

## BRCA 돌연변이 가계의 심리상태 및 삶의 질 평가

<sup>1</sup>분당 서울대학교병원 외과, <sup>2</sup>신경정신과, <sup>3</sup>재활의학과  
<sup>4</sup>서울대학교 의과대학 외과학교실, <sup>5</sup>서울대학교 의과대학 암연구소

한상아<sup>1</sup> · 김새리<sup>1</sup> · 강은영<sup>1</sup> · 김정현<sup>2</sup> · 하태현<sup>2</sup> · 양은주<sup>3</sup> · 임재영<sup>3</sup> · 한원식<sup>4</sup> · 노동영<sup>5</sup> · 김성원<sup>1,4</sup>

### Evaluation of Psychosocial Impact and Quality of Life in *BRCA* Mutation Family

Sang Ah Han<sup>1</sup>, Sairhee Kim<sup>1</sup>, Eunyoung Kang<sup>1</sup>, Tae-Hyeon Ha<sup>2</sup>, Jeong-Hyun Kim<sup>2-1</sup>,  
 Eun Joo Yang<sup>3</sup>, Jae-Young Lim<sup>3</sup>, Wonshik Han<sup>4</sup>, Dong-Young Noh<sup>4</sup> and Sung-Won Kim<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, <sup>2</sup>Department of Psychiatry, <sup>2-1</sup>Mental Health and Behavioral  
 Medicine services for Clinical Departments

<sup>3</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University, Bundang Hospital, Kyunggi-do, Korea

<sup>4</sup>Cancer research institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** The aims of this study are to evaluate psychological impact and quality of life according to the cancer diagnosis and mutation status in Korean families with *BRCA* mutations.

**Materials and Methods:** Seventeen affected carriers (AC), 16 unaffected carriers (UC) and 13 healthy non carriers (NC) from 13 *BRCA* mutation families were included in the study. Outcomes were compared with regard to depression (Beck Depression Inventory), anxiety (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), optimism (Reevaluation of the Life Orientation test, LOT-R), knowledge of hereditary ovarian cancer, and quality of life (QoL) (SF-36v2 Health Survey, physical component score [PCS], mental component score [MCS]) among three groups.

**Result:** Level of depression, optimism, and PCS were similar in AC, UC, and NC. Anxiety score was elevated in all three groups. MCS was significantly low in AC than in UC and NC ( $P=0.009$ ,  $P=0.017$ ). Knowledge of hereditary breast and ovarian cancer was high in AC than NC ( $P=0.001$ ). MCS was significantly related to whether patient was affected by cancer ( $P=0.043$ ) and has occupation ( $P=0.008$ ) or not in multivariable analysis.

**Conclusion:** From this cross sectional study, psychological adverse effect was not related to the carrier status of *BRCA* mutation. Elevated anxiety in *BRCA* family members was observed but, independent to affection and the type of genetic mutation. AC showed low mental QoL. Further effort to understand psychological impact and QoL of genetic testing in *BRCA* family members is required for follow-up in clinical aspects.

**Key Words:** *BRCA* mutation, Genetic counseling, Psychology, Quality of life

접 수: 2010년 3월 24일

수정본접수: 2010년 5월 15일

게재승인일: 2010년 5월 30일

게재일: 2010년 6월 30일

책임저자: 김성원

우463-802, 경기도 성남시 분당구 구미동 300번지 분당서울대학교병원 외과

Tel: 031)787-7099, Fax: 031)787-4055, E-mail: BRCAkorea@gmail.com

본 논문은 2008 춘계유방암학회에서 구연 발표되었음.

