magazine.e-umt.com

WOMB STORY

산부인과 최신정보지 움스토리
Vol. 5 | No. 4 | October 2021

Contents

06 린치 증후군
10 유전성 난소암 유방암 증후군
13 리-프라우메니 증후군과 코우덴 증후군
18 유전성 부인암의 진단 I : 진단검사의학
21 유전성 부인암의 진단 II : 병리학
24 유전성 부인암 환자 및 가족 상담
29 오페라와 삶 그리고 나

19

유전성 부인암

Hereditary Gynecologic Cancer

산부인과 최신정보지 **움스토리**

WOMB STORY

움트의 매거진을 통해 다학적 최신 지견을 만나보세요!

움트매거진

UMT Medical Magazine 구독신청을 원하신다면,
네이버에서 [움트매거진]을 검색해주세요!

통권 제19호

발행일 2021년 10월 21일

발행인 신남철 ncshin@e-umt.com

발행처 움트(UMT) www.e-umt.com

T. 070-4818-8510

F. 02-6442-8528

구독 · 광고 및 제보 문의

움트CBO cbo@e-umt.com

디자인 모아베이

편집 WOMB STORY 편집위원회

편집책임 김승철(이화의대)

편집위원

남계현(순천향의대), 김재원(서울의대), 허수영(가톨릭의대), 이재관(고려의대), 성석주(차의과학대), 장석준(아주의대), 김성훈(연세의대), 배재만(한양의대), 김태중(성균관의대), 이성종(가톨릭의대), 민경진(고려의대)

9 772508 913007 04

ISSN 2508-9137

ADVISORY BOARD

김승철 교수	이화의대 이대목동병원
남계현 교수	순천향의대 부천병원
김재원 교수	서울의대 서울대학교병원

EDITORIAL BOARD

허수영 교수	가톨릭의대 서울성모병원
이재관 교수	고려의대 고려대학교구로병원
성석주 교수	차의과학대 강남차병원
장석준 교수	아주의대 아주대학교병원
김성훈 교수	연세의대 세브란스병원
배재만 교수	한양의대 한양대학교병원
김태중 교수	성균관의대 삼성서울병원
이성종 교수	가톨릭의대 서울성모병원
민경진 교수	고려의대 고려대학교안산병원

WOMB STORY 인사말

WOMB STORY 독자 여러분, 안녕하십니까?
가을의 시작을 알렸던 9월도 다 지나가고 10월이 우리 곁에 다가와 있습니다. 2021년 끝자락에도 여전히 COVID-19는 우리 곁에서 사라지지 않고 있으니 코로나의 종식을 기대하기보다는 공존하며 살아가는 위드 코로나를 준비해야 될 것 같습니다. 전국민 COVID-19 백신 1차 접종이 75% 이상 접종되었고, 부스터 샷, 백신 패스 도입 등 위드 코로나로 가는 준비가 진행중이니 내년에는 얼굴 보며 만날 수 있는 날이 오리라 믿습니다.

이번 호에서는 "유전성 부인암(Hereditary Gynecologic Cancer)"을 다루었습니다. 부인암중 유전으로 암 발생위험이 증가하는 암으로 난소암과 자궁내막암을 들 수 있습니다. 유전성 부인암 진단 방법, 상담 및 검사 보험급여 여부를 상세하게 다루었습니다. 이제 유전자 변이 여부에 따라 암에 대한 치료 방침이 달라지기 때문에 유전자 검사는 환자 치료에 중요한 단계가 되었습니다.

2015년 영화배우 안젤리나 졸리가 유전자 변이가 있다는 이유로 암발생을 줄이기 위해 가장 적극적인 치료 방법으로 유방암을 줄이기 위해 양측 유방절제를 하였고, 그 다음해에는 난소암 발생을 막기 위해 난소/난관을 절제하였습니다. 그 당시 전 매스콤에서 유전성 암을 다루었는데 덕분에 유전성 유방암/난소암 관심은 높아졌습니다. 난소암중 약 5~10%가 유전요인으로 발생하는데, 정상 여성이 난소암 평생위험률은 1.3% 정도입니다. 그러나, 유전요인으로 돌연변이를 갖는 경우 30~40% 증가하게 됩니다. 상피성 난소암인 경우, 환자 BRCA1/BRCA2 유전자 검사는 보험 급여가 됩니다. 양성인 경우, 가족에게도 검사를 권할 수 있는데, 아직까지는 가족 검사에 보험 급여가 이루어지고 있지는 않습니다. 50세 미만의 젊은 여성에서 자궁내막암은 린치증후군 가능성이 5~13% 정도이고, 가장 먼저 생기는 암이므로 향후 대장암이나 비뇨기계 암 발생 예방을 위해 유전자 검사를 권해야 합니다.

외래에서 환자 문진시 가족중 젊은 시절(일반여성은 평균 60세인데 비해 10년 이상 일찍 발생한 경우)에 난소암이 생긴 경우 혹시 유전성 질환으로 BRCA 유전 검사를 했는지 알아보고, 유전자 변이가 있으면 검사를 권유하여 환자에게도 난소암을 일으킬 가능성이 높은지를 알려준다면 암 발생전 예방을 하는 명의가 될 수 있을 것입니다. 유전자 검사 방법중 최신의 차세대염기서열분석(next generation sequence: NGS)을 통한 유전자 검사가 2019년 급여기준이 확대되어 난소암 및 자궁내막암은 물론 자궁경부암에서도 유전자 검사가 가능해졌고, 1차 치료와 재발 치료에 대한 방침을 정하는데 큰 도움을 주고 있습니다. 부인과 모든 암에서 유전자 검사는 이제 필수 시대가 되었습니다. 유전성 난소암 예방과 별개로 2018년 대한 산부인과 학회 권고 사항인 부인과 양성 질환 수술시 출산을 마친 여성에게 난소암을 줄이기 위한 예방적 양측 난관절제술 장점을 환자에게 알려주시고, 시술하기를 권합니다.

귀한 원고를 집필해 주신 저자분들과 감수와 주제 선정을 위해 수고해 주시는 편집위원 교수님들께 감사의 마음을 전합니다. 2021년도 남은 시간을 행복하게 지내시고 내년에 건강한 모습으로 뵙기를 희망합니다.

2021년 10월

WOMB STORY 편집위원
순천향의대 부천병원

남 제 현

JILL'SOF (질소프)란?

질소프는 전동식의약품주입펌프를 이용하여, 환자에게
동일한 양의 의약품을 일정하게 주입할 수 있습니다.
4개의 얇은 니들로 구성된 브이니들을 통해
질 내 약물이 주입됩니다.

**V-NEEDLE® 은 JILL' SOF와 함께 사용하는 일회용 의료기기로서,
질 내 삽입 후 환부에 약물을 주입하는데 사용합니다.**

※ 이 제품은 '의료기기'이며, '사용상의 주의사항'과 '사용방법'을 잘 읽고 사용하십시오.

질소프
- 품목명 : 전동식의약품주입펌프
- 사용목적 : 약 액을 환자에게 일정량 주입할 때 사용하는 전동식 기구

브이니들
- 품목명 : 전동식의약품주입펌프
- 사용목적 : 기타 의약품(소독액, 의료용산소, 마취가스 등은 제외)을 주입하는데에 사용하는 기구로써 의약품에 직접 접촉되는 기구

제조원 : **(주)휴온스메디컬** 경기도 성남시 중원구 둔촌대로 545, 405호 T. 070-7492-5829 www.huonsmedical.com

Huons Medical

CONTENTS

인사말

인사말 03
남계현 순천향의대 부천병원

Columns

린치 증후군 06
김미경 이화의대 이대목동병원

유전성 난소암 유방암 증후군 10
임명철 국립암센터 자궁난소암센터

리-프라우메니 증후군과 코우덴 증후군 13
장하균 고려의대 고려대학교안산병원

유전성 부인암의 진단 I: 진단검사의학 18
공선영 국립암센터 진단검사의학과

유전성 부인암의 진단 II: 병리학 21
김효진 서울의대 분당서울대학교병원 병리과

유전성 부인암 환자 및 가족 상담 24
김민규 성균관의대 삼성창원병원

Special Column

오페라와 삶 그리고 나 29
국윤종 성악가(테너)

린치 증후군

김 미 경
이화의대 이대목동병원

여성에서는 린치증후군의 sentinel cancer로 50% 이상의 경우 자궁내막암이 가장 먼저 진단되므로, 자궁내막암 환자에서 린치증후군에 대한 적절한 선별검사를 시행하고 이를 통해 진단된 린치증후군 환자에게 가족 검사를 연계하고 린치증후군 관련 암에 대한 예방 전략을 제공하는 등 부인종양의사의 역할이 매우 중요할 수 있다. 이번 기고에서는 린치증후군의 선별검사와 확진검사, 관련 암의 종류와 발생 위험도, 예방과 관리 등에 대해 정리하였다.

| 서 론 |

린치증후군의 기원을 거슬러 올라가면, 1913년 Dr. Aldred Scott Warthin이 소화기암과 자궁암이 많이 발생한 'Family G'를 처음으로 학계에 소개하면서부터 이후 수십 년 간 잊혀졌다가 1971년 Dr. Henry T. Lynch에 의해 재조명되면서 린치증후군으로 불리게 되었다(그림 1). 처음에는 HNPCC(hereditary non-polyposis colorectal cancer)로 흔히 불렸으나, 대장암 외에도 자궁내막암, 비뇨기계 암 등도 관련 암으로 보고되면서 대

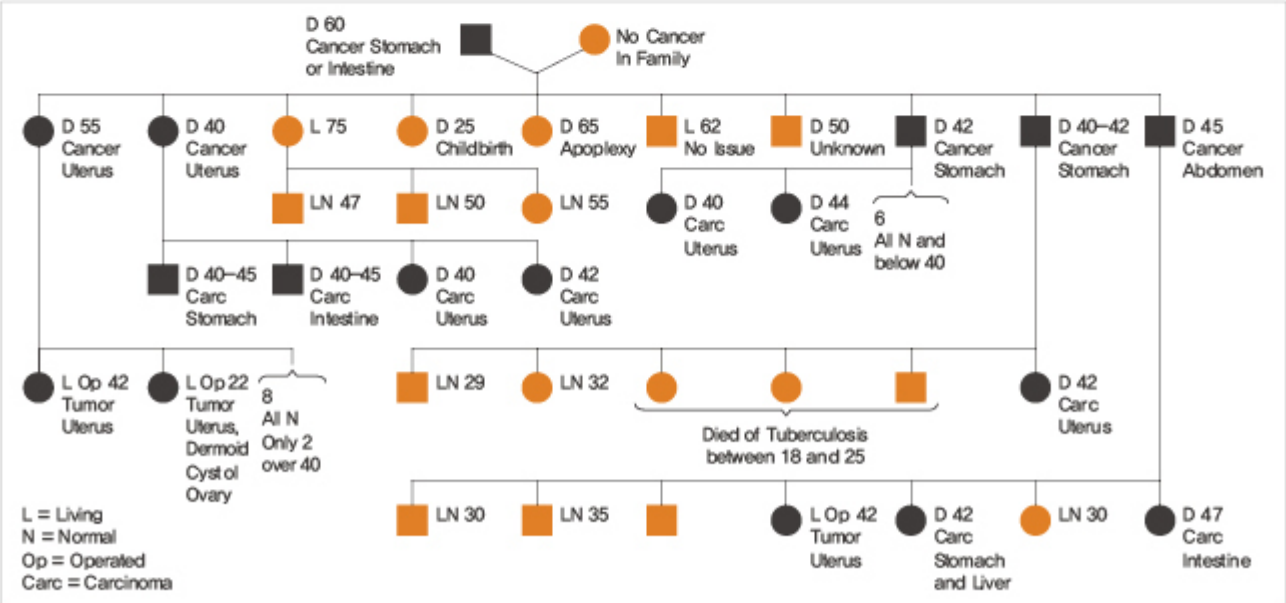


그림 1.

장암에 국한된 HNPCC 보다는 린치증후군으로 표기하는 것이 권고되고 있다.

린치증후군은 10년 전 만해도 임상에서 크게 주목을 받지 못했으나, DNA 시퀀싱 기법이 발전함에 따라 유전성 암에 대한 관심이 높아지게 되고 이와 더불어 2013년 TCGA(The Cancer Genome Atlas)에서 예후 측면에서 특징적인 네 개의 분자생물학적인 그룹 중 MSI (microsatellite instability)를 독립된 분류 그룹으로 보고하면서 MSI-high가 특징인 린치증후군에 대한 관심이 최근 높아지고 있다.

이번 원고에서는 린치증후군의 진단, 관련 암종과 예방 및 관리에 대해 간략하게 정리해 보고자 한다.

| 본 론 |

린치증후군은 전체 자궁내막암의 2~3%를 차지한다고 알려져 있고, 50세 미만 자궁내막암의 경우 5~13%를 차지하여 다른 유전성 암과 마찬가지로 젊은 나이에 진단될수록 린치증후군으로 진단될 위험성이 높아진다.

린치증후군은 DNA mismatch repair(MMR)에 관여하는 유전자인 *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*의 germline mutation에 의해 발생하며, 이러한 돌연변이는 autosomal dominant로 유전된다. 자궁내막암에서는 2~3%로 진단되지만, 일반인에서는 1/600~1/3000의 확률로 매우 낮게 보고된다.

