

한국인 유전성 유방암 가계에서 *BRCA1/2* 유전자 돌연변이 사실에 대한 가족과의 의사소통 실태

¹분당서울대학교병원 외과, ²서울대학교 의과대학 예방의학교실, ³서울대학교 대학원 의과학과, ⁴서울대학교 암연구소, ⁵아주대학교 의과대학 외과, ⁶성균관대학교 의과대학 방사선종양학과, ⁷성균관대학교 의과대학 외과, ⁸이화여자대학교 의과대학 외과, ⁹울산대학교 의과대학 외과, ¹⁰순천향대학교 의과대학 외과, ¹¹한국유방암학회

강은영¹ · 박수경^{2, 3, 4} · 김구상⁵ · 최두호⁶ · 남석진⁷ · 백남선⁸ · 이종원⁹ · 이민혁¹⁰ · 김성원¹ · 한국유방암학회¹¹

Communication with Family Members about Positive *BRCA1/2* Genetic Test Results in Korean Hereditary Breast Cancer Families

Eunyoung Kang¹, Sue K. Park^{2, 3, 4}, Ku Sang Kim⁵, Doo Ho Choi⁶, Seok-Jin Nam⁷, Nam Sun Paik⁸, Jong Won Lee⁹, Min Hyuk Lee¹⁰, Sung-Won Kim¹ and Korean Breast Cancer Society¹¹

¹Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ²Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine; ³Department of Biomedical Science, Seoul National University Graduate School, Seoul; ⁴Cancer Research Institute, Seoul National University, Seoul; ⁵Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon; ⁶Department of Radiation Oncology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ⁷Department of Surgery, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ⁸Department of Surgery, Ewha Womans' University Medical Center, Seoul; ⁹Department of Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul; ¹⁰Department of Surgery, Soonchunhyang University Hospital, Seoul; ¹¹Korean Breast Cancer Society

Purpose: Sharing genetic information with family members is important for cancer awareness and prevention. The purpose of this study is to examine disclosure patterns of positive *BRCA* genetic test results to patients' relatives.

Materials and Methods: A total of 106 probands who had positive *BRCA* genetic test results from the Korean Hereditary Breast Cancer Study participated in our study. Subjects were asked whether they had disclosed their genetic test results to first-, second-, and third-degree relatives. Univariate and multivariate analyses were used to identify factors associated with positive result sharing with close and distant relatives.

Results: In total, 99 respondents (93.4%) informed at least one at-risk relative of the test result, and they all reported that they had disclosed their genetic test result to a first-degree relative. Communication of test results to other relatives occurred significantly less often, with only 31 of 99 subjects (31.3%) sharing their results with second- or third-degree relatives. In the results of univariate analyses, disclosure of genetic test results to more distant relatives was associated with marital status and months since post-test counseling. The reasons for communication were to provide information about the *BRCA*-related cancer risk and to recommend the genetic test.

Conclusion: Most individuals with the *BRCA* mutation share their test results with first-degree family members; however, these results reach more distant relatives significantly less often. Therefore, it is necessary to encourage patients' communication with extended family members through systematic genetic counseling.

Key Words: *BRCA1/2* mutation, Communication, Genetic counseling

접 수: 2011년 10월 18일, 수정본접수: 2011년 12월 8일, 게재승인일: 2011년 12월 16일, 게재일: 2011년 12월 31일
 책임저자: 김성원
 463-802, 경기도 성남시 분당구 구미로 166 분당서울대학교병원 외과
 Tel: 031)787-7099, Fax: 031)787-4055, E-mail: brcakorea@gmail.com

서 론

BRCA 유전자 돌연변이는 유전성 유방암의 가장 중요한 원인으로¹⁾, *BRCA* 유전자 검사 결과는 개인의 의학적인 면뿐만 아니라 정신사회적 삶에도 다양한 영향을 미칠 수 있다. 돌연변이 양성 결과가 확인된 경우 집중적 암발생 감시뿐만 아니라 예방적 수술 또는 화학요법 등의 보다 적극적인 방법으로 암을 예방할 수 있는 기회를 제공받게 되며, 돌연변이 음성 결과가 확인된 경우 심리적으로 안도감을 느끼거나 불필요한 예방적 중재술을 피할 수 있게 된다. 반면, 돌연변이 양성 결과는 불안, 우울 등의 부정적 감정 반응을 야기시킬 수 있으며, 유전성 유방암 가계에서 음성 결과를 확인 받은 자는 죄책감을 경험할 수도 있다²⁾. 하지만, 장기 추적 관찰 결과 보인자와 비보인자 사이에 부정적 심리 상태는 유의한 차이를 보이지 않았다^{3,4)}. 이처럼 *BRCA* 돌연변이 검사 결과가 여러 부정적인 영향을 야기시킬 수 있음에도 불구하고, *BRCA1* 또는 *BRCA2* 유전자 돌연변이 보인자의 경우 평생 동안 유방암에 이환 될 확률은 평균 65%, 45%로 높은 침투율을 보이므로 유전성 유방암 고위험 대상에 대한 검사는 간과되어서는 안될 것이다⁵⁾. 또한 유전성 유방암 고위험군에 대한 *BRCA1/2* 유전자 검사는 보인자 관리뿐만 아니라 돌연변이가 발견된 환자의 가족검사를 통하여 질병에 이환 되지 않은 돌연변이 보인자를 색출함으로써, 적극적인 암 발생 감시와 예방적 치료를 제공한다는 데 중요한 의의가 있다⁶⁻⁸⁾.

