 명 이상의 유방암 혹은 난소암의 가족력이 있는 유방암환자, 두 명 이상의 유방암 혹은 난소암의 가족력이 있는 모든 연령의 유방암환자, 남성 유방암환자의 가족력이 있는 유방암환자, 1명 이상의 유방암 혹은 난소암의 가족력이 있는 남성 유방암환자는 전문적 유전상담을 통하여 *BRCA1/2* 유전자 검사를 권유하고 있으며, *BRCA1/2* 돌연변이가 발견된 경우에는 선별검사와 화학예방요법 외에 충분한 유전상담을 통한 예방적 유방절제술과 가임기를 지난 여성에서의 예방적 난소절제술을 권유하고 있으며, (19) 미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology)에서도 *BRCA* 돌연변이가 있어 유방암의 가족력이 현저히 높은 경우에 예방적 유방절제술을 고려할 수 있다고 밝히고 있다. (20) 유전성 유방암 임상연구 모임(Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group)에서는 한쪽 유방암을 진단받고, *BRCA* 돌연변이가 보인자임이 확인된 8개국 43개 기관의 927명의 환자를 대상으로 반대편 예방적 유방절제술의 예측인자를 발표했는데, 국가에 따라 수술시행은 0% (0명/15명, 노르웨이)에서 49.3% (149명/302명, 미국)로 차이가 있지만, 평균 27.3% (253명/927명)였으며, 나이가 젊은 경우, 전에 유방 전절제술을 받은 경우 및 예방적 난소절제술을 시행받은 경우에 반대편 예방적 유방절제술을 더 선호하는 것으로 나타났다. (21)

예방적 유방절제술 시에 감시 림프절 생검의 효용성에 대한 연구에서는 실제로 잠재성 유방암이 발견될 확률은 1.8%에 불과하므로, 수술에 따른 합병증을 고려하면 감시 림프절 생검을 일반화하기는 어렵다고 보고 있다. (22) 최근에는 피부와 유두를 보존하며 유방복원을 같이 시행함으로써 미용적인 효과도 극대화하려는 추세이며, 예방적 난소절제술도 복강경을 이용하여 시술이 가능하여 50% 이상의 환자가 선택하고 있다. (5-7)

메이요 클리닉(Mayo clinic)에서는 1960년부터 1993년까지 예방적 반대편 유방절제술을 시행받은 583명의 환자를 대상으로 만족도를 평가하였는데, 83%가 만족하는데 반해 9%는 만족하지 못했다. 정신심리학적 및 사회적 분석에서는 많은 환자들이 부작용을 나타냈는데, 여성(sense of femininity)의 상실 (26%), 성관계(sexual relationship)의 문제점(23%), 일상의 스트레스(17%)

및 자신감(self-esteem)의 상실(17%) 등으로, 수술 전 상담 시 환자에게 충분히 언급하여 논의가 되어야 함은 물론, 수술을 전후하여 정신심리학적 평가와 정신적 지지가 필요하다고 할 수 있겠다. (23)

국내에는 유전성 유방암에 관한 소규모의 연구만이 있을 뿐, 유전상담이나 검사 및 치료에 대한 표준화된 지침이 없어 인종 간 다양성 및 차이점을 배제한 채, 외국의 지침을 그대로 적용하는 데는 어려움이 있다. Kim 등(24)이 한국유방암학회 회원을 대상으로 2007년 7월 시행한 “유전성 유방암의 진료현황에 대한 설문 조사결과”에 의하면 예방적 양측 유방절제술은 응답자의 26.7%가 권유하고 있으나 실제 수술건수는 없었으며, 예방적 반대측 유방절제술은 21.4%가 권유하고 있으며 실제로는 이번 증례를 포함하여 2건이 시행되었고, 예방적 난소절제술은 50%가 권유하며 실제로 8건이 시행되었다.

현재 진행되고 있는 한국인 유전성 유방암 연구(Korean Hereditary Breast Cancer Study, KOHBRA)는 유방암의 가족력이 있는 환자와 고위험군 유방암 환자에서의 *BRCA1/2* 유전자 돌연변이의 유병률과 침투율을 밝혀내어, 한국인에서의 *BRCA1/2* 유전자의 임상유전학적 특성을 밝힐 것으로 기대된다. (25) KOHBRA 연구의 결과를 통해서 한국인에 맞는 유전성 유방암의 치료 지침을 확립할 수 있을 것이며, 이를 통해서 적극적인 유전성 유방암의 예방법으로서 예방적 유방/난소절제술의 역할을 기대할 수 있을 것이다. 이번 증례는 *BRCA* 돌연변이가 확인된 한국인 환자에서 보고된 최초의 예방적 반대편 유방절제술 및 난소절제술로, 예방적 수술이 *BRCA* 돌연변이가 보인자의 예방법 중 하나로 국내에 자리매김할 수 있는 초석이 되기를 기대한다.

참고문헌

1. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996;77:2318-24.
2. Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI, Dowd P, Lynch ED, Rowell SE, et al. Confirmation of *BRCA1* by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat Genet* 1994; 8:399-404.
3. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995;378:789-92.
4. Son BH, Ahn SH, Lee MH, Park SK, Kim SW, Korean Breast Cancer Society. Hereditary breast cancer in Korea: a review of the literature. *J Breast Cancer* 2008;11:1-9.
5. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold

- PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
6. 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.
 7. Narod SA, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1656-63.
 8. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedmann E, Solin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2437-43.
 9. Hahn HM, Yeom TH, Shin YW, Kim KH, Youn DJ, Jung KJ. A standardization study of beck depression inventory in Korea. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1986;25:487-502.
 10. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a re-evaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol* 1994;67:1063-78.
 11. Han DW, Lee CH, Tark JK. Standardization of Spielberger's anxiety test. <http://www.koreanpsychology.or.kr>. accessed April 16, 2008.
 12. John EW. SF-36 Health Survey Update. <http://www.sf-36.org>. accessed April 16, 2008.
 13. Thompson JK, van den Berg P, Roehrig M, Guarda AS, Heinberg LJ. The sociocultural attitudes towards appearance scale-3 (SATAQ-3): development and validation. *Int J Eat Disord* 2004;35:293-304.
 14. Cash TF. The Multidimensional Body-Self Relations Questionnaire Users' Manual. <http://www.body-images.com>. accessed April 16, 2008.
 15. Green MJ, Biesecker BB, McInerney AM, Mauger D, Fost N. An interactive computer program can effectively educate patients about genetic testing for breast cancer susceptibility. *Am J Med Genet* 2001;103:16-23.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer: NCCN Practice Guidelines in Oncology - v.1.2008. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf. accessed June 5, 2008.
 20. Prevention of Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology. <http://www.cancer.net/Cancer/cancer.html>. accessed April 16, 2008.
 21. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch H, Kim-Sing C, Friedman E, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1093-7.
 22. Boughey JC, Cormier JN, Xing Y, Hunt KK, Meric-Bernstam F, Babiera GV, et al. Decision analysis to assess the efficacy of routine sentinel lymphadenectomy in patients undergoing prophylactic mastectomy. *Cancer* 2007;110:2542-50.
 23. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods J, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005;23:7849-56.
 24. 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.
 25. 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.