린치증후군의 선별검사로 전통적으로 쓰여왔던 방법은 가계도 조사였고, 이를 기반으로 Amsterdam criteria와 Bethesda criteria 등이 제안되었다(표 1, 2). 가장 먼저 1990년 Amsterdam criteria가 제안되었으나 대장암에만 국한되어 있어서 대장암 이외 린치증후군 관련 암을 포함하여 1999년 Amsterdam 2 criteria로 개정되었다. Amsterdam 2 criteria는 특이도가 98%로 매우 높지만, 민감도가 22%로 낮고 린치증후군으로 확인된 가족들의 13~36% 정도만 이 기준을 만족하여 임상적인 유용성이 떨어지는 한계가 있었다. 이를 보완하고자 1997년과 2004년 개정된 Bethesda criteria가 발표되었고, Amsterdam criteria와의 차이점은 가족력뿐만 아니라 환자 개인의 암 병력과 MSI-high 종양의 조직학적 형태를 포함시킨 점이다. Bethesda criteria는 민감도를 77%로 높였으나 여전히 린치증후군 환자의 12~30%는 놓치는 제한점이 있었다.

가족력에 기반한 진단 기준의 낮은 민감도를 극복하기 위해 린치증후군 원인 유전자 돌연변이가 있을 경우 해당 단백질 발현이 되지 않음을 면역조직화학(immunohistochemistry) 검사로 쉽게 확인 가능하다는 점에 착안하여 MMR 단백 면역조직화학검사가 선별검사로 최근 각광을 받고 있다. 네 가지 MMR 단백(MLH1, MSH2,

표 1. Amsterdam 2 criteria

1	Three or more relatives with histologically verified Lynch syndrome-associated cancers(CRC, cancer of the endometrium or small bowel, transitional cell carcinoma of the ureter or renal pelvis), one of whom is a first-degree relative of the other two and in whom familial adenomatous polyposis(FAP) has been excluded
2	Lynch syndrome-associated cancers involving at least two generations
3	One or more cancers were diagnosed before the age of 50 years

표 2. Revised Bethesda criteria(modified to include endometrial cancer)

1	Patients with endometrial or colorectal cancer diagnosed before age 50 years
2	Patient with endometrial or ovarian cancer with a synchronous or metachronous colon or other Lynch/HNPCC-associated tumor at any age
3	Patients with colorectal cancer with tumor-infiltrating lymphocytes, peritumoral lymphocytes, Crohn-like lymphocytic reaction, mucinous/signet-ring differentiation, or medullary growth pattern diagnosed before age 60 years
4	Patients with endometrial or colorectal cancer and a first-degree relative with a Lynch/HNPCC-associated tumor diagnosed before age 50 years
5	Patients with colorectal or endometrial cancer diagnosed at any age with two or more first-degree or second-degree relatives with Lynch/HNPCC-associated tumors, regardless of age

MSH6, PMS2)에 대한 항체를 이용하여 그 발현을 평가하는데, 발현이 안 되는 경우 MMR-d(MMR-deficient)로 판독한다. MLH1과 PMS2, MSH2와 MSH6가 각각 이합체(dimer)를 이루기 때문에 대부분 MLH1/PMS2(-/-), MSH2/MSH6(-/-)로 보이게 된다. MLH1 발현이 안 되는 경우 대부분에서는 MLH1 promoter 부분의 hypermethylation에 의한 것이기 때문에 이에 대한 methylation 분석을 먼저 시행해서 유전자검사 시행 여부를 결정하도록 권고되고 있지만, methylation 검사가 아직 연구 목적으로만 시행되고 있어 현실적으로는 시행이 힘든 면이 있다. 면역조직화학 검사 외에도 MSI 검사를 통해 MSI-high 종양을 선별하는 방법도 있으나, MSI 검사의 단점으로는 MSI 분석을 위해 정상 조직(control)이 필요하며, MSI-high라는 결과만 평가하기 때문에 어떤 유전자 변이로 인한 것인지 알 수 없고, MSH6 돌연변이의 경우 많게는 50%에서 MSI-stable 또는 MSI-low로 판독되는 제한점이 있다.

MMR 단백 면역조직화학 검사 또는 MSI 검사 결과 린치증후군이 의심된다면 다음으로 필요한 검사는 해당 유전자검사를 통해 린치증후군을 확진하는 것이다. 유전자검사는 혈액 검체를 대상으로 시행되고, 각각의 유전자를 시퀀싱하거나 NGS 기법으로 유전성암 패널검사를 시행하는 방법이 있다. 최근 NGS를 통한 유전성암 패널검사가 허가되면서 린치증후군이 의심될 시 대부분 NGS 검사로 유전자검사를 시행하고 있다. 각각의 유전자를 시퀀싱하는 방법은 *PMS2*를 제외한 *MLH1, MSH2, MSH6* 유전자에 대해 가능하나 비용과 검사 시간 측면에서 NGS 유전성암 패널검사에 비해 유용성이 떨어져 최근에는 많이 사용되지 않고 있다.

자궁내막암 환자가 선별검사 및 유전자검사를 통해 린치증후군으로 확인된 경우, 해당 유전자변이에 대해 가족검사가 권고된다. 가족 검사를 통해 린치증후군 관련 유전자변이가 확인된 가족구성원은 린치증후군 관련 암의 위험도와 관련 암의 조기 검진 및 예방 관리법에 대해 상담을 받아야 한다. 린치증후군 관련 암의 발생 위험도는 각 유전자 별로 차이가 있으며, 표 3에 정리하였다.

린치증후군 관련 암에 대한 조기 검진에 대해 NCCN 가이드라인에서는 대장내시경은 20~25세부터 1~2년 간격으로, 자궁내막 조직생검은 30~35세부터 1~2년 간격으로 시행할 것을 권고하고 있다. 자궁내막암 선별검사로서 초음파검사로 자궁내막 두께를 평가하는 방법은 부가적으로 시행해 볼 수 있으나, 초음파검사를 통해 자궁내막암을 조기 진단하는 데 유효성이 낮은 한계가 있어서 린치증후군 환자에게 비정상적인 질출혈이 있을시 빠른 시기에 내원하여 적절한 검사를 받는 것이 중요함을 교육하는 것이 필요하다. 대장암과 자궁내막암 외에 린치증후군 관련 암인 비뇨기계와 상부위장관 암에 대한 조기검진으로 30~35세부터 매년 소변검사, 40세부터 3~5년 간격으로 위내시경을 시행해 볼 수 있다. 자궁내막암의 예방을 위해서는 출산이 끝난 후 예방적 자궁절제술이 권고된다. 아직까지는 예방적 자궁절제술이 유일하게 권고되는 예방법이지만, 경구 피임약이 일반인 대상 연구에서 자궁내막암 발생률을 50% 정도까지 감소시킨다는 연구 결과가 있어서 참고할 만하겠고, 대장암 예방 목적으로 아스피린 복용에 대한 연구가 현재 진행 중이다.

표 3. MMR 유전자변이에 따른 린치증후군 관련 암의 위험도

	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
자궁내막암	34-54%	21-57%	16-49%	13-26%
대장암	46-61%	33-52%	10-44%	8.7-20%
난소암	4-20%	8-38%	1-13%	1.3-3%
상부 비뇨기암	0.2-5%	2.2-28%	0.7-5.5%	1-3.7%
위암	5-7%	0.2-9%	1-7.9%	-
소장암	0.4-11%	1.1-10%	1-4%	0.1-0.3%
담도/췌장암	1.9-6.2%	0.5-1.7%	0.2-1.6%	0.2-1.6%
뇌종양	0.7-1.7%	2.5-7.7%	0.8-1.8%	0.6-1%

| 결 론 |

유전성 대장암-자궁내막암과 관련된 린치증후군은 대장암과 자궁내막암 외에도 비뇨기계, 상부위장관, 뇌종양의 발생 위험을 높이는 것으로 알려져 있다. 여성에서는 린치증후군의 sentinel cancer로 50% 이상의 경우 자궁내막암이 가장 먼저 진단되므로, 자궁내막암 환자에서 린치증후군에 대한 적절한 선별검사를 시행하고 이를 통

해 진단된 린치증후군 환자에게 가족 검사를 연계하고 린치증후군 관련 암에 대한 예방 전략을 제공하는 등 부인종양의사의 역할이 매우 중요하다. WOMB STORY

참고문헌

1. Bartosch C, Clarke B, Bosse T. Gynaecological neoplasms in common familial syndromes (Lynch and HBOC). Pathology 2018;50:222-37.

2. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013;497:67-73.

3. Gupta S, Provenzale D, Llor X, et al. NCCN guidelines insights: Genetic/Familial high-risk assessment: Colorectal, version 2.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17:1032-41.

유전성 난소암 유방암 증후군

임 명 철
국립암센터 자궁난소암센터

유전성 난소암 유방암 증후군이란?

과거 난소암 및 유방암의 한 가계에서 반복적으로 발생하는 임상적 현상을 기반으로 "유전성 난소암 유방암 증후군"이란 진단을 내렸다. 이러한 가계에서 *BRCA1*, *BRCA2* 변이가 있음을 확인하였다. 최근에는 *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53* 유전자 panel 검사를 시행하여 원인 유전자를 확인할 수 있다.

| 진 단 |

진단에 있어서 가장 중요한 것은 관련암의 반복되는 가계력이다. 암의 종류, 발병 나이, 암의 위치, 조직형을 잘 살피는 것이 중요하다. 반복적으로 여러 대에서 반복적으로 암이 발생한다면, 발생한 암을 살펴서 관련 유전성 암에 대한 고려를 해야 한다. 유전성 암 진단에 있어서 임상적 진단이 제일 중요하다. 유전자 검사를 통해서 유전적 요인을 확인할 수 있다면, 가족 내 구성원에게 관련 변이 유전자 보유 유무를 확인할 수 있다. 유전자 검사를 통해서 유전적 요인이 명확해지면, 가족 내 구성원에게서 유전자 변이 보유 여부를 명확히 할 수 있다. 이를 통해서 환자의 이차암, 자녀 및 형제, 자매뿐만 아니라 부모의 관련암 발생을 예측할 수 있고, 다양한 암종에 대해서 예방, 검진 계획을 개별화할 수 있다. 이러한 가족력이 있는 가계에서 유전자 검사를 관련암이 있는 환자에서 검사를 시작한다.

| 검 사 |

유전적 요인을 찾기 위해서 유전자 검사를 시행한다. 고전적으로 Sanger sequencing을 하기도 하고, Next Generation Sequencing(NGS)검사법으로 많은 유전자를 검사할 수도 있다. 현재 상피성 난소암(C56), 난관암(C57), 일차성 복막암(C48.1)은 하나의 암으로 보고 있어서, 진료 권고안이나 급여기준도 하나로 통일되어 있고, 모두 조직학적으로 진단되면, *BRCA1*, *BRCA2*의 유전자 검사가 필요하고, 급여가 적용된다. 상피성 난소암의 약 2/3가 고등급장액성 난소암인데, 난관암이나 일차성 복막암은 대부분 고등급장액성 난소암이다. 고등급장액성 난소암에서 체성 *BRCA1*, *BRCA2* 변이의 빈도는 약 20%를 조금 상회한다.

혈액검사를 통해서 배선 돌연변이(germline mutation)를 확인하고, 조직검사를 통해서 체성 돌연변이(somatic mutation)을 확인할 수 있다. 비점액성 상피성 난소암에서 *BRCA1*, *BRCA2* 배선 돌연변이의 빈도는 약 15%이

고, 체성 돌연변이는 약 21-23% 정도로 알려져 있다. 배선 돌연변이는 대부분 조직에서도 확인 가능하다. 혈액에서 검사되는 배선 돌연변이는 없고, 조직에만 변이가 있는 *BRCA1, BRCA2*의 체성 돌연변이는 약 6~8%로 알려져 있다. 배선 돌연변이검사에서 *BRCA1, BRCA2* 변이가 발견되지 않는다면, 조직에서 *BRCA1, BRCA2* 변이 검사를 시행해야 한다.

과거 조직에서 BRCA1 면역조직화학염색(Immunohistochemical staining) 검사를 선별검사로 활용하여 배선 돌연변이 검사를 하기 위한 연구가 진행되었는데, 아쉽게도 체성 돌연변이를 고려하지 않아서 민감도가 낮게 나와서 *BRCA1, BRCA2* 배선 변이의 선별검사로 채택되지 못했다.

| 유전상담의 실제 |

1. 유전자 검사

유전자 검사 자체에 대한 설명이 우선되어야 한다. 유전자 검사의 한계점을 잘 설명해야 한다. 검사하는 유전자의 종류, 검사의 민감도 등뿐만 아니라 미분류 변이[unclassified variants/variants of unknown significance(UV/UVS)]가 나올 때 임상적 의미를 정확히 알 수 없고, 추적관찰이 필요함을 충분히 인지해야 한다. 현재까지의 임상결과를 보면, 미분류 변이 결과가 나오면 5-10년 추적 관찰하여 데이터가 축적되었을 때 약 20%가 재분류되었는데, 재분류된 유전자의 약 1/4이 병인성 변이[pathogenic variant or likely pathogenic variant PV/LPV)]로 알려져 있다. 대개 가족력이 많은 경우 UV/VUS가 PV/LPV로 재분류되는 것으로 알려져 있다.

유전자 검사를 하는 경우, 배우자와 자녀가 같이 오는 경우도 있다. 이러한 경우 유전적 요인의 검사를 하는 것은 가족 간에 매우 민감한 issue가 되기도 한다. 통상적으로 건강한 성인도 유전자 전체의 염기서열검사를 시행하면, PV/LPV가 약 100여 개 발견되는 것으로 알려져 있다. 난소암, 난관암, 복막암으로 유전자 검사를 시행하는 것은 현재 이러한 질환이 진단되어 본 질환과 관련된 매우 제한된 유전자 검사를 하는 것이고, 이번 유전자 검사에서 변이 검사 결과와 상관없이 어쨌든 우리 신체에는 100개의 PV/LPV가 있다. 다만, *BRCA1, BRCA2* 유전자는 질환과의 관련성, 암의 발생, 예방에 대한 내용이 매우 잘 알려져 있어서, *BRCA1, BRCA2*에 대한 유전자 검사를 시행하게 되고, 이러한 정보를 쉽게 접하게 된다는 점을 설명할 필요가 있다. 각 유전자 보유에 대한 발현의 정도(penetration)가 다를 수 있기 때문에 이에 대한 논의도 필요하다. BRCA 유전자 검사를 시행한 과거 10년을 되돌아 생각해보면, 유전자 검사의 정확도, 검사 종류, VUS의 빈도에 대한 변화 및 발전이 있었음을 알 수 있다. 따라서, 향후 5-10년 뒤에는 추가적인 유전자 검사가 필요하거나, 기존의 검사 결과를 재해석해야 할 필요성이 있다.