국내의 경우, 한국인 유방암 환자를 대상으로 *BRCA1/2* 유전자 돌연변이 유병률을 밝히기 위해 대규모 전향적 공동 연구인 한국인 유전성 유방암 연구(Korean Hereditary Breast Cancer Study, KOHBAR Study)가 수행 되었으며⁹⁾, 본 연구를 통해 유전성 유방암 고위험군에 대한 *BRCA* 유전자 검사 시행률과 검사 전 체계적 유전상담을 받을 수 있는 기회가 확대되었다¹⁰⁾. Han 등이 2009년 4월까지 KOHBRA 연구를 통해 모집된 1,244명의 대상자에 대해 중간분석을 시행한 결과, 1,061명의 유전성 유방암 고위험군 유방암 환자 중 161명의 발단자에서 *BRCA* 유전자 돌연변이가 확인되었고, 이들 가계에서 가족 구성원이 유전자 검사를 시행 받은 경우는 1가계당 평균 1.2 ± 1.6 명에 불과하였다¹¹⁾. 이처럼 돌연변이 보인자 가계에서 가족 검사가 이루어 지지 않는 이유는 돌연변이 사실을 알리는데 있어 가족간의 의사소통에 어려움이 있거나, 결과를 알린 이후 가족들이 유전자 검사를 받는데 다양한 장애가 발생하기 때문이며¹²⁾, 서구의 연구결과 돌연변이 결과를 가족에게 알리는데 있어 가장 큰 장벽은 가족간의 낮은 유대관계로 나타났다¹³⁾. 따라서 국내 유전성 유방암 환자의 돌연변이 사실에 대한 가족간의 의

사소통 구조를 밝히는 것은 *BRCA* 유전자 검사 결과에 대한 가족간의 원활한 대화 전략을 수립하여 가족검사를 확대하는데 중요한 역할을 할 것이다.

본 연구는 유전성 유방암 환자가 그들의 돌연변이 사실을 가족과 어떻게 공유하며, 등친 별 의사소통 구조의 차이와 이에 영향을 미치는 요인을 확인하기 위해 시행되었다.

대상 및 방법

본 연구는 현황적 관찰 연구로 KOHBRA 연구에 기반하여 *BRCA* 유전자 돌연변이가 발견된 발단자를 대상으로 시행된 설문조사 연구이며, 분당서울대학교병원 기관 윤리 심의위원회의 심의를 통과하였다(IRB N B-0908/081-007). 설문조사 대상자는 2007년 5월부터 2009년 5월까지 KOHBRA 연구에 모집된 1,212명의 유전성 유방암 고위험 유방암 환자 중 유전자 검사 결과 *BRCA1* 또는 *BRCA2* 유전자 돌연변이가 확인된 180명의 발단자로 하였으며, 설문조사는 2009년 11월 11일부터 2010년 4월 21일까지 진행되었다. 이들 180명의 대상자 중 외래 방문 또는 전화로 접촉이 가능한 139명에게 본 연구의 목적과 내용에 대해 설명하였으며, 14명이 참여를 거절하여 125명에 대해 직접 또는 우편으로 서면 동의를 구하고 설문조사를 실시하였다. 결과 분석은 19명이 설문조사에 응답하지 않아, 본 설문조사에 응답한 106명을 대상으로 하였다.

설문 항목은 총 55 문항으로, 검사 후 유전상담에 대한 만족도와 도움이 된 항목 평가 4문항, 유전성 유방암에 대한 지식 수준을 평가하기 위한 16문항, 돌연변이 사실에 대한 가족간의 의사소통 과정과 장애요인을 평가하기 위한 11문항, 가족구성원의 검사 현황 3문항으로 구성되었다. 돌연변이 사실에 대한 가족간의 의사소통 과정을 확인하기 위해 배우자 및 가족에게 돌연변이 사실을 알렸는지 여부와 알린 가족의 등친 범위, 가족과 검사 결과를 공유한 동기와 시기, 돌연변이 사실을 알린 것에 대한 후회 여부와 이유, 가족에게 결과를 알리지 않은 경우에 그 이유와 향후 정보 제공에 대한 계획을 조사하였다. 대상자의 심리적 불안 정도를 측정하기 위해 Beck 불안척도(Beck Anxiety Inventory, BAI) 한글판 21문항을 이용하였으며, 불안 점수는 BAI 계산방법에 근거하여 산출하였다. 유전성 유방암에 대한 지식수준을 평가하기 위해 Green 등¹⁴⁾이 유전성 유방암 관련 교육이수 전후를 비교하여 교육의 효용성을 평가한 연구에 사용되었던 지식도 측정 문항을 Kim 등¹⁵⁾이 번역한 16개의 설문 문항을 이용하였다. 대상자의 연령, 결혼상태(배우자 유무), 교육수준, 직업유무, 소득, 종교 등의 인구사회학적 특성과 가계구조는 KOHBRA 연구 등록 당시 수집한 환자 정보와 가계도

를 통해 확인하였다.

대상자의 가계도를 확인하여 일등친 가족 중 한 명 이상, 이등친 또는 삼등친 가족 중 한 명 이상의 생존한 가족이 있는 경우 본 분석에 포함시켰으며, 설문조사에 최종적으로 참여한 106명 모두 분석 대상의 조건을 만족하였다. 일등친 범위는 발단자의 어머니, 아버지, 형제, 자매, 자녀이고, 이등친은 조부모, 외조부모, 삼촌, 고모, 외삼촌, 이모, 조카를 포함하며, 삼등친은 사촌, 이종사촌, 고종사촌이 해당된다. 가까운 친족인 일등친 가족과 비교적 먼 친족인 이등친 또는 삼등친 가족에서 돌연변이 사실에 대한 공유 정도의 차이를 확인하였다. 가까운 친족에게만 돌연변이 사실을 알린 군과 먼 친족에게도 검사결과를 알린 군에서의 인구사회학적 특성, 유방암 가족력, BRCA 돌연변이 종류의 차이를 확인하기 위해 단변량 분석을 실시하였으며, 명칭적도 비교는 카이제곱 검정을, 순위적도 비교는 독립표본 T 검정을 이용하였다. 가족범위에 따른 정보공유에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 이용하여 다변량 분석을 실시하였다. 통계 분석은 SPSS 15.0 윈도우용 프로그램(SPSS Inc., Chicago, USA)을 사용하였으며, P값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결과

응답자 106명은 BRCA1/2 유전자 검사를 통해 돌연변이 사실이 확인된 유전성 유방암 환자로, 그 특성을 살펴보면 유방암 또는 난소암 가족력이 있는 유방암 환자는 85명, 40세 이전에 발병한 젊은 유방암 환자 9명, 양측성 유방암 환자 4명, 난소암과 유방암이 모두 발병한 환자가 1명, 난소암 이외의 BRCA1/2 유전자 돌연변이와 연관된 암과 유방암이 모두 발병한 환자가 1명, 남성유방암 환자 1명, 상기 기술한 특성 중 두 개 이상의 위험요인을 가지고 있는 환자가 총 5명이었다. 이 중 BRCA1 돌연변이 보인자는 48명, BRCA2 돌연변이 보인자는 57명, BRCA1/2 모두 돌연변이가 발견된 환자는 1명이었다.

전체 106명의 응답자에 대해 검사 후 유전상담 여부를 조사한 결과, BRCA 유전자 검사결과를 확인하고 검사 후 유전상담을 받았다라고 응답한 환자는 97명(91.5%)이었다. 검사 후 유전상담 내용 중 질병을 이해하거나 의사결정을 하는데 가장 도움이 된 항목은 가족의 BRCA 돌연변이 보유 확률(85예, 87.6%)이었으며, 다음으로 유방암 또는 난소암, 기타 암의 발병위험도(83예, 85.6%), 가족에 대한 유전상담과 유전자 검사의 중요성(79예, 81.4%) 순으로 조사되었다(Fig. 1). 전체 대상자의 유전성 유방암 지식도 점수는 16점 만점에 평균 10.3±2.8점이었으며, 가족에게 돌연변이

사실을 알린 군(n=99)과 알리지 않은 군(n=7)의 지식도 점수는 각각 10.3±2.9점, 11.0±2.6점으로 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았다(P=0.520).

전체 응답자 중 적어도 한 명 이상의 친족에게 자신의 유전자 검사결과를 알렸다고 응답한 환자는 99명(93.4%)이었다. 99명의 응답자는 모두 적어도 한 명 이상의 일등친 가족에게 돌연변이 사실을 알렸으며, 일등친 가족에게만 검사결과를 알린 환자는 68명(68.7%)이었다. 가족 구성원 중에서는 여자 형제 또는 남자 형제에게 돌연변이 사실을 알린 경우가 각각 68예, 60예로 가장 높게 나타났다(Fig. 2). 전체 응답자 모두 한 명 이상의 생존한 이등친 또는 삼등친 가족이 있었으며, 일등친 가족뿐만 아니라 한 명 이상의 이등친 또는 삼등친 가족에게 검사결과를 알린 경우는 31예

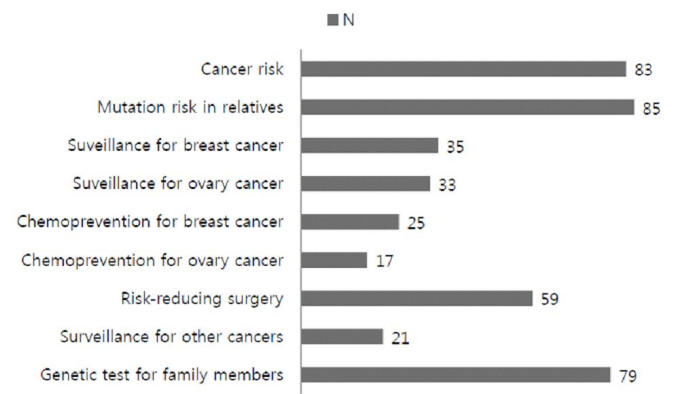


Fig. 1. Helpful contents in understanding disease and making a decision in post-test counseling.