유전자 검사로 유전자 변이를 확인하면 환자에게는 이차 암 발병 및 치료에 대한 biomarker로 사용될 수 있고, 가족들에게는 유전자 보유 여부를 확인해서 가족 구성원의 관련암 예방, 조기진단, 위험감소수술의 기회를 제공할 수 있다.

2. 유전자

관련 유전자는 *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53* 로 알려져 있다. 혈액 및 조직에서 각각 검사할 수 있으며, 조직에서 변이가 나온 경우에는 혈액에서 다시 검사해서 체성 변이인지 배선 변이인지 기원을 확인해서 치료 및 예방에 활용할 수 있다. Multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)검사를 통해서 large genomic rearrangement(LGR)을 확인할 수 있다. 임상적으로 *BRCA1, BRCA2* 변이가 의심되나 Sanger나 NGS검사에서 변이가 확인되지 않는다면 MLPA검사를 시행을 고려해야 한다. 현재 검사법의 정확도, 범위는 바뀔 수 있다. 수년 후에는 새로운 유전자 검사가 필요할 수 있음을 설명해야 한다.

3. 가족 검사 및 유전자

난소암, 난관암, 복막암 환자에서 유전자 변이가 발견되면, 일차적으로 혈연관계에 있는 부모, 형제, 자매, 아들, 딸부터 유전자 검사를 시행한다. 종종 환자의 자녀,

환자의 자매와 그 딸이 함께 유전자 검사를 위해서 외래를 방문하는 경우가 있다. 유전자 검사는 1st degree relative, 2nd degree relative 순으로 순차적으로 검사하는 것이 타당하며, 예를 들어 환자의 자매가 사망하여 검사할 수 없는 경우에는 예외적으로 자매의 자녀들이 바로 검사할 수 있다.

난소암 관련 유전자 검사라고 생각해서 두 가지 측면에서 혼동하는 것을 종종 확인할 수 있다. 첫째, 성별, 둘째 나이이다. 가족 유전자 검사는 남녀 모두 검사해야 한다. 관련암이 유방암, 난소암에 그치는 것이 아니라 췌장암, 대장암 등 남녀 모두에게 발생하는 암, 전립선암과 같이 남성에게 발생하는 암이 있기 때문이다. 또한 남동생이 향후 딸을 낳는다면 딸에게 난소, 유방암에 대한 risk가 증가할 수 있기 때문이다. 유방암은 대개 여성암으로 알고 있지만, 현재 국내에서 약 100여 명에서 남성 유방암이 발생한다. 또 하나 혼동하는 것은 폐경 후에는 유전자 검사를 하지 않아도 된다고 생각한다. 폐경전에는 주로 양성 질환이 발생한다면, 폐경 후 악성질환, 난소암이 발병한다. 60대 중반의 여성에서 BRCA검사를 확인하고, 환자 아래 세대에서 유전자 검사를 시행하였는데, 이런 경우 고령의 부모의 유전자 검사를 대개 시행하지 않는다. 임상에서 60대 환자의 항암 종료 몇 개월 후 80대 모친에서 난소암이 진단되어 수술, 항암 후 현재 PARP 저해제를 사용하는 경우가 발생하고 있다. 즉, 고령인 경우에도 유전자 검사 시행이 필요하다.

4. 치료에 미치는 영향

BRCA1, *BRCA2* 변이가 발견되면 환자들은 매우 불안해한다. 최근 PARP 저해제 도입으로 *BRCA1*, *BRCA2* 변이가 발견된 난소암, 난관암, 복막암 환자들은 항암 후 반응이 있는 경우(complete response, partial response) PARP 저해제를 사용하여 재발을 감소할 수 있다. 이 경우 hazard ratio가 약 0.3 정도로 재발 억제 효과가 매우 탁월함을 알 수 있다. 한편으로 GOG172 연구에서 시행된 subgroup analysis보면, BRCA IHC aberrant expression이 있는 군에서만 intraperitoneal chemotherapy(복강 내 항암효과)의 효과가 있음을 알 수 있었다. 이후 후향적 연구결과 BRCA배선 변이가 있는 환자에서 intraperitoneal chemotherapy의 효과가 통상의 intravenous chemotherapy보다 큰 것을 알 수 있다.

BRCA1, *BRCA2* 변이가 있다면, 백금 민감성 난소암에서 PARP 저해제를 사용할 수 있는데, 이 경우 이차 종양감축술, 복강 내 항암치료, HIPEC, PARP저해제 사용을 고려할 수 있고, 첫 번째 재발이라면 항암 시 bevacizumab 병행도 고려할 수 있다.

5. 유전자 변이가 발견된 가족의 암예방, 조기진단.

유전자가 발견된 건강한 가족들이 가장 우선해야 할 것은 암예방 수칙 및 국가암검진을 잘 받는 것이다. 유방암, 난소암, 대장암, 췌장암, 전립선암, 피부암 등 발생이 증가하는 암에 대한 예방, 조기진단에 대한 계획을 수립한다. 가족력, 유전자의 위치, 위험요인을 고려하여 검사 시작의 시기, 간격 등을 상의하여야 한다. 특정암뿐만 아니라 많은 종류의 암의 발병 가능성이 증가한다. 예를 들어 흑색종도 증가할 수 있는데, 환자의 개별환경, 가족력 등을 고려해서 선크림 사용 등에 대한 설명도 필요하다. 망막에서 흑색종 발생이 증가할 수 있어서 관련과 협진 및 선글라스 사용에 대한 논의도 필요하다.

위험감소 난소난관절제술(risk-reducing salpingo-oophorectomy)는 가족계획이 끝난 이후 통상 *BRCA1* 변이의 경우 35세 이후, *BRCA2* 변이의 경우 40세 이후, *BRIP1*, *RAD51* 변이의 경우 45세 이후 고려할 수 있다. MMR변이(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)의 경우 개별화하여 위험감소 난소난관절제술의 시기를 정할 수 있다.

| 결 론 |

가족력, 조직형에 따른 유전적 요인의 임상적 평가가 제일 중요하다. 유전자 검사를 통해서 환자의 이차암, 가족의 암발생 및 예방에 대한 계획을 수립할 수 있다. 유전자 변이는 난소암, 난관암, 복막암 환자의 치료법에도 영향을 미친다. 이러한 유전적 요인을 통해서 앞으로 난소암, 난관암, 복막암의 예방, 치료법 개선으로 암환자의 생존율 향상을 기대해본다. WOMB STORY

리-프라우메니 증후군과 코우덴 증후군

장 하 균
고려의대 고려대학교안산병원

> 유전성 암의 위험 평가는 특정 유형의 암 발병 위험이 증가할 수 있는 환자 및 가족을 식별하는데 핵심이다. 유전성 암의 위험도 평가가 유전성 암 증후군의 위험 증가를 시사하는 경우 가족력 수집, 암 발생 위험 평가, 교육 및 상담 확대를 위해 유전성 암 전문가에게 의뢰하는 것이 중요하다. 이번 시간에는 드물지만, 유방암/부인암 발생과 연관이 많은 리-프라우메니 증후군과 코우덴 증후군에 대해서 알아보고자 한다.

| 서 론 |

유전성 암이란 특정한 유전자의 돌연변이에 의해서 발생하는 암으로, 유전자를 통해 세대 간에 대물림될 수 있는 특징을 갖고 있다. 이 때문에 유전자를 공유하는 가족 구성원들 사이에서 비슷한 암이 진단되는 패턴을 보이는 경우가 많고, 일반적인 유병 연령보다 이른 나이에 암이 발생하며, 한 사람에게 두 종류 이상의 암이 진단되는 경우 등이 발생할 수 있다. 한 개체를 이루는 유전자(DNA)는 부모로부터 각각 절반씩 유전자를 물려받는데, 생식세포(정자/난자) 단계에서부터 돌연변이가 존재하는 경우 이를 '생식세포 돌연변이(germline mutation)'라고 한다.

유전성 암은 종양의 성장이나 억제를 조절하는 중요한 유전자의 생식세포 돌연변이로 인해 발생한다. 그리고 어떠한 유전자의 돌연변이에 의한 것인지에 따라 다양한 양상의 유전성 암 증후군으로 나타나게 된다. 유전성 암의 예로는 유전성 유방-난소암 증후군(hereditary breast and ovarian cancer syndrome), 가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis), 린치 증후군(Lynch syndrome), 리-프라우메니 증후군(Li-Fraumeni syndrome), 코우덴 증후군(Cowden syndrome) 등이 있는데, 이번 시간에는 유방암/부인암 발생과 연관이 많은 리-프라우메니 증후군(Li-Fraumeni syndrome)과 코우덴 증후군(Cowden syndrome)에 대해서 알아보고자 한다.

| 본 론 |

리-프라우메니 증후군(Li-Fraumeni syndrome)

1. 원인 및 역학

1969년에 Li와 Fraumeni에 의해 보고되었다. 리-프라우메니 증후군은 일반적으로 염색체 17p13에 위치한 종양억제 단백질 P53 유전자의 생식선 돌연변이와 관련된 유전성 상염색체 우성 질환이다.[1] (그림 1-1). 유전성 유방암의 약 1%를 차지하고, 유병률은 미국에서 1/20,000으로 추정될 정도로 드물다. 리-프라우메니 증후군이 있는 개인의 평생 암 위험은 여성에서는 90% 이상, 남성에서는 70% 이상으로 매우 높다. 유방암, 부신피질암, 중추신경계 종양, 골육종 및 연조직육종의 5가지 암 유형이 리-프라우메니 증후군의 대부분을 차지한다.[2] (그림

1-2). 리-프라우메니 증후군을 가진 경우 부인과 종양, 혈액종양(백혈병 및 림프종), 위장암, 흑색종이 발생할 위험이 증가한다.[1]

2. 임상 양상

리-프라우메니 증후군이 있는 개인에 대한 추적 권장 사항은 주로 "토론토 프로토콜"을 기반으로 한다.[3] 유방암의 경우 검진 권장 사항은 20세부터 6-12개월에 한 번 유방 검사를 시작하는 것이 좋다. 조영제가 있는 유방 MRI 검진은 20세에서 75세까지 권장된다. P53 돌연변이가 있는 환자에서 이온화 방사선에 대한 민감도가 증가하고 방사선 유발 악성 종양의 위험이 증가함에 따라 반복적인 유방 조영술의 안전성에 대한 우려가 있다. 문헌에 일치된 의견은 없으나 유방조영술의 추가적인 민감도가 제한적이라는 점을 고려할 때, MRI(자기공명영상)과 전신확산가중 MRI(whole-body diffusion-weighted MRI)를 교대로 사용하는 경우 이익이 위험을 능가하는 것으로 알려져 있다.[4-6]

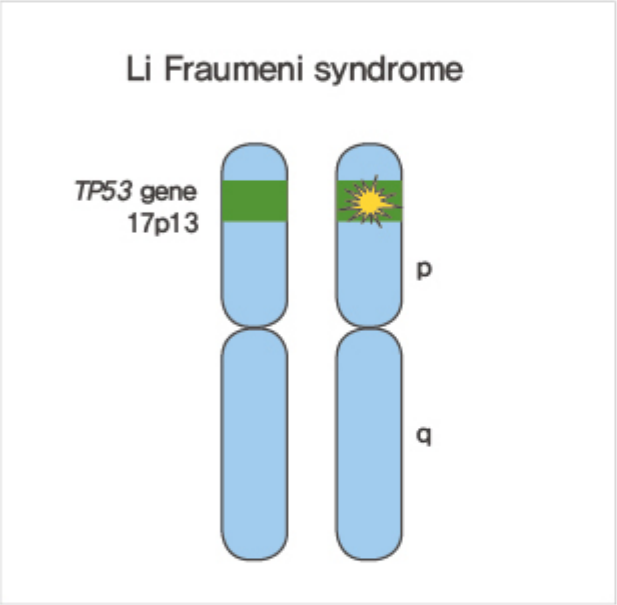


그림 1-1. 리-프라우메니 증후군 유전자 돌연변이 위치

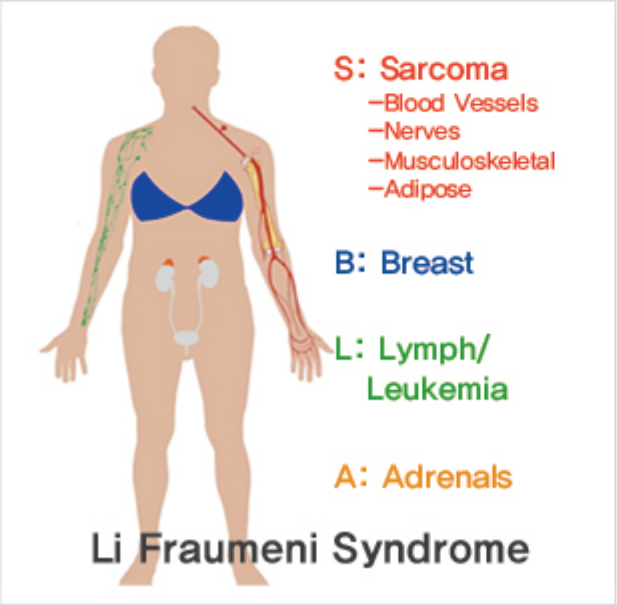


그림 1-2. 다양한 리-프라우메니 증후군 임상양상

유방암 가족력이 20세 이전에 진단된 경우, 유방 MRI는 가장 이른 연령보다 5년 앞서 시작될 수 있다. 리-프라우메니 증후군 여성의 위험 감소 수술에 대한 데이터는 없지만, 위험감소 예방적 양측 유방절제술의 옵션을 고려하고 논의해야 한다.[4] 위장관 암의 경우 25세부터 또는 가족 중 대장암이 가장 먼저 발병하기 5년 전부터 2~5년에 1회 대장내시경과 위내시경을 시행해야 한다. 또한 18세부터 피부암 위험이 증가하기 때문에 매년 피부과 검진을 받는 것이 좋다.