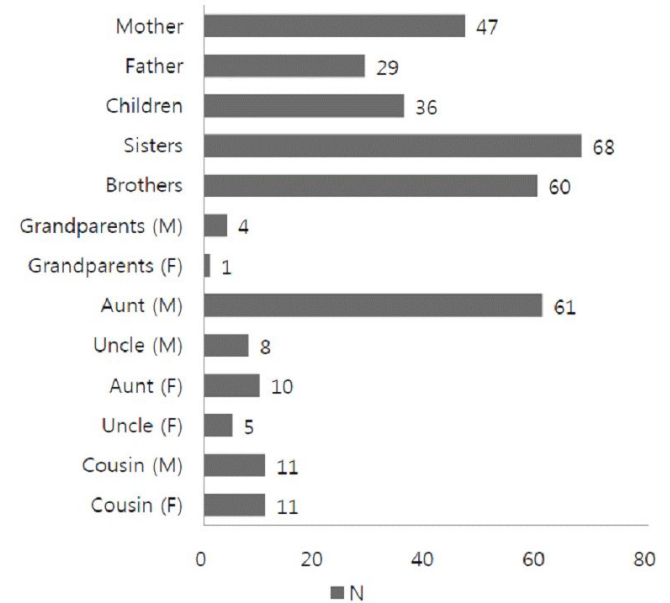


Fig. 2. The number of relatives informed of the BRCA test result.

(31.3%)로 나타났다.

일등친에게만 돌연변이 사실을 알린 군과 이등친 또는 삼등친까지 검사결과를 알린 군의 인구사회학적 특성 및 임상양상에 대한 차이를 단변량 분석한 결과 일등친에게만 돌연변이 사실을 알린 군에서 기혼자의 비율이 더 높았으며(72.2% vs 27.8%, $P=0.047$), 검사 후 유전상담일로부터 설문조사 시점까지의 기간이 40.6개월로 먼 친족까지 정보를 공유한 환자 군(59.4개월)에 비해 유의하게 짧은 것으로 나타났다($P=0.040$). 그 외 두 군의 연령, 교육 정도, 종교, 유방암 가족력, *BRCA* 돌연변이 종류는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). Beck 불안척도를 이용한 두 군의 심리학적 불안 정도를 비교한 결과, 일등친에게만 검사결과를 알린 군과 이등친 이상의 친족에게도 결과를 알린 군의 불안 정도는 각각 13.1 ± 9.7 점, 13.3 ± 8.7 점으로 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.926$). 단변량 분석에서 통계학적 유의한 차이를 보인 두 변수와 P 값이 0.25 미만인 변수를 선택하여 다변량 분석을 실시하였으며, 검사 후 유전상담일로부터 설문조사시점까지의 기간만이 두 군에서 유의한 차이를 보였다($P=0.030$).

가족에게 돌연변이 사실을 알린 99명의 환자에게 검사결과를 알린 이유에 대해 질문하였으며, 가족들에게 *BRCA* 유전자 돌연변이가 있을 가능성과 유방암 발병위험성에 대해 알리기 위해서라고 응답한 환자가 73명(73.7%)으로 가장 높은 비중을 차지하였고, 다음으로 가족에게 유전상담과 유전자 검사를 권유하기 위해서라고 응답한 환자가 66명(66.7%)으로 나타났다(Fig. 3). 가족들에게 검사 결과를 알리는데 가장 영향을 준 사람을 묻는 질문에 68명(68.7%)이 본인 스스로가 결정하였다고 응답하였고, KOHBRA 유전상담사와 자신의 주치의가 영향을 주었다고 응답한 비율은 각각 28.3%, 18.2%로 나타났다. 돌연변이 사실을 가족들에게 알린 후 후회한 적이 있는지에 대한 질문에 불과 8명(8.1%)만이 후회한 적이 있다고 응답하였다. 가족 검사 현황에 대해 조사한 결과, 99명의 환자 중 89명(89.9%)이 가족에게 유전자 검사를 권유하였으며, 유전자 검사를 실제 시행 받은 가족이 있다고 응답한 환자는 55명(55.6%)이었다. 가족에게 유전성 유방암 유전자 돌연변이 결과를 알렸지만 가족들이 검사를 받지 않은 이유에 대해 직장 및 개인생활에서 시간을 내기가 어렵기 때문이라고 응답한 경우가 38

Table 1. Factors Predicting Disclosure of *BRCA* Genetic Test Result to Any Family Members Beyond 1st Degree