리-프라우메니 증후군과 관련된 다른 많은 암과 관련하여 초기 증상 발견은 매우 어렵다. 일반적인 권장 사항에는 완전한 신체 검사(혈압 평가, 전체 신경학적 검사, 성장 평가, 급격한 체중 증가 또는 감소, 쿠싱양 모양 또는 어린이의 남성화 징후 포함)을 18세까지는 3~4개월에 한 번, 그 이후에는 6개월 한 번 시행하는 것을 권장한다. 매년 전신확산가중 MRI의 시행은 여러 국제 시험의 결과에 기초하여 부신피질암 및 육종의 조기 발견을 가능하게 할 수 있다.[3] 중추 신경계에 관해 매년 뇌 MRI를 권장한다.[3] 여러 번 MRI 조영제를 받을 시 기저핵에서 가돌리늄 축적 가능성을 최소화하기 위해 먼저 이전 MRI가 정상이고 새로운 이상이 발견되지 않은 경우 조영제를 사용한 MRI와 조영제 없는 MRI를 교대로 시행한다.[4] 기존의 암 치료로 인해 골수이형성 증후군이나 백혈병의 위험이 증가된 사람들에서는 주기적인 혈액 검사를 고려할 수 있다.[4]

3. 치료 및 예후

P53은 아직 약물 표적이 아니기 때문에 현재 P53 유전자의 돌연변이를 복구하는 절차나 치료 옵션이 없다. 일반적으로 리-프라우메니 증후군 환자는 방사선 유발 이차암의 위험이 높으므로 진단 및 치료 목적의 방사선 요법

을 가능한 피해야 한다. 마찬가지로, CT(컴퓨터 단층촬영) 스캔이나 X선에 대한 노출은 최대한 피해야 한다. 리-프라우메니 증후군은 개인과 가족에게 많은 영향을 미치는 복합 증후군이므로 의심되는 환자는 리-프라우메니 증후군 환자를 치료하고 유전 상담 및 의료 서비스를 제공한 경험이 있는 전문가와 상의하는 것이 좋다.

리-프라우메니 증후군 암과 산발적으로 발생하는 다른 암의 치료에는 차이가 없다. 소아암 치료의 발전은 대부분의 어린이의 장기 생존을 증가시켰다. 생존자의 일반적인 합병증에는 2차 원발성 악성종양이 포함되며, 이는 대부분 일차 암 발생 후 6~12년 이내에 발생한다. 이차 암은 P53 돌연변이와 같은 유전적 소인으로 인해 발생할 수 있다. 이차암의 위험은 첫 번째 암 진단 시 나이가 어릴수록 증가한다.

코우덴 증후군(Cowden syndrome)

1. 원인 및 역학

코우덴 증후군은 유방, 갑상선, 자궁내막, 신장, 피부, 점막, 뇌의 다발성 과오종성 또는 암성 병변과 관련된 가장 흔한 PTEN 과오종 종양 증후군이다.[7] (표 1). 일반적으로 대두증, 선모종, 유두종성 구진을 가지며 20대 후반에 나타난다.[8] 코우덴 증후군의 추정 발생률은 1/200,000로 매우 낮고, 질병의 임상적 진단이 어렵기 때문에 과소평가되기 쉽다. 코우덴 증후군은 80%의 경우에서 생식계열 PTEN 돌연변이로 인한 상염색체 우성 질환이다.[7]

2. 임상 양상

평생 유방암 발병 위험은 약 85%이며 진단 당시 평균 연령은 38~46세이다.[8] NCCN 가이드라인[9]은 25세부터 6개월에 한 번 임상 유방 검사를 시작하고 30~35세부터 매년 유방 조영술 및 조영제를 이용한 유방 MRI 검사를 권장한다. 그러나 가족 중 유방암이 가장 먼저 발병했던 5~10년 전에 선별검사를 시작해야 한다. 코우덴 증후군 여성의 위험 감소 수술에 관한 데이터는 없지만, 위험 감소 양측 유방 절제술의 옵션을 고려해야 한다.

표 1. Cowden 증후군의 암발생율

발생 가능한 암종	평생 발생 가능성
유방암	25 - 50%
자궁내막암	5 - 28%
신장암	34%까지 발생 가능
대장암	9-16%
갑상선암	3-17%
흑색종	6%

갑상선암(보통 여포성)의 평생 위험도는 약 35%이다.[10] NCCN 권장 사항에 따라 소아를 포함하여 진단 시점부터 매년 갑상선 초음파를 수행해야 한다.[9]

자궁내막암의 위험은 28%에 가깝다.[10] 자궁내막암 검진에 대한 데이터는 없다. 일상적인 부인과 질식 초음파는 특히 폐경 전 여성에서 민감도와 특이도가 낮은 반면, 자궁내막 생검은 매우 민감하고 특이하지만 침습적이다. 따라서 1~2년에 한 번 자궁내막생검을 통한 선별검사를 고려할 수 있으며, 자궁절제술은 NCCN 가이드라인에 따라 사례별로 논의해야 한다.[9]

코우덴 증후군 환자의 절반은 환자의 13%에서 조기 발병(50세 미만) 결장직장암과 관련된 선종성 또는 과형성 결장직장 용종을 가지고 있다.[10] 35세부터 5년에 1회 이상, 증상이 있거나 용종이 발견되면 정기적인 대장 내시경 검사를 받아야 한다. 그러나 검진은 가족 중 대장암이 가장 먼저 발병하는 연령보다 5~10년 전에 시작해야 한다.

신장암은 환자의 최대 30%에서 나타날 수 있다. 흑색종 피부암은 또한 코우덴 증후군 환자에서 증가하며 환자의 5%에서 발생할 수 있다.[10] 40세부터 매년부터 2년마다 신장 영상(CT 또는 MRI를 통해)을 시작하여 신장 세포 암종을 선별하는 것이 권장되는 반면 매년 피부과 평가는 조기 흑색종을 감지하는 데 도움이 될 수 있다.

뇌종양과 혈관 기형은 때때로 코우덴 증후군 환자에게 영향을 미친다. 희귀 중추신경계 종양인 소뇌 이형성 신경절세포종(Lhermitte-Duclos disease)도 코우덴 증후군에서 발견될 수 있다. 그러나 이러한 상태가 발생할 위험은 잘 정의되어 있지 않다. 특히 소아에서 신경학적 증상이 있는 경우에는 정신운동 능력 평가와 뇌 MRI를 시행해야 한다.[9]

표 2. Li-Fraumeni 증후군과 Cowden 증후군의 비교

	유전 방식	유전자	임상양상	부인암/유방암
리-프라우메니 증후군	상염색체 우성 (AD)	*TP53* (17p13)	조기 발병하는 다발성 암종 특징. 특히 유방암, 부신피질암, 중추신경계 종양, 골육종 및 연조직 육종 등 5가지	유방암
코우덴 증후군	상염색체 우성 (AD)	*PTEN* (10q23)	유방, 자궁내막, 갑상선, 신장, 피부, 점막 등에 발생하는 다발성 과오종 종양	유방암 자궁내막암

3. 치료 및 예후

코우덴 증후군 환자의 관리는 전문가 사이에서 이루어지며 주로 환자별 발견에서 비롯된다. 유전 상담은 특히 다른 가족 구성원도 이 질병으로 진단받을 수 있기 때문에 유익하다. 피부 병변은 외과적 절제, 5-fluorouracil, mTOR 억제제, 레이저, isotretinoin 같은 다양한 방법으로 치료할 수 있다. 선별 영상 및 검사를 위해 산부인과 전문의, 위장관 전문의, 내분비 전문의, 피부과 전문의, 신경과 전문의 또는 영상의학 전문의와 같은 시스템별 전문가에게 의뢰하는 것이 중요하다. 예후는 암이 초기에 발견되면 환자는 정상 수명에 가깝게 살 수 있다.

| 결론 |

암의 발달과 치료에서 급성장하는 유전학의 역할은 전문가가 환자로부터 중요한 정보를 얻을 수 있는 능력과 이를 통합할 수 있게 도움을 주며, 특히 리-프라우메니 증후군과 코우덴 증후군과 같은 고위험에 처한 개인과 가족을 식별하고 치료하는 과정에 필요한 지원을 제공할 수 있어야 한다(표 2). 암의 위험을 줄이고 전반적인 임상 결과를 개선하기 위해 새로운 선별검사, 진단 및 예방 개입을 제공해야 한다. 암 유전 상담은 현재 고위험 개인을 식별하고 의사 결정 과정을 촉진하기 위해 정보와 정서적 지원을 제공하는 데 사용되는 과정이다. 현재와 가까운 미래에는 유전학이 암 발병 위험에 대한 답변을 찾고 증가하는 악성 종양의 수와 다양성의 예방 및 치료를 위한 개선된 중재를 기술하는 데 중요한 역할을 할 것이다. WOMB STORY

참고문헌

1. K. Schneider, K. Zelley, K. E. Nichols et al., "Li-fraumeni syndrome," in GeneReviews [Internet], M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al., Eds., University of Washington, Seattle, WA, USA, 1999, https://www.ncbi.nlm. nih.gov/books/NBK1311/.

2. T. Guha, D. Malkin, and " Inherited, "TP53 mutations and the Li-Fraumeni syndrome," Cold Spring Harb Perspect Med, vol. 7, no. 4, a026187, 2017.

3. A. Villani, A. Shore, J. D. Wasserman et al., "Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study," The Lancet Oncology, vol. 17, no. 9, pp. 1295–1305, 2016.

4. C. P. Kratz, M. I. Achatz, L. Brugieres et al., "Cancer screening ` recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome," Clinical Cancer Research, vol. 23, no. 11, pp. e38–e45, 2017.

5. G. R. M. Gondim, M. N. C. Formiga, D. G. Castro et al., "Adjuvant radiation therapy in patients with breast cancer and Li-Fraumeni syndrome: oncologic results and incidence of second neoplasms," Journal of Clinical Oncology, vol. 36, no. 15, 2018.

6. S. Heymann, S. Delaloge, A. Rahal et al., "Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome," Radiation Oncology, vol. 5104 pages, 2010.

7. R. Pilarski, "Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature," Journal of Genetic Counseling, vol. 18, no. 1, pp. 13–27, 2009

8. C. Eng, "PTEN hamartoma tumor syndrome," in GeneReviews [Internet], M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al., Eds., University of Washington, Seattle, WA, USA, 2001, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/

9. National Comprehensive Cancer Network, "Genetic/familial high-risk assessment: colorectal," NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2019, National Comprehensive Cancer Network, Jen kintown, PA, USA, 2019.

10. M.-H. Tan, J. L. Mester, J. Ngeow, L. A. Rybicki, M. S. Orloff, and C. Eng, "Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations," Clinical Cancer Research, vol. 18, no. 2, pp. 400–407, 2012.

유전성 부인암의 진단 I: 진단검사의학

공 선 영
국립암센터 진단검사의학과

“ 유전성 부인암의 진단을 위해서는 생식세포 병원성 변이(germline pathogenic variant) 를 확인해야 한다. 본문에서는 변이를 확인하는 검사의 진행 과정에 대해 간략히 설명하였다. ”

| 서 론 |

유전성 부인암의 진단을 위해서는 생식세포 병원성 변이(germline pathogenic variant)를 확인해야 한다. 생식세포 돌연변이의 확인을 위해서는 유전자 검사가 필요한데 현재 유전성 부인암과 관련되어 한국에서 많이 진행되고 있는 검사는 *BRCA1/2* 유전자 검사 혹은 여러 유전자를 함께 검사하는 NGS (next-generation sequencing) 검사이다. 본론에서는 유전자 검사의 의미, 검사 방법, 건강 보험 요양 급여의 변화와 결과를 소통하기 위한 유전 상담에 대해 살펴 보겠다.

| 본 론 |

유전자 검사의 의미

1) 생식세포 병원성 변이와 체세포 병원성 변이 (somatic pathogenic variant)

유전성 암과 관련된 생식세포 병원성 변이는 주로 부모로부터 물려 받은 변이로 체내 모든 세포가 동일한 변이를 가지고 있는 상태이다. 이에 반해, 체세포의 병원성 변이는 대표적인 것이 암에서 관찰되는 변이로 여러 요인으로 인해 발생한 변이가 체내에서 정상적인 복구 기전에 의해 회복되지 않고 비정상적 변이를 가진 세포가 증식하게 되는 상황을 초래한다. 암에서 관찰되는 체세포 병원성 변이는 종양 유전자, 종양 억제 유전자 등에서 많이 관찰된다(그림 1).