| | All subjects disclosure to relatives (N=99) | | 1 st degree only (N=68) | | Beyond 1 st degree (N=31) | | P value |
|--|---|------|------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|---------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| Mean age | 44.5 | | 45.8 | | 41.4 | | 0.057 |
| Highest education level | | | | | | | 0.810 |
| Middle school | 7 | 7.4 | 5 | 71.4 | 2 | 28.6 | |
| High school | 42 | 44.2 | 30 | 71.4 | 12 | 28.6 | |
| Some college | 3 | 3.2 | 2 | 66.7 | 1 | 33.3 | |
| College degree | 35 | 36.8 | 25 | 71.4 | 10 | 28.6 | |
| Graduate or beyond | 8 | 8.4 | 4 | 50.0 | 4 | 50.0 | |
| Marital status | | | | | | | 0.047 |
| Single | 14 | 14.9 | 6 | 42.9 | 8 | 57.1 | |
| Married | 72 | 76.6 | 52 | 72.2 | 20 | 27.8 | |
| Divorced or separated | 8 | 8.5 | 7 | 87.5 | 1 | 12.5 | |
| Religion | | | | | | | 0.688 |
| Christian | 37 | 38.9 | 25 | 67.6 | 12 | 32.4 | |
| Catholic | 17 | 17.9 | 12 | 70.6 | 5 | 29.4 | |
| Buddhism | 17 | 17.9 | 10 | 58.8 | 7 | 41.2 | |
| Others | 1 | 1.1 | 1 | 100.0 | 0 | 0 | |
| No religion | 23 | 24.2 | 18 | 78.3 | 5 | 21.7 | |
| Family history of breast cancer | | | | | | | 0.140 |
| Yes | 79 | 79.8 | 57 | 72.2 | 22 | 27.8 | |
| No | 20 | 20.2 | 11 | 55.0 | 9 | 45.0 | |
| Type of <i>BRCA</i> mutation | | | | | | | 0.139 |
| <i>BRCA1</i> | 43 | 43.4 | 27 | 62.8 | 16 | 37.2 | |
| <i>BRCA2</i> | 55 | 55.6 | 41 | 74.5 | 14 | 25.5 | |
| <i>BRCA1+BRCA2</i> | 1 | 1.0 | 0 | 0 | 1 | 100.0 | |
| Months since post-test counseling (SD) | 46.3 | 40.5 | 40.6 | 38.5 | 59.4 | 42.7 | 0.040 |

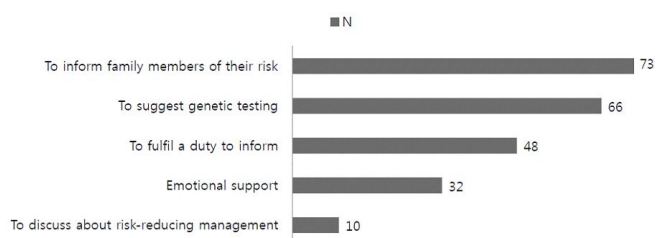


Fig. 3. Reasons for disclosing positive BRCA genetic test results to relatives.

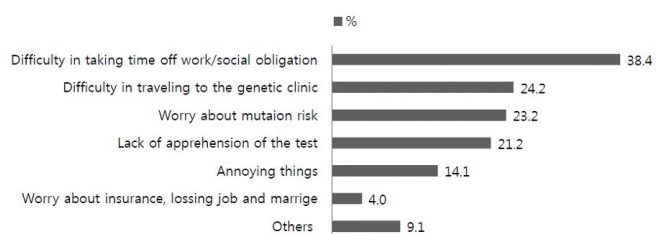


Fig. 4. Reasons for non-uptake of BRCA genetic test among relatives of known carriers.

예(38.4%)로 가장 많았으며, 유전상담이나 검사를 받는데 지리적 접근성에 대한 제약이 있기 때문이 24예(24.2%), 유전자 검사결과 돌연변이 발견에 대한 우려가 23예(23.2%)로 나타났다(Fig. 4).

고 찰

본 연구는 BRCA 유전자 돌연변이가 확인된 발단자가 그들의 가족에게 얼마나 돌연변이 사실을 알리며, 어떠한 이유로 검사 결과를 공유하는지, 가족검사의 장애요인은 무엇인지 분석하기 위해 시행되었으며, 이에 대한 국내 최초 보고라는데 의의가 있다. 분석 결과 응답자의 대부분은 가까운 친족인 일등친 가족과 유전자 검사 결과를 공유하였으나 비교적 먼 친족인 이등친 또는 삼등친 가족에게 돌연변이 사실을 알린 발단자의 비율은 31.3%에 불과하였다. 또한 일등친 가족에게만 검사 결과를 알린 군의 특성을 분석한 결과, 가족과의 정보공유에 있어 기혼자의 비율이 높았으며 유전상담 일로부터 설문조사 시점까지의 기간이 짧았다. 가족에게 자신의 돌연변이 사실을 알린 가장 중요한 이유는 그들의 가족에게 유전성 유방암 유전자 돌연변이가 있을 가능성과 유방암 발병위험성에 대한 정보를 제공하기 위해서였으며, 발단자 스스로가 검사결과에 대한 가족과의 정보공유의 중요성을 대부분 인식하고 있었다. 그러나 검사결과를 공유한 가계 중에서도 실제 가족이 검사를 시행 받은 가계는 55.6%였으며, 돌연변이 사실을 공유한 가계에서 가족검사의 장애 요인으로 검사를 받기 위해 시간을 내기가 어렵거나, 지리적 접근성에 대한 제약이 가장 큰 비중을 차지하였다.

서구의 경우, 유전성 유방암 유전자 검사가 시작된 초기부터 유전상담에 관련된 연구를 통해 가족과의 유전자 검사결과에 대한 정보 공유의 중요성을 강조해 왔다¹⁶⁾. 발단자는 암 발병 소인성 유전자 돌연변이가 의심되어 가계 내에서 처음으로 유전자 검사를 시행 받은 자로서 이들은 가족들에게 유전성 질환에 대한 정보를 제공하고 유전자 돌연변이가 발견 시 가족들이 검사를 받을 수 있도록 안내하는 중요한 역할을 하게 된다¹⁷⁾. 미국 임상암학회(American Society of Clinical Oncology)에서는 검사 전 유전상담에서부터 가족들에게도 유전성 암에 대한 위험도를 알리고 질환에 대한 정보를 공유할 것을 권고하고 있다¹⁸⁾. 이처럼 유전성 유방암 가계에서 가족검사가 중요한 이유는 암에 이환 되지 않은 보인자를 색출하여 적극적으로 암발생을 감시하고 예방적 중재술의 기회를 제공하여 암발병의 위험도를 낮추기 위함이다.

유전상담을 통해 환자가 유전성 유방암에 대해 얼마나 정확한 정보를 가지고 있는지가 가족에게 유전자 검사결과와 질병에 대한 정보를 제공하는데 중요한 역할을 한다고 보고하고 있다¹⁹⁾. 따라서 본 연구에서는 실제 BRCA 유전자 돌연변이 검사 후 유전상담을 통해 도움이 된 항목과 유전성 유방암에 대한 지식도를 평가 하였으며 전체 환자의 지식도 평균 점수는 16점 만점에 10.3점으로 나타났다. 동일한 문항에 대해 국내 의료인의 유전성 유방암 지식도 평균 점수는 16점 만점에 14.6점¹⁰⁾, 본 연구 대상자의 지식도 점수는 의료인의 결과보다 낮았지만 64.4%의 비교적 양호한 지식도 점수를 나타냈다. 또한 본 연구에서는 지식도 평가 문항에 대한 답안 항목에 ‘틀리다’, ‘맞다’ 외에 ‘모른다’ 항목을 추가하여 실제 알고 있는 지식의 정확도를 평가하고자 하였다. 특히, BRCA 돌연변이 보인자의 유방암 또는 난소암의 발병 위험도와 돌연변이 유전자가 자녀에게 대물림 될 확률을 묻는 문항에 대해 79-91%의 높은 정답률을 나타냈다. 또한 검사 후 유전상담을 통해 가족에 대한 유전 상담과 유전자 검사의 중요성을 인식하는데 도움을 받은 대상자가 79%로 높게 나타나, 질병에 대한 이해도뿐만 아니라 가족검사의 중요성이 유전상담을 통해 전달되었음을 확인할 수 있었다.

Claes 등은 BRCA1/2 유전자 돌연변이 검사를 받은 환자를 대상으로 그들의 자녀, 형제, 부모 등의 일등친 가족과 이모, 고모, 삼촌, 외삼촌, 조카 등의 이등친 가족에게 얼마나 검사결과를 알리는지 조사하였으며, 일등친 가족에게 알리는 비율은 74-92%로 높은 반면 이등친 가족에게 알리는 비율은 2-7%에 불과하였다²⁰⁾. 이러한 결과는 McGivern 등의 연구결과에서도 유사하게 나타났으며, 일등친에게 BRCA1/2 돌연변이 사실을 알리는 비율(88%)은 이등친 또는 삼등친 가족에게 알리는 비율(45%)보다 약 두 배 정도 높게 나타났다²¹⁾. 본 연구에서도 적어도 1명 이상의 가족에게

자신의 결과를 알린 모든 대상자는 일등친 가족과 검사결과를 공유 하였으나, 이등친 또는 삼등친 가족에게 돌연변이 사실을 알린 경우는 31%에 불과하여 서구의 연구 결과와 유사한 양상을 보였다. 또한 여러 연구에서 상대적으로 여자 가족에게 검사결과와 질병에 대한 정보를 제공하는 비율이 남자 가족에 비해 높았으며²⁰⁻²²⁾, 본 연구에서도 여자형제, 어머니, 고모, 이모와의 정보 공유율이 남자형제, 아버지, 삼촌, 외삼촌에 비해 높게 나타났다. 유전성 유방 난소암 증후군은 *BRCA1* 또는 *BRCA2* 유전자 돌연변이에 기인하는 상염색체 우성 질환으로 여성과 남성 돌연변이 보인자로부터 그들의 자녀에게 돌연변이가 대물림될 가능성은 50%로 동일하다. 따라서 질병에 대한 이해도를 좀 더 향상시켜 남자 가족과의 정보 공유의 중요성이 보다 강조되어야 할 것이다.

본 연구에서 가까운 친족인 일등친 가족에게만 돌연변이 사실을 알린 군은 이등친 또는 삼등친 가족에게까지 검사결과를 알린 환자군에 비해 기혼자의 비율이 더 높았다. 이는 일반적으로 결혼 후 먼 친족과의 왕래가 더욱 소홀해 지는 한국 가정의 모습을 고려할 때, 검사결과를 가족과 공유하는데 가족간의 낮은 유대관계가 큰 장애요인임을 간접적으로 반영한 결과일 것이다²¹⁾. 또한 먼 친족과 유전자 정보를 공유한 환자군에서 검사 후 유전상담일로부터 설문조사 시점까지의 기간이 더 많이 경과되었으며, 본 결과로부터 시간이 지남에 따라 검사결과를 알리는 가족의 범위가 확대됨을 알 수 있었다.