유전자 검사 방법

1) 검체의 종류

암의 체세포 변이를 확인하기 위해서는 종양 조직을 사용해야 하고, 생식세포 병원성 변이 확인을 위해서는 우리 몸의 어떤 세포로 검사를 진행해도 가능하지만 가장 많

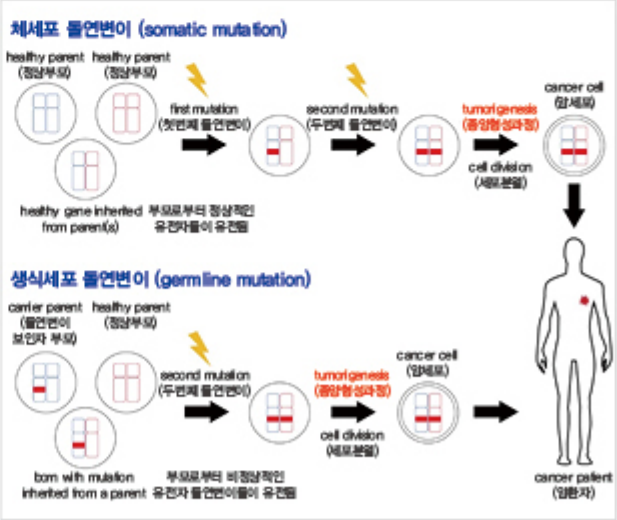


그림 1. 체세포 돌연변이와 생식세포 돌연변이의 차이

*출처: 유전성 암 100문 100답. 국립암센터. p29

이 이용되는 것은 혈액에 있는 백혈구를 이용하는 방법이다. 이 외 몇몇 특수한 상황에서는 피부 조직을 이용하거나, 입 안 쪽의 세포를 이용하기도 한다.

2) 검사 진행 순서

유전자 검사 처방이 되면 EDTA 튜브를 이용해 채혈을 진행하고 채취된 혈액에서 DNA를 추출한다. DNA 추출을 위해서는 상용화된 키트(kit)를 이용하고 검사실에 따라 기기를 이용하거나 검사자가 추출을 한다. 추출된 DNA는 양과 질을 검토한 후 분석을 위한 절차로 진행되는데 주로 염기 서열 분석법이나 차세대 염기서열 분석법을 통해 검사가 진행된다.

A. 염기 서열 분석법

생어 염기 서열 분석법(Sanger sequencing) 이라고도 불리고 DNA 의 관심 있는 특정 부위를 PCR (Polymerase chain reaction) 방법을 이용해 증폭 시킨 후 참조 염기서열과 차이가 있는지 비교 분석하여 확인하는 것을 말한다(그림 2).

B. 차세대 염기 서열 분석법

차세대 염기 서열 분석은 한번에 여러 부위를 확인하기 위해 여러 유전자를 한꺼번에 검사할 수 있도록 고안된 방법이다. 작은 조각으로 분해된 DNA가 합성될 때 염기마다 방출하는 신호를 분석하여 서열 데이터를 생성하는 방식으로 단계는 핵산 전처리, 라이브러리(library) 제작, 라이브러리 염기서열생성, 산출된 데이터 변화 및 분석으로 구성된다.

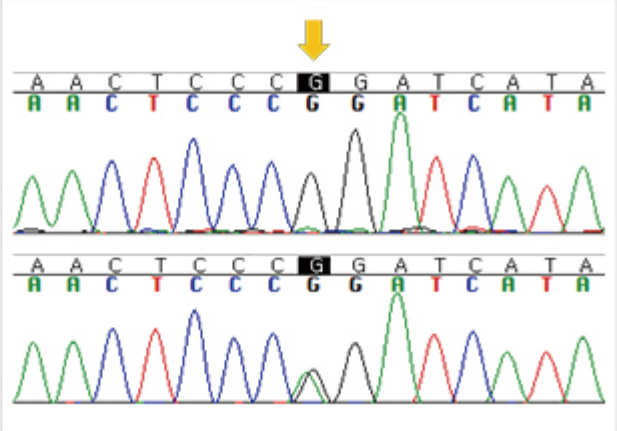


그림 2. 염기서열 크로마토그램으로 확인한 표준 염기 서열의 GG 가 GA로 변경된 염기서열의 변이 확인 결과.

C. 유전자 검사 결과의 해석

유전자 검사 결과의 해석은 최근 발행된 미국의학유전학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 의 가이드라인을 따라 진행된다. 이 가이드라인에 따른 분석을 위해서는 인구 집단에서의 변이의 빈도, 변이가 미치는 생물학적 영향, 기존의 문헌 등 다양한 요소를 고려해야 하기 때문에 기존에 흔히 보고되지 않았던 변이가 검출된 경우 검사 결과가 보고되기까지 상당한 시간이 소요되기도 한다.

3) 유전자 검사에 대한 건강 보험 요양 급여

A. *BRCA1/2* 유전자 검사(2020년 개정)

표 1. *BRCA1/2* 유전자 검사의 적용 기준

1	유방암이 진단되고 환자의 가족 및 친척(3차 관계 이내)에서 1명 이상 유방암, 난소암, 가족 중 남성 유방암, 전이성 전립선암, 췌장암이 있는 경우
2	만 40세 이하에 진단된 유방암
3	만 60세 이하에 진단된 삼중음성 유방암
4	양측성 유방암
5	유방암과 함께 난소암 또는 췌장암이 발생한 경우
6	난소암 – 상피성 난소암으로 난관암과 원발성 복막암이 포함됨. 단 조직학적으로 순수 점액성 난소암은 제외.
7	남성 유방암

B. NGS, 유전성 암 관련 검사(2017년 적용)

BRCA1/2 유전자 검사와 같이 세분화된 기준은 적용되고 있지 않고 유전성 암이 의심되는 경우 시행할 할 수 있다. 따라서, 의료진은 검사를 시행하게 된 이유에 대해 가계도 작성 등을 통해 진료 기록을 상세히 기술할 필요가 있다.

4) 유전자 검사 결과를 환자와 소통하기 위한 유전 상담

유전자 검사 전 환자에게 검사의 의미를 미리 알리고 검사 후에는 결과에 대해 자세한 설명이 필요하다. 환자는 유전자 검사를 이해하기 쉽지 않기 때문에 간단한 브로슈어 등을 준비하는 것이 설명에 도움이 된다. 특히, 병원성 변이가 보고될 경우 환자의 가족도 추가로 유전자 변이가 있는지 확인하고 결과에 따른 검진이나 다른 시술 등이 필요할 수 있으므로 병원성 변이가 관찰된 환자들에게 시간을 확보하여 깊이 있는 상담이 필요하다.

| 결 론 |

앞으로 유전성 암에 대한 검사는 지속적으로 증가될 것으로 보이므로 유전자 검사를 시행하고 이를 해석하고 상담하기 위해서는 많은 경험을 한 의료진들이 이에 대한 다학제적인 지식과 경험의 확산할 필요가 있다. WOMB STORY

참고문헌

1. 「국민건강보험법」제41조제3항 및 제4항, 「국민건강보험법 시행령」 제19조제1항 관련 별표2 및 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」제5조제2항에 의한 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(보건복지부 고시 제 제2017-25호, 제2020-135호)」

2. 유전성 암 100문 100답. 국립암센터. P29

3. 진단검사의학. 범문에듀케이션. 106.3 차세대염기서열분석의 개요. P1219, 106.7 차세대염기서열분석 결과 해석 및 보고. P1223

4. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine. 2015;17(5):405-24.

유전성 부인암의 진단 II: 병리학

김 효 진
서울의대 분당서울대학교병원 병리과

최근 차세대염기서열분석에 기반한 유전자 검사법의 급격한 발전으로 암의 유전적인 원인을 찾는데도 관심이 높아지고 있다. 본 칼럼에서는 병리조직을 활용하여 유전성 난소암을 스크리닝하는 BRCA 유전자 검사법과 유전성 자궁내막암을 스크리닝하는 불일치복구시스템 검사법에 대해 알아보고자 한다.

| 서 론 |

최근 차세대염기서열분석에 기반한 유전자 검사법의 급격한 발전으로 암의 유전적인 원인을 찾는 데도 관심이 높아지고 있다. 암의 유전자 분석은 정확한 진단 및 치료를 위한 표적을 찾는데도 유용할 뿐 아니라, 그 원인이 유전성일 경우 유전 상담을 통해 무증상 환자 가족에 대해 질병을 조기 진단하고, 고위험군에 대한 질환 발병 예방을 위한 전략을 세울 수 있도록 한다. 부인암 중 난소암과 자궁내막암은 성인의 고형암 중 유전성으로 발생하는 빈도가 가장 높은 암종이다. 최근 난소암과 자궁내막암의 발병 빈도가 증가하는 가운데, 병리과에서도 부인암 조직을 이용한 차세대염기서열분석 검사가 증가하면서 이 암종들의 유전성 여부를 확인하는 것에 대한 관심이 높아지고 있다. 본 칼럼에서는 병리조직을 활용한 유전성 난소암/자궁내막암 검사법에 대해 알아보고자 한다.

| 본 론 |

1. 유전성 난소암의 진단 – BRCA 유전자 검사

유전성 암 발생 관련 변이는 암의 발생을 억제하는 유전자(암억제유전자)가 손실되는 현상으로, 선천적으로 부모로부터 물려받은 암 억제 유전자의 이상과 더불어 후천적 추가 손상으로 인해 암이 발생하게 된다. 이러한 유전성 암증후군 환자들은 여러 종류의 암이 다발성으로 발생하는 경향을 보이는데, 유전성 유방-난소암 증후군은 BRCA1, BRCA2 암억제유전자 돌연변이로 인해 유방암과 난소암이 발생하는 대표적인 유전성 암증후군이다. 난소암의 약 5~10%는 유전성으로 알려져 있으며, BRCA 유전자 돌연변이를 가진 여성이 난소암에 걸릴 확률은 17~44%로, 돌연변이가 없는 여성이 약 1.2%의 난소암 발병 위험을 갖는 것에 비해 매우 높은 확률이다. 따라서 난소암 환자에서 BRCA 돌연변이를 검사하는 것은 본인뿐 아니라 가족의 난소암/유방암의 스크리닝과 진단, 치료방침 수립에 중요하다. 최근에는 BRCA 유전자 돌연변이가 있는 백금-반응성 재발성 난소암에 대해서 표적항암제인 PARP 억제제(올라파립, 니라파립)의 치료 효과가 증명되면서 난소암에서의 BRCA 변이 검사는 치료약제 선택을 위해서도 필수적인 검사가 되었다.

기존에는 혈액을 이용한 germline BRCA 검사가 유전성 유방-난소암 증후군 검사로 활용되었으나, 병리과에

서 종양의 병리조직을 이용한 차세대염기서열분석을 통해 BRCA 유전자 변이 유무를 검사할 수 있게 되었다(그림 1). 병리조직을 이용한 BRCA 검사는 germline BRCA 변이 외에도 후천적으로 종양세포에서만 일어나는 somatic BRCA 변이를 검출할 수 있어, PARP 억제제 사용 대상이 되는 난소암 환자를 약 7% 정도 더 찾아낼 수 있다는 장점이 있다. 그러나, 검출된 변이가 germline 인지를 알기 위해서는 혈액을 이용한 BRCA 검사를 추가적으로 시행해야 한다는 한계도 존재한다. 따라서 각 병원의 실정에 맞게 혈액과 종양 조직을 활용한 BRCA 검사를 유기적으로 활용하여 표적치료제의 사용 기회를 높이고 유전성 난소암도 검출하는 것이 중요하다.

2. 유전성 자궁내막암의 진단 – 불일치복구시스템 검사

자궁내막암의 약 3~5%는 유전성이며, 유전성 대장암과 관련된 린치증후군이 대부분의 원인을 차지한다. 린치증후군은 DNA의 복제 이상을 고쳐 주는 중요한 유전자(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM 등)에 돌연변이가 생겨, DNA 수복이 되지 않아 잘못된 부분이 누적되어 여러 장기에 암이 발생하는 경우이다. 린치증후군 환자에서 가장 흔하게 발생하는 암종은 대장암(70~80%)이며, 자궁내막암(40~50%)이 두 번째로 흔하게 발생한다. 진단을 위해서는 DNA 복제 이상 복구 시스템(mismatch repair system)에 대한 검사가 필요한데, 1) 복구 시스템에 관여하는 유전자에 이상이 있는지를 검사하는 방법과 2) 복구 시스템 이상으로 DNA가 수복되지 않아 불안정해졌는지 결과를 검사하는 방법이 있다(그림 2). 먼저 유전자 이상 여부를 검사하는 방법으로는 자궁내막암 병리조직을 이용해 MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 단백질의 발현여부를 면역조직화학염색으로 확인하는 방법이 가장

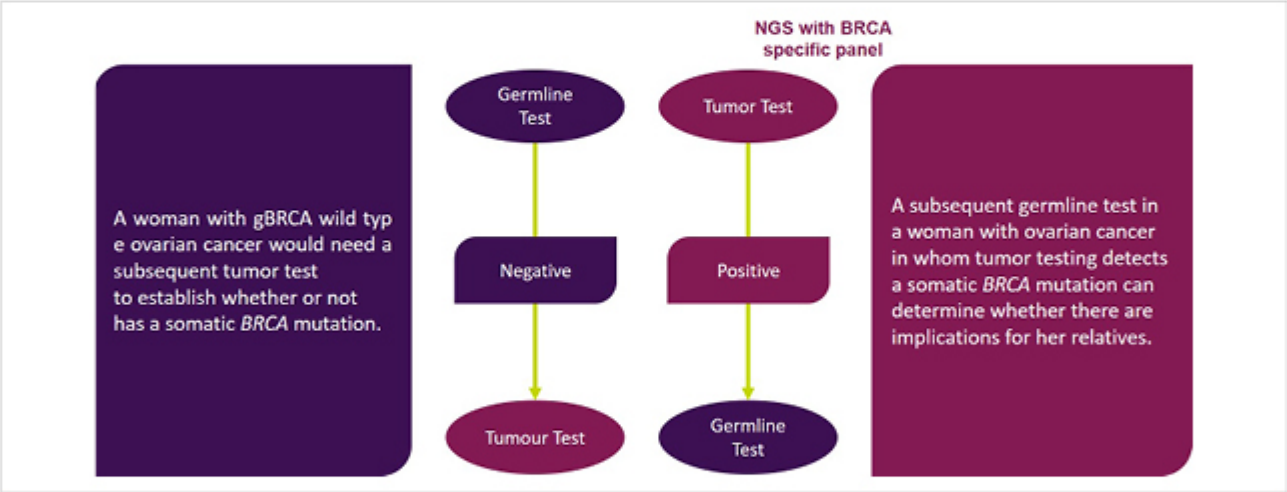


그림 1. 최적의 BRCA 테스트 알고리즘

*출처: Yates M et al POSTER ESMO 2014; Pennington K et al Clin Cancer Res 2014; 20(3): 764–75)