일반적으로 유전성 유방 난소암 증후군이나 유전성 비용종증 대장암과 같은 암 발병 소인성 유전자 돌연변이가 발견된 가계에서 가족에게 돌연변이 사실을 알리는 가장 중요한 이유는 그들의 가족에게 암 발병 소인성 유전자 돌연변이를 보유할 가능성 및 암 발병의 위험성을 알리기 위해서라고 보고하고 있으며^{21, 23)}, 본 조사에서도 가족들에게 *BRCA* 유전자 돌연변이가 존재할 가능성과 관련 암 발병의 위험성을 알리기 위함이 가족과 검사결과를 공유하는 가장 중요한 이유로 확인되었다. 우리나라에서도 2009년 Han 등이 처음으로 *BRCA1/2* 유전자의 유방암 및 난소암의 침투율을 보고하였으며, *BRCA* 돌연변이 보인자에서 평생 유방암에 걸릴 확률은 66.3-72.1%, 난소암에 걸릴 확률은 11.2-24.6%로 서구의 결과와 다르지 않았다²⁴⁾. 따라서 *BRCA1/2* 돌연변이 보인자의 가족검사를 통해 아직 질병에 이환되지 않은 보인자를 색출하여 적극적으로 암 발생을 감시하고, 화학적 예방법 또는 예방적 수술을 통해 암 발생 위험도를 감소시켜야 할 것이다.

비록 본 연구에서는 가족검사 실태와 장애 요인에 대해 보인자의 가족을 대상으로 직접적으로 조사하지는 못했지만, 질병과 돌연변이 사실에 대한 정보를 제공한 환자의 가계 중 55.6%만이 가족검

사를 시행한 것으로 나타났으며, 가족검사의 주요 장애 요인으로 유전상담이나 검사를 받기 위해 시간을 내기 어렵거나 검사기관이 지리적으로 멀기 때문이었으며, 그 외에도 검사결과에 대한 걱정이 중요한 이유로 나타났다. Foster 등이 유전성 유방 난소암 증후군 가계에서 암에 이환되지 않은 가족 중 *BRCA1/2* 유전자 검사에 대한 정보를 제공받았으나 검사를 시행하지 않은 가족 구성원에게 직접적으로 유전자 검사를 받는데 장애요인을 조사한 결과, 돌연변이 양성 검사결과에 대한 우려가 가장 큰 장애요인이었으며, 다음으로 검사기관을 방문하는데 시간적 공간적 제약이 주요한 원인으로 나타나 본 연구 결과와 유사한 양상을 보였다¹²⁾. 또한 검사를 거부하는 이유로 *BRCA1/2* 유전자 돌연변이가 발견될 경우 그들의 자녀에게 유전될 가능성과 건강보험에서 차별을 받을 가능성에 대해 걱정하기 때문으로 나타났다²²⁾.

본 연구는 단면적 현황 연구이며, 대상자의 자유 참여의사에 따라 진행되었기 때문에 정보제공에 좀 더 적극적인 성향을 보여 가족들에게 돌연변이 사실을 알린 대상자가 좀 더 많이 참여했을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 가족검사를 실시하는 데에 있어서의 장애요인에 대해 가족구성원이 아닌 돌연변이 사실을 알린 발단자에게 간접적으로 설문을 실시한 제한점이 있다. 하지만 본 설문 연구는 *BRCA* 유전자 돌연변이 사실에 대한 가족과의 의사소통 실태를 조사한 국내 첫 번째 연구로서 유전자 결과에 대한 가족간의 원활한 의사소통을 위한 전략을 모색하기 위한 기초자료가 될 것이다. 본 조사를 통해 KOHBRA 연구에 등록되어 *BRCA* 유전자 검사를 시행 받은 대상자의 경우 검사 전 후 유전상담을 통해 가족검사의 중요성을 인식하고 있었으며, 실제 대부분의 발단자들이 일등친 가족에게는 돌연변이 사실을 알리고 있으나 먼 친족에게 검사결과를 알리는 빈도는 낮게 나타났다. 따라서 유전성 유방암에 대한 정보를 보다 먼 친족과 공유하기 위해서는 유전상담을 통해 환자 개개인의 가계 구조의 특성을 파악하여 차별화된 의사소통 방법을 제시 해주어야 할 것이다. 또한 유전자 검사에 대한 정보를 제공받은 가족들이 실제 검사를 받는데 시간적 여유가 없거나 검사기관에 대한 접근성이 떨어져 가족검사에 어려움을 겪는 것으로 나타나, 실제 유전상담과 유전자 검사가 가능한 기관의 확대 및 병원간의 연계 시스템이 중요할 것으로 판단된다. 현재 *BRCA1/2* 유병률 연구에 이어 한국인 유전성 유방암 연구 II (KOHBRA Study II)가 진행 중으로, 한국형 유전성 유방암 상담 네트워크 구축을 세부 목표로 하여 전국 주요 도시를 중심으로 유전성 유방암 유전상담 거점병원을 선정하여 유전상담의 접근성을 높이고, 체계적 유전성 유방암 유전상담이 가능한 인력을 양성하기 위해 노력하고 있다.