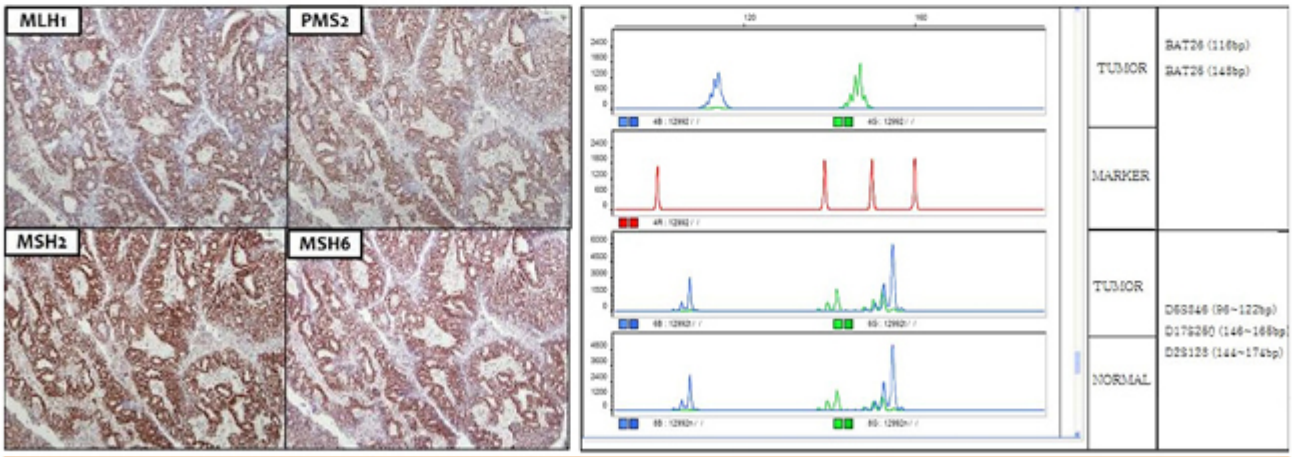


그림 2. 불일치복구시스템을 검사하는 두 가지 방법

널리 사용된다. 복구 유전자에 이상이 생긴 경우, 면역조직화학염색에서 이상이 있는 유전자에 해당하는 단백질이 발현되지 않는 것을 확인함으로써 검출할 수 있다. 현미부수체 불안정성 분석법(microsatellite instability, MSI)은 불일치복구유전자의 이상으로 인해 유전자에 불안정성이 나타나는 것을 5개의 표지자로 검사하는 방법이다. 두 검사법은 95% 내외의 일치도를 보인다고 알려져 있다. 유전자 이상을 면역조직화학염색으로 검사하는 방법이 많은 병리과에서 쉽게 검사할 수 있으면서도, 이상이 있는 유전자를 확인하는 직접적인 방법이기 때문에 좀 더 보편적으로 사용되고 있다.

최근에는 불일치복구시스템 이상이 있는 종양에서 면역관문억제제의 좋은 치료효과가 증명되고 있어, 자궁내막암에서의 진단 검사는 유전성 여부의 스크리닝과 더불어 치료제 선택에도 중요하다.

| 결 론 |

유전성 부인암의 진단을 위한 검사는 환자의 2차암 뿐 아니라 가족의 관련암 예방 및 조기진단에 매우 중요하다. 병리조직을 활용한 검사가 유전성 암의 스크리닝에 중요하며, 유전자이상이 발견된 경우 혈액을 통한 유전성 여부 검사 및 유전상담으로 이어지는 것이 중요하다. WOMB STORY

참고문헌

1. SEER Stat Fact Sheets: Ovarian Cancer: Accessed June 30, 2020. Available from http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html..
2. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 2014 Feb 1;20(3):764-75.
3. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020 Apr 10;38(11):1222-1245.
4. Dumbrava EI, Brusco L, Daniels M, et al. Expanded analysis of secondary germline findings from matched tumor/normal sequencing identifies additional clinically significant mutations. JCO Precis Oncol. 2019;3:PO.18.00143.
5. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. Ann Oncol. 2017 Jan 1;28(1):96-102.
6. Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. Int J Gynecol Pathol. 2021 Jan;40(1):5-16.

유전성 부인암 환자 및 가족 상담

김 민 규
성균관의대 삼성창원병원

> 유전(Genetics)현상은 지구상의 다양한 종의 생물학적 특징이며 인류의 생존 본능에 대한 그 연속성에 뿌리를 하고 있다. 하지만 유전에 의한 질병관련성 등이 인식되고 알려지게 된 것은 인류역사상 비교적 최근 반세기 정도의 일로 이후 발전을 거듭하여 지금은 차세대염기서열분석(NGS: Next Generation Sequencing)등 간단한 절차를 통해 인간유전자 서열분석(Human genome sequencing)이 가능해지고 특히 암환자발생이 사회적 비용부담과 삶의 질을 저하시키는 심각한 부작용이 사회공동체를 위협하고 있음을 실감하는 요즘 암유전자 분석으로 인한 정밀의학(Precision medicine)의 시대에 접어들어 선 지금에도 첨단 검사의 그 시발점에는 유전성암에 대한 암환자와 그 가족 상담이 기초가 될 수 있어서 그 중요성이 아직도 남아 있다고 할 수 있다.

| 서 론 |

유전성 부인암관련 환자와 가족 상담의 중요성을 인식하고 그 방법과 의미를 암유전자 검사(Genetic test)로 연결하여 표적치료(Target treatment), 예방(Risk reduction), 관찰(screening)의 도구로 쓸 수 있음을 이해하고 그 실용적 가능성을 높임에 의의를 둘 수 있다.

| 본 론 |

유전성 부인암 환자의 상담

1) 유전성 부인암의 인지

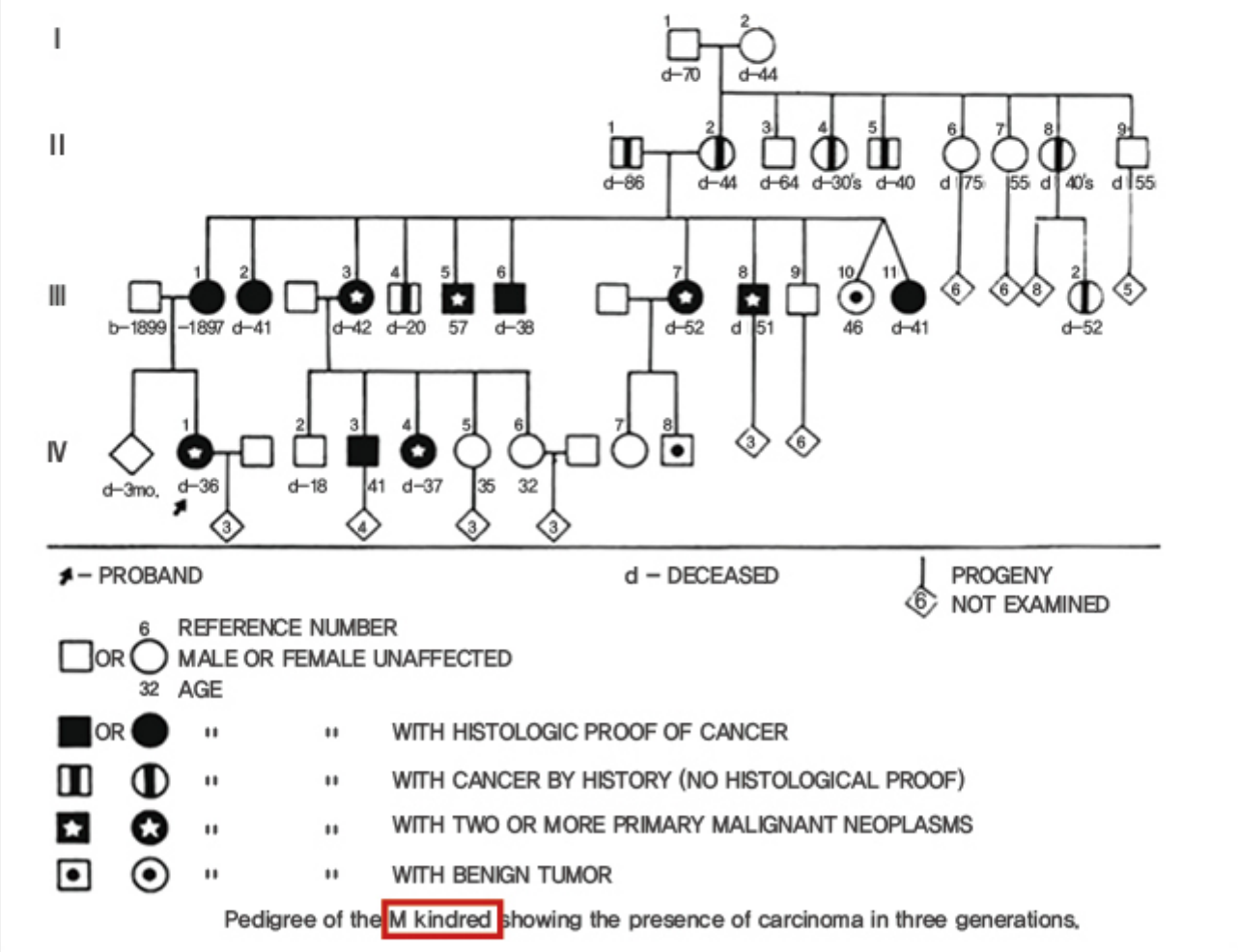
암환자의 진단 후 적절한 치료가 제공된 후 이후 재발 관련 추적관찰에 대해서는 암진료의의 기본적인 덕목으로 다양한 근거기반 임상시험 논문을 바탕으로 한 권고안(guideline)에 따라서 진행하는 부분은 이미 상당 부분 널리 알려져 있다. 하지만 원발암 관련 원인과 추후 이차암의 원인으로 밝혀질 수도 있는 유전성암유전자 관련 검사와 시행을 위한 상담은 보통 의료진의 적극성, 환자의 불안감과 회피, 제한된 기관의 유전상담사의 상담 여하에 상당부분 맡겨져 있고 필수 불가결한 요인으로는 인식되고 있지는 않다. 보험급여화 등 추가비용의 문제도 그 한 이유가 될 수 있다. 최근에는 치료적인 효과와 관련된 암유전자 임상연구 보고로 인하여 좀 더 적극적인 치료적 관점과 맞물려 그 관심이 늘어나기는 했지만, 치료(Therapeutic)적 목적의 암유전자의 활용성은 좀 더 늘어났지만, 예방적(Prophylactic) 암유전자의 활용성은 크게 주목 받지 못하고 있는 부분이 있다. 그것은 이상이 보이지 않는 정상 장기를 그 가능성만 보고 예방적 수술이나 위험도를 고려한 선별검사, 예방적 화학 약물치료 등도 한국적 보험상황과 국가/직장 건강검진이 보편화되어 있는 상황 등 복합적인 요인이 작용하고 있다고 볼 수

있다. 모든 암환자가 유전성 요인을 가지고 있다고 말할 수 없지만 모든 암환자에게는 유전성 위험에 대한 상담과 그 발견을 위한 최소한의 또는 비용 적절한 검사에 관한 안내는 되어야 하고 최초발견자가 그러한 책임을 다하는 것이 바람직하다고 할 수 있다.

2) 상담의 내용과 방법

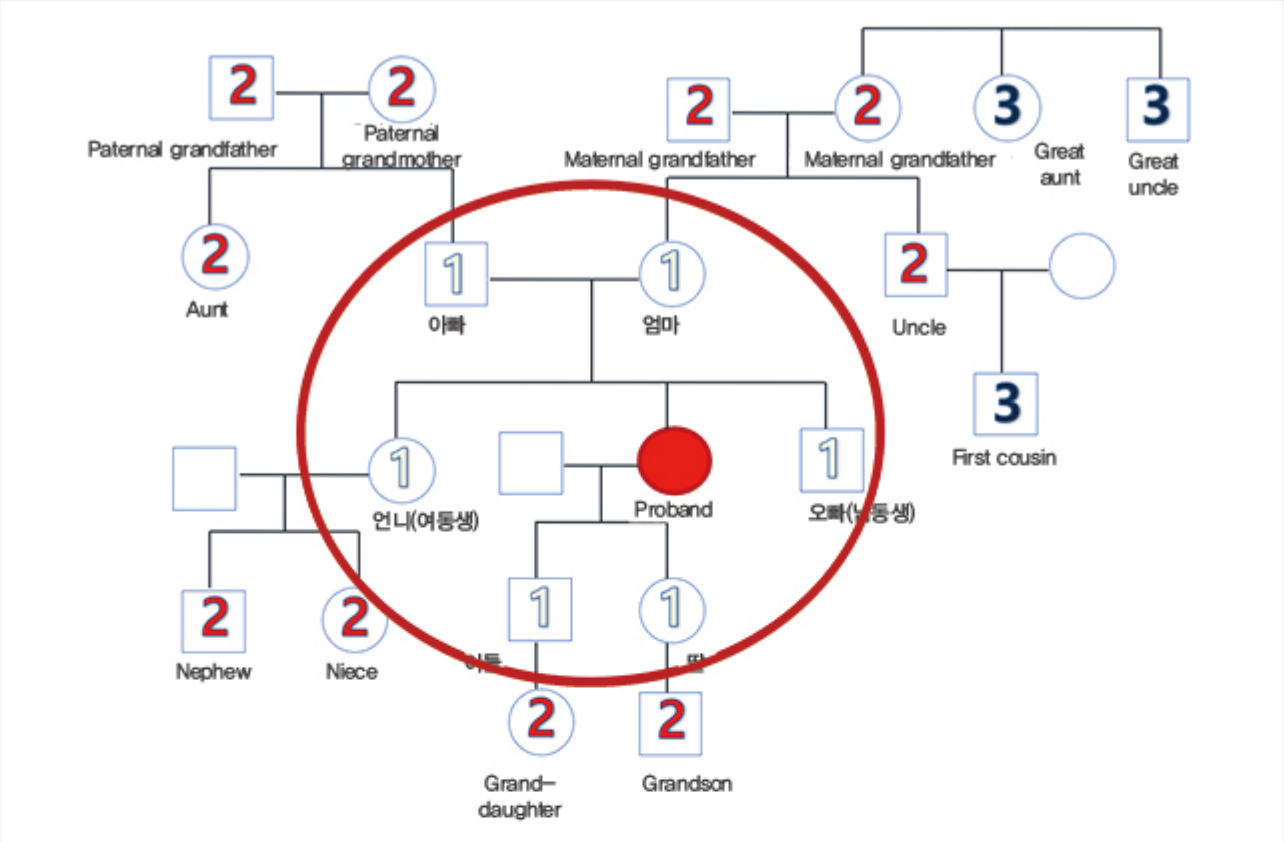
상담의 시작은 가급적 일찍 시작하는 게 좋지만, 암이 임상적으로만 진단되거나 의심되는 시점보다는 조직검사나 수술을 통한 병리학적 확정진단과 치료 방침이 어느 정도 공고해지는 시점 그리로 환자분이 암과 관련하여 의료진이 제공한 치료와 관련하여 비교적 신체학적 징후가 회복되는 시점, 환자분도 집중하고 긍정적인 자세로 경청할 수 있는 시점부터 시작하는 것이 바람직하다. 먼저 환자의 암진단병기와 현재치료의 적절성과 앞으로의 치료 방침과 예후에 대한 근거기반 연구를 예로 들어 상담으로 시작한다. 그리고 암에 대한 기존에 보고된 생물학적, 유전적인 특징들을 이야기한다. 그 다음 암발생 원인에 대한 합리적인 위험요인들과 재발/전이, 2차암 가능성에 대한 기존보고와 현재 암표준치료지침상의 목록에 대해서 이야기한다. 이후 가족력을 좀더 상세히 검토한다. 이 경우 기존 간호기록과 초진차트를 참조하지만 가능한 한 충분한 시간을 두고 기억이 미치는 한도내의 전 가족력을 조사한다. 이 부분은 시력/청력 장애를 고려하여 다른 가족의 도움을 받기도 하고 설문지로 보조할 수도 있다. 가능한 정보로는 암발생가족의 원발장기와 전이장기 조직학적 진단여부, 발생연령 과 암환자와의 친척 관계(1st degree, 2nd degree, 3rd degree relative)를 확인한다. 이후 암유전자 선별검사와 확진 검사를 상담하고 이의 필요성과 비용, 의의, 활용도에 대해서 상담한다. 암유전자 검사 전 1차 검사를 위한 상담은 이것으로 종료하고 환자분의 질문과 불안감 등에 대한 상담과 생각할 시간을 드린다.

표 1. 린치 박사님 논문 가족력조사 예시



*출처 : 참고문헌 3 인용

표 2. 가족력 조사 참고 자료



*출처 : Revised from NCCN guideline

표 3. 가족력 조사 설문지

다음질문은 환자분의 어머니(아버지)쪽 친척들에 대한 질문입니다. 각각 친척에 대해서 각각의 칸에 대답해주세요.
각 질병에 대해서 있으면 "예" 에 답을 해주시고 가장 가까운 나이를 기억나는 대로 옆에 칸에 기입해주세요.
"원발암"은 암이 발생된 곳을 말하고 전이나 퍼진쪽을 말하는것이 아닙니다.

친척	성별		살아있으신가요?		현재 나이 (돌아가셨을때 나이)	난소암을 진단받은 적이 있나요?		자궁암을 진단받은 적이 있나요?		유방암을 진단받은 적이 있나요?		대장암을 진단받은 적이 있나요?		다른 원발암을 진단받은 적이 있나요?		
	남자	여자	예	아니오		예	아니오	예	아니오	예	아니오	예	아니오	예	아니오	어떤 암인가요?
엄마 (아빠)																
할머니																
할아버지																
엄마의 형제,자매1																
사촌1																
사촌2																
사촌3																
사촌4																
엄마의 형제,자매2																
사촌1																
사촌2																
사촌3																
사촌4																

이후 결과가 나오는 시점에 2차 상담(검사의 결과, 의미, 활용성)을 이전과 같이 똑같이 진행한다.

유전성 부인암 가족의 상담

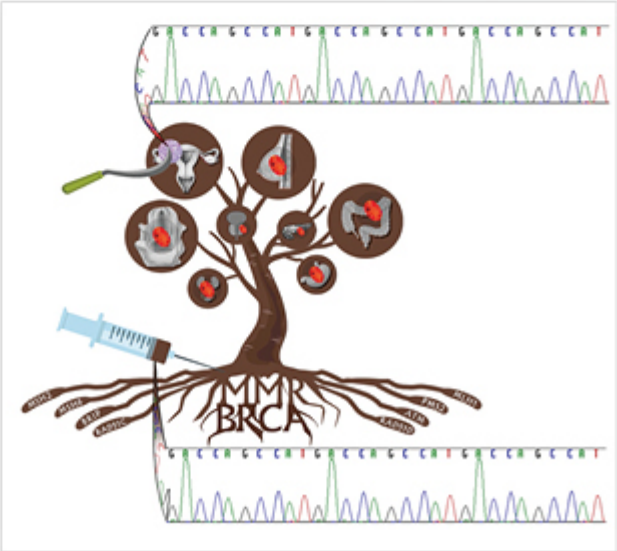
1) 유전성 부인 암환자 가족상담의 연결

부인 암환자도 다른 암환자들처럼 의사 간호사를 비롯한 의료진의 지속적인 치료를 받지만 상당부분 가족들의 보호와 지원을 받는 것이 현실이다. 부인 암환자의 특성상 보호자분들이 딸이나 며느리 등이 많이 이 역할을 하고 있으나 아들, 사위, 남편이라고 해서 중요성이 떨어진다고 할 수 없다. 전문간호사나 요양사들이 많이 그 기능을 대체하고 있지만 암의료진은 필수적으로 가족과의 정기적인 또는 부정기적인 접촉이 이루어진다. 유전성부인암 관련해서는 가족들과는 1차 상담 시에 추가 정보 획득과 비용에 대한 고민 상담을 이유로 2차 결과 후에는 가족성 유전검사 결과대처를 위한 상담을 시행할 수 있다.

2) 가족상담의 내용과 방법

먼저 가족 면담의 과정도 이전 환자 면담과 크게 다르지 않다. 다만 가족의 경계와 범위를 가족도 예시를 참조하여 가능한 한 관련 가족 분들이 많이 올 수 있으면 같이 진행할 수도 있고 개별진행도 가능하다. 다양한 기관과 병원에서 병리조직과 혈액을 이용한 검사, 서비스들이 진행 중에 있고 암환자의 이상 변이 중 가족에게 미칠 수 있는 이상 유전자 부분에 대해서만 검사의 진행 여부를 결정하면 된다.

표 4. 유전성부인암과 유전검사에 대한 포괄적 이해도



이 경우 확정 암환자의 관계를 먼저 확인하고 암유전자 변이가 보인자(Healthy carrier)에게 미치는 영향에 대한 기존의 알려진 보고들을 설명 드리고 동의 후 진행합니다. 역시 1차 상담 후 검사 결과 후 2차 상담(예방적 수술적 치료의 비용과 효과 부작용에 대한 설명과 차별적 선별검사를 통한 조기발견의 의미와 화학적 예방약의 의미와 종류 비용과 알려진 효과에 대한 설명)을 드리고 암유전자 검사가 양성/음성이 나오든, 유전적인 영향을 받든 안 받든 기본적인 암환자의 발생률/치명률을 같이 설명하는 게 좋을 것이다.

| 결 론 |

정밀의료 시대, 표적치료 시대에도 암환자와 가족에 대한 상담교육은 그 기초자료가 되는 암유전자 검사의 시작이라고 볼 수 있다. 암환자를 보는 의료진이든 예비 암환자를 보는 의료진이든 그 중요성에 대해서는 암이 사망원인의 중요한 이유가 되는 현시대에서 필요한 덕목이 되어야 할 것이다. WOMB STORY

참고문헌

1. NCCN Guideline V1.2021 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal www.nccn.org

2. NCCN Guideline V1.2022 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast,Ovarian,and Pancreatic www.nccn.org

3. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med 1966; 117: 206-12.

4. Min Kyu Kim, The gate-keeping role of surgeons with regard to endometrial cancers in Lynch syndrome: J Gynecol Oncol. 2017 Jan;28(1): e17

오페라와 삶 그리고 나

국 윤 종
성악가(테너)

눈에 뜨거운 불이 켜지면 거침없이 뛰쳐나가던 열혈 소년이 있었다. 여기를 봐도 벽, 저기를 가도 벽... 뭘 그리 하지 말라고 나를 구속하는지.. 늘 한숨만 쉬며 욕을 늘어놓던 소년.

해야만 하는 공부는 점점 쌓여 곰팡이 냄새 나는 독서실로 내몰리며 그곳에서 작은 인생을 계획하던 그 소년은 무엇을 하고 싶은 건지, 뭘 하며 살아야 하는 건지 고민하는 청년이 된다. 무언가를 두들기면 기분이 좋아지며 흥분이 되었다. 냄비와 그릇들을 모아놓고 젓가락으로 두드리며 리듬을 타면 괜히 좋았다. 그래서 조심스레 비어있는 평일 작은 교회로 향한다. 악기가 있는 곳으로...

어느새 악기에 적응이 되어 있는 청년은 군악대에 입대한다. 강원도 산골 사단 군악대. 빨간 행사복에 북을 메고 잔뜩 긴장하여 목에 쥐가 날 지경이다. 긴장 속에 의지할 곳을 찾아 교회로 향한다. 마음껏, 목청껏 소리치며 노래하며 찬양할 수 있던 곳, 아니 발악하며 영혼의 분노를 표출하던 곳. 교회. 왜 나는 이런 초라한 모습인지.. 아무것도 없는 존재인지.. 도대체 왜 내가 이곳에 있는지.. 외치고 따지고 몸부림쳤던.. 그리고 초코파이..

성가대에 들어갔다. 크리스마스, 갑자기 칸타타 곡 중 솔로 파트를 명받았다. 연습 중 뜨거운 것이 심장에서 폐를 거쳐 횡경막 아래로 뚝 떨어졌다. 단전에서 어색한 힘들이 느껴지며

내 목에 에너지를 공급한다. 순간 다른 차원의 감각을 경험한다. 타악병 업무에 성악병 업무가 추가된다. 목표는 사단 창립기념 행사. 이젠 제법 단전의 모여있는 에너지들이 일정 음정 이상 유지되며 움직일 수 있게 되었다. 마치 기어 다니던 존재에서 기립할 수 있는 차원으로의 경험이랄까.. 적는다..모든 감각을.. 다 기억하지 못하므로..

제대가 다가올 무렵 두려움이 찾아왔다. 컴퓨터를 전공으로 하던 나에게 속삭인다. "취직 가능?".."아니.." 다른 전공을 찾기로 하고 아버지께 도움을 청한다. 한의학. 아버지의 조언이었다.

제대 후 다시 공부를 시작한다. 한의사가 되기로.. 체한 것 같다.. 어딘지 모르게 답답하고 거북하다. 뭔가 토해내고 싶어 다시 교회를 찾는다. 피아노 앞에 앉아 소리내어 노래하다가 들어오는 한 청년을 마주한다. "혹시 성악하시나요?" 피식 웃는다. 어 왜 기분이 좋지? 눈에 힘이 들어온다. 박동이 점점 커지며 내 귀를 울린다. 온몸에 전기가 흐르듯 찌릿하다.

내 머리에서 소리가 들린다. "한 번 해봐". 통장 잔고를 확인한다. 군 생활 중 모은 돈 80만 원. 갑자기 용기가 찾아와 손을 내민다. "시작하자"

3개월이 될 무렵 성악과 입시에 합격한다. 두려움이 또 찾아왔다. "너 미쳤니?" 용기를 찾기 위해 교회로 발걸음을 옮긴다. 해도 되나...제가 저 천재들 사이에서...할 수 있을까..

몸부림친다.. 서러워 눈물이 흘렀다.. 하고 싶은데.. 자신이 없다.... 답은 없었다.. 용기가 나지 않아 두려움과 친구가 되기로 작정했다. 사랑하고 의지하는 친구는 아니지만 의심하면서 경각심을 주는 친구로...