국문초록

목적: 유전성 유방암 가계에서 BRCA 유전자 돌연변이 결과 공유의 중요성은 가족검사를 통해 돌연변이 보인자를 확인하고 적극적인 암 발생 감시와 예방적 치료를 제공하는데 있다. 본 연구를 통하여 유전성 유방암 가계에서 돌연변이 사실에 대한 공유 정도, 등친 별 의사소통 차이와 이에 영향을 미치는 요인을 확인하고자 한다.

대상 및 방법: 한국인 유전성유방암 연구에 등록되어 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이가 확인된 발단자 106명을 대상으로 검사 후 유전상담, 유전성 유방암 지식도 평가, 돌연변이 사실에 대한 가족 간의 의사소통 과정, 가족 검사 현황에 대해 설문조사를 시행하였다.

결과: 최종 응답자 106명 중 99명은 적어도 한 명 이상의 친족에게 자신의 유전자 검사결과를 알렸으며, 일등친 가족에게만 알린 경우는 68.7%, 일등친과 이등친 이상의 가족에게 돌연변이 사실을 알린 경우는 31.3%였다. 단변량 분석결과 일등친 가족에게만 검사 결과를 알린 군이 이등친 또는 삼등친 가족에게 돌연변이 사실을 알린 군에 비해 기혼자의 비율이 더 높았으며, 검사 후 유전상담일로부터 설문조사 시점까지 기간이 유의하게 짧은 것으로 나타났다. 가족에게 돌연변이 사실을 알린 이유에 대해서는 가족들에게 BRCA 유전자 돌연변이 가능성과 유방암 발병위험성을 알리기 위해 가장 큰 비중을 차지하였다.

결론: 유전성 유방암 가계에서 BRCA 돌연변이 사실에 대한 정보를 보다 많은 가족과 공유하기 위해서는 유전상담 시 환자 개개인의 가계 구조를 파악하여 차별화된 의사소통 방법을 제시해 주어야 할 것이다.

감사의 글

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

References

- 1) Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2003;348:2339-47.
- 2) Pasacreta JV. Psychosocial issues associated with genetic testing for breast and ovarian cancer risk: an integrative review. Cancer Invest 2003;21:588-623.
- 3) van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duiven-

- voorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C, et al. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. J Clin Oncol 2003;21:3867-74.
- 4) Heshka JT, Palleschi C, Howley H, Wilson B, Wells PS. A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. Genet Med 2008;10:19-32.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH 3rd, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst Monogr 1997:87-92.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Kang E, Ahn SH, Noh WC, Noh DY, Jung YS, Kim LS, et al. The KOHBAR Study has changed the practice patterns for managing hereditary breast cancer in Korea. J Breast Cancer 2010;13:351-6.
- 11) Han SA, Park SK, Ahn SH, Lee MH, Noh DY, Kim LS, et al. The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study: Protocols and Interim Report. Clin Oncol 2011;23:434-41.
- 12) Foster C, Evans DG, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Brooks L, et al. Non-uptake of predictive genetic testing for BRCA1/2 among relatives of known carriers: attributes, cancer worry, and barriers to testing in a multicenter clinical cohort. Genet Test 2004;8:23-9.
- 13) McGivern B, Everett J, Yager GG, Baumiller RC, Hafertepen A, Saal HM. Family communication about positive BRCA1 and BRCA2 genetic test results. Genet Med 2004;6:503-9.
- 14) Green MJ, Peterson SK, Baker MW, Harper GR, Friedman LC, Rubinstein WS, et al. Effect of a computer-based decision aid on knowledge, perceptions, and intentions about genetic testing for breast cancer susceptibility: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:442-52.

- 15) 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.
- 16) Garber JE, Patenaude AF. Ethical, social and counselling issues in hereditary cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1995;25:381-97.
- 17) Julian-Reynier C, Eisinger F, Vennin P, Chabal F, Aurran Y, Nogues C, et al. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *J Med Genet* 1996;33:731-6.
- 18) American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397-406.
- 19) Hughes CH, Lynch H, Durham C, Snyder C, Lemon S, Narod S, et al. Communication of BRCA1/2 test results in hereditary breast cancer families. *Cancer Res Ther Control* 1999;8:51-9.
- 20) Claes E, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Decruyenaere M, Denayer L, Legius E. Communication with close and distant relatives in the context of genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer in cancer patients. *Am J Med Genet A* 2003;116A:11-9.
- 21) McGivern B, Everett J, Yoger GG, Baumiller RC, Hafertepen A, Saal HM. Family communication about positive BRCA1 and BRCA2 genetic test results. *Genet Med* 2004;6:503-9.
- 22) Patenaude AF, Dorval M, DiGianni LS, Schneider KA, Chittenden A, Garber JE. Sharing BRCA1/2 test results with first-degree relatives: factors predicting who women tell. *J Clin Oncol* 2006;24:700-6.
- 23) Stoffel EM, Ford B, Mercado RC, Punglia D, Kohlmann W, Conrad P, et al. Sharing genetic test results in Lynch syndrome: communication with close and distant relatives. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:333-8.
- 24) 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.