두려움은 나를 훈련시켰다. 평균 14시간. 계속 노래하고 연구하고 적어낸다. 극한으로 나를 달리게 한다. 넘어지면 비난하고 조롱했다. 자존감은 바닥을 기어 다니고 악과 깡만 남아 시간을 쪼개고 쪼개어 연습하고 연습했다. 성악을 시작한 지 2년 만에 학교 오페라 오디션에서 주인공이 되고 3년이 되고 4학년이 되어 콩쿠르에서 우승을 한다. 하지만 두려움과 짝하는 교만이 날 찾아온다. 마치 두려움과의 훈련으로 내가 이 성과를 얻은 것처럼 나를 부추기기 시작한다. 무리한 연주와 내 교만함으로 성대를 다치고 동시에 아버지가 소천하신다.

한순간 모든 것을 잃었다. 내 반항의 목표였던 아버지.. 두려움과 친해졌던 이유.. 그런 아버지가 마지막으로 내게 아내를 선물로 주시고 소천하셨다.

아버지가 소천하신 후 두려움을 떼어 놓기 위해 훈련을 한다. 두려움은 내가 알아야 할 것을 모를 때 예측 불가능할 때 주로 찾아옴을 인지했다. 모든 것을 다시 적고 정리한다. 추상적인 감각이 아닌 구체적인 기관들을 명시하고 그 기능들을 연구하고 공부해 나간다. 과학자 베르노이를 만나고 그 법칙들을 이해한다. 뉴턴과 아인슈타인을 만나고 속도와 시공간에 대해 연구하고 상상해 나간다. 물론 이 이론들을 노래하는데 적용하기 위해선 정확한 메커니즘이 필요했다.

유학을 결정한다. 빈 국립음대 학장이었던 교수님으로부터 제안을 받고 아내와 함께 유학길에 올랐다. 내 궁금증과 목표, 그뿐만 아니라 학교 및 비자 모든 것을 해결 받았다. 유학과 동시에 유럽 무대에 데뷔 후 지금까지 연주 활동을 해 오며 아직도 두려움과 이별하기 위해 노력 중이다.

지금까지 제 삶의 과정을 오페라의 주인공 시점(일인칭 형식)으로 한 번 소개해 보았습니다. 제가 어떤 사람인지 보이시나요?

우리는 대부분 삶과 예술은 보편적인 가치 추구의 차원과 방향성이 다르다고 인정하고 서로를 동경하고 자각하며 살고 있습니다. 특히 오페라는 역사적인 한 시점에서 역사의 흐름을 강조하기보다는, 그 시점에서 일어날 수 있을 법한 문학적인 가치를 극으로 표현할수록 사랑을 많이 받습니다.

사람은 누구나 자신만의 성장 방식과 주변 환경으로 인해 고유의 성격을 가지게 됩니다. 그것을 오페라에서는 캐릭터라고 하죠.

오페라의 극 중 인물들을 잘 살펴보면 전후 사정을 잘 이해해야만 그 캐릭터의 대사들이 이해될 때가 있습니다. 마치 '거시기'라는 단어 하나로 이해해야 하는 전라도 사투리처럼 말이죠. 제가 제 인생을 일반적인 이력서로 표현했다면 여러분은 '우와, 대단하네'라는 대부분의 반응을 보이실 겁니다. 왜냐면 제가 그것을 의도했기 때문이겠죠. 하지만 오페라의 삶은 그 인물의 성향을 오히려 입체적으로 객관성 있게 표현해야 합니다. 좋은 것만 아니라 부정적으로 보일 수 있는 부분까지도 말이죠. 그래야 서로 다른 연주자들의 감정이입이 가능해질 테니까요.

또 다른 이유를 조심스레 들여다보면 유럽인들의 자존감 때문이 아닐까 생각해 봅니다. 굳이 잘 보이려 애쓰지 않아도 되는, 눈치를 보지 않아도 자신의 삶에 자족하는 그런 성향으로 인해 이런 유수의 문학적 캐릭터들이 나오는 것이 아닐지, 어떤 이데올로기나 사상, 종교나 철학에 지배당하는 것이 아닌, 향유하고 이끌어가면서 그 안에서 나오는 모든 감정과 감각을 더 소중히 여겼던 성향들이 그러한 캐릭터들을 꽃 피웠다고 생각합니다.

특히 종교와 사상 또는 철학을 선택하고 주도해 나가는 주체인가 아닌가에 따라 표현의 방향성은 매우 달라질 것이라고 생각됩니다. 상상해 보세요. 여러 개의 차원이 방향성을 가지고 진행하다가 서로 부딪히기도, 합쳐지기도 하면서 다른 차원을 만들어 가는 황홀한 장관을 말이죠. 극한의 갈등 상황에서 가장 감동적인 예술이 만들어지는 이유가 아닐까 생각해봅니다. 그래서 *'주도해 나간다.'* 저는 이 표현을 좋아합니다.

제가 테너라는 종족이라는 것을 알고는 굉장히 조심스러운 말로 바뀌었습니다만.(^^). 아! 테너(TENOR)는 성악가의 PART중 높은 음역대를 부르는 가수를 말합니다. 다 아시겠지만.

- SOPRANO – 여성 고음음역대
- Mezzo SOPRANO – 여성 중고음음역대
- ALTO – 여성 저음 음역대
- TENOR – 남성 고음음역대
- BARITON – 남성 중고음 음역대
- BASS – 남성 저음음역대

기본적으로 성악가를 음역대에 따라 이렇게 분류합니다. 다른 파트들이 주역으로 연주하는 오페라도 종종 있지만, 주로 SOPRANO, TENOR가 담당합니다. 극적인 음역대를 가졌기 때문이죠. 그 중 테너는 남성의 음역대와 여성의 음역대를 넘나드는 파트로 굉장히 어려운 테크닉들을 소화해야만 합니다. 그래서 머릿속에 늘 소리 생각으로 가득 차 있어 다른데 쓸 머리가 없다고 다른 파트의 성악가들에게 테너를 한 종족으로 분류하는 농담이 나오게 된 거죠..

'신은 남자, 여자,,,,,그리고 테너를 만드셨다,,'(^^) 이 어려운 테크닉들을 훈련하기 위해선 대단한 믿음과 확신이 필요합니다. 이 훈련을 통해 깨달은 바는 '정확한 목적의식과 방향성이 있으면 믿고 힘을 빼야 한다'라는 것입니다. 아마도 모든 분야에 적용되는 깨달음이 아닐까 생각됩니다.

저는 오페라를 통해 많은 인생을 살아봅니다. 이번 연도만 해도 재미있는 역할들을 합니다, 생상의 오페라 "삼손과 데릴라" 중 삼손역과 이건용 선생님의 오페라 "박하사탕"의 영호역까지, 성경 속 사사인 삼손부터 대한민국 근.현대사의 중요한 부분인 5.18 광주민주화운동을 다룬 영화 속 주인공까지..

저는 캐릭터 분석을 할 때 그 사람이 실제로 되어 보려고 노력합니다. 다시 말해 그 상황 속으로 저를 밀어 넣어 보는 것이죠. 그때 어느 한 지점에서 제 성향과 일치하는 캐릭터를 발견합니다. 저는 이것을 "관념의 상태"라고 표현합니다. 관념의 상태에서의 제 모든 행동과 표현은 고스

란히 캐릭터의 표현이 되고 이 정도까지 오게 되면 당연히 성공적인 무대가 됩니다. 이 때 청중의 환호와 감동의 눈물은 제 노력의 피땀을 내일의 에너지로 바꿔줍니다. 그런데 아이러니하게도 우리는 삶 속에서는 이 모든 준비 과정을 "이해한다"라는 한마디로 살아갑니다. 때로는 감동과 환호도 없이 말이죠...바꿔 말하면 "이해한다"라는 단어 하나를 실현하는데 저는 이렇게 오랜 시간이 걸리는 거죠. 맞습니다! 저는 무엇을 하나 깨닫고 실천하는 데 시간이 오래 걸리는 둔재입니다. 하지만 행복하게 오늘도 무던히 연구실에서 악보와 연애 중입니다. .약속받은 내일을 위한 에너지를 믿기에.. 울고 웃고 싸우고..... 이 모습이 "내 삶"이라는 오페라의 주역인 "나"입니다.

이글을 보시는 여러분의 모습이 저는 굉장히 궁금합니다. 각자의 삶에서 역할이 무엇인지 분명히 알고 계신가요?. 그렇다면 힘써 믿고 기도하며 훈련하세요. 포기하거나 쓰러지지 않기 위해 버티지 마시고 주인공이 되세요. 주인공은 끝까지 갑니다. 그게 주인공이니까요.

저는 오페라를 통해 삶을 배우는 오페라 가수입니다. 때로는 사람을 즐겁게 해주는 광대로, 때로는 시대를 동감하는 민중으로, 때로는 무대를 통해 풍자하는 개혁자로, 진심으로 내 신을 찬양하는 신봉자로... 이렇게 삶을 무대로 만드는 프로입니다. WOMB STORY

2021. 9. 1 서울 카이로스에서

PROFILE

Tenor 국윤종(Oliver KOOK)

테너 국윤종은 연세대학교 음악대학 성악과에서 최승태 교수를 사사하였고 수석으로 졸업하였다. 재학 중 그는 중앙콩쿨에 입상하였으며 동시에 KBS 콩쿨 우승, 부산 고태국 콩쿨에서 대상을 수상하였고 문화체육부 장관상을 수상하였다. 2002년 연세대학교 정기오페라 'La Boheme' 의 주역으로 큰 성공을 거둔 그는 오스트리아 빈 국립음대에서 오페라과와 리트 & 오라토리오과에서 최고 연주자과정을 최고 점수로 수료하였으며, 재학 중 스페인 빌바오 국제 음악콩쿨 3위, 프랑스 마르세이유 국제 오페라 콩쿨 우승, 스위스 제네바 국제 음악 콩쿨에서 우승하여 클래식 세계에 대한민국의 위상을 드높였다.

세계적인 권위의 콩쿨들에서 우승을 한 그는 뉴욕 카네기홀(Music Olympus Festival 초청) 콘서트, 러시아 St. Petersburg Hermitage Theater 초청 협연 콘서트, 독일 Leipzig Gewandhaus 초청 콘서트, 오스트리아 빈 Konzerthaus Wiener Symphony 초청 협연 ,일본 Tokyo Metropolitan Symphony Orchestra(T.M.S.O.) 초청 'War Requiem' by B. Britten solist, 일본 TMSO 초청 Suntory Hall, Bunka Kaikan, Tokyo Metroplitan Theater 협연, 노르웨이 Bergen 국립오케스트라 초청 협연, 스위스 제네바 Victoria Hall Swiss Romande Orchestra 협연 등 수 많은 도시의 국립, 시립, 왕립 오케스트라와 협연하였다. 그 중 일본에서 지휘자 Kasushi Ono와 협연했던 B. Britten 의 'War Requiem'은 명연주로 회자 되며 지금도 꾸준히 러브 콜을 받고 있다.

오페라계에서의 그의 업적은 독일 Regensburg의 벨리니의 오페라 'NORMA'의 Pollione 역으로 시작하여 독일 Hannover 극장을 거쳐 그가 수학했던 빈 Volksoper에서 다시금 빛을 발했다. 빈에서의 그의 데뷔는 오페라 'RIGOLETTO'의 Il Duca Mantova역으로 오스트리아 국영방송(O.R.F.)에 라이브 중계되었으며 이후 그는 빈 VOLKSOPER의 간판 주역가수로 자리매김하며 그의 이력을 한 층 더 다져나갔다. 오페라 'La Boheme'. 'Rigoletto', 'La Traviata' 는 100회 이상의 러브 콜을 받았으며, 그 외에 활동한 작품으로는 오페라 'Carmen', 'L'Elisir d'Amore', 'Il Pirata' , 'Un Giorno di Regno', 'Das Land des Laechelns', 'Zirkus Prizessin', ' Andrea chenier', 'Tosca', 'Norma', 'Ernani',' Un Ballo in Maschera' 등 주옥같은 작품의 주역가수로 '빛나는 색채의 이지적인 해석력의 빛나는 예술가' 라는 호평을 받으며 전 세계적으로 사랑을 받아왔다.

최근 국내에서는 국립 오페라단의 초청으로 J.Massenet의 오페라 'MANON', J.Offenbach의 오페라 'Les Contes d'Hoffmann', K.Weil의 오페라 'Aufstieg und Fall der Stadt Mahagonny', L.v.Beethoven 오페라 'Fidelio', 오페라 'La fanciulla del West' 그 외에도 오페라 'ERNANI', 창작 오페라 ' 백범 김구', 창작 음악극 'POEM LINE', 창작 오페라 '박하사탕'의 주역 가수로 성공적인 무대를 이끌어 내었다.

작품의 경계를 뛰어넘는 오페라 가수로써 테너 국윤종은 다가올 2021년 국립 오페라단과 함께할 '삼손과 데릴라'에서 그 위대한 존재감이 계속해서 기대되는 오페라 가수로, 힘든 시기에 많은 이들에게 반은 사랑을 전달하는 영향력 있는 예술가로 기억될 것이다. WOMB STORY

For Cervix, CerviCARE® First

오랜 경험에서부터 시작됩니다.

25년간 축적된 약 600만 건의 빅데이터를 활용하여
음성, 양성의 결과 판정 및 형태학적 특징 변화를 판정할 수 있습니다.

CerviCARE®

CerviCARE AI

인공지능 기능을 통해 의료진의
의사 결정 보조수단으로 활용.
: 정상, 비정상 및 형태학적 이상 발견

Cervi BOX

자궁경부, 외음부 등의 여성 질환
추적관찰을 위한 서비스.

Cervi SHARE

집단지성 공유서비스.
의사와 의사간의 지식공유 및
의료사례, 최신 지견 교류 수단.

Cervi TEM

진료실 내 정기적인 상품 등의
재고 및 발주 결재 수단.

☎ 수탁검사. 엔티엘의료재단 031-896-4450 ☎ 제품문의. (주)엔티엘헬스케어 02-401-7799