본 연구는 보건복지부 암정복과제 지원으로 이루어진 것임. (과제번호 0720450)

본 연구는 분당서울대학교 병원 일반연구과제 지원으로 이루어진 것임. (과제번호 02-2007-011)

## 서 론

개인의 암 위험도는 유전자 검사 결과를 통해 추정할 수 있으며, *BRCA* 돌연변이 시 70세까지 유방암에 걸릴 위험성은 평균 60-80%, 난소암의 위험성은 10-20%로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 유전자 검사 결과는 환자에게 알려지는 암 위험도를 기초로 암 검진과 예방법에 있어 집중검사, 타목시펜을 복용하는 화학적 예방법, 유방 또는 난소에 대한 예방적 절제술에 이르는 다양한 선택이 가능하게 된다<sup>2)</sup>. 유전자 검사 결과로 밝혀진 정보는 임상적으로 다양하게 적용되는 유용한 정보들로서 환자의 진료 방침을 세우는 데 도움을 주지만, 중대한 질병의 위험을 알려줌으로써 환자에게 정신적 외상을 초래할 수 있으며, 정신적 외상이 큰 경우 유전자 검사 자체가 환자에게 이득을 제공하지 못하는 것으로 받아들여지는 경우도 있다<sup>3)</sup>. 특히 유전성 암을 치료하는 의사나 관련 정책 입안자에게 유전적 검사에 수반되는 정신적, 심리적인 부작용의 빈도나 강도가 우려의 대상이 된다<sup>4)</sup>.

서구에서는 *BRCA* 관련 유방암의 고위험군을 대상으로 심리적, 교육적 상담의 필요성을 밝히기 위해 유전자 검사를 받는 대상자들의 정신적 부담을 이해하고자 하는 노력을 지속해 왔다. 유전성 유방암의 위험도가 높다는 것을 인지하는 것은 만성적인 스트레스와 부정적인 심리사회적 결과를 일으키는 것으로 알려지고 있다. 암과 관련한 스트레스에 대한 연구 결과를 보면, 유방암 환자의 직계 준비속들은 암과 관련된 스트레스와 전반적인 정신적 부담의 증가 조건을 보였다<sup>5, 6)</sup>. 그러나 다른 연구들에서는 고위험 집단의 정신적 부담이 일반 인구집단 표본과 차이가 없다고 보고함으로써<sup>7, 8)</sup>, 암과 연관된 정신적 부담 증가 여부는 여전히 많은 논쟁점을 지니고 있다<sup>9, 10)</sup>.

*BRCA* 유전자 검사와 관련된 심리적 스트레스도 돌연변이 보유와 암 이환 여부에 따라 다양하게 보고되고 있다. 보인자들은 검사 직 후 단기적 불안 또는 암 위험에 대한 스트레스를 느낀다는 보고가 있고<sup>11-14)</sup>, 한 문헌 고찰에서는 자신이 암에 걸리지 않은 경우라면 보인자라 할지라도 검사로 인한 스트레스가 증가하지 않았고, 보인자가 아닌 경우에는 돌연변이가 없는 사실을 통보 받고, 오히려 우울과 불안 및 스트레스가 감소하는 정신적인 이득을 얻었다고 보고하였다<sup>15)</sup>. 또, 암 생존자들에 대한 연구에서 일부는 정신적인 부담이 증가하지 않았다고 하나, 일부 생존자들에서는 검사 진행과정

에서 부가적인 정신적인 부담을 경험하였다고 하였다<sup>15)</sup>.

비록 장기간 지속되지 않는다 하더라도 유전자 검사를 받는 대상자들이 검사 직 후 정신적 부담을 겪는 것은 분명하나, 그 반응과 정도는 일관되지 않은 것으로 보인다. 더욱이, 유전자 검사에 대한 인종, 국가 및 문화적 심리 반응과 순응도가 다르기 때문에<sup>16)</sup>, 한국적인 사고방식과 문화배경에 기반하여 한국인 돌연변이 가계의 심리를 이해하는 연구가 필요하다. 최근 한국인에서의 유전성 유방암에 대한 관심과 연구가 활발해 지고 있으며 이를 반영하듯 유방암학회 주도의 한국인 유전성 유방암 연구가 진행되면서 국내 유방암 크리닉에서 이미 상당수의 *BRCA* 돌연변이 보인자가 발견되었다<sup>17)</sup>. 유전자 검사가 상용화되는 만큼, 유전상담도 그에 발맞추어 발전이 되어야 하나, 현재까지 국내에서 유전자 검사를 받는 유방암 환자 또는 돌연변이 가족구성원의 심리적 부담의 이해를 높이고자 하는 노력은 미미한 것이 현실이다.

본 연구는 이들이 느끼는 심리적 스트레스를 이해하고, 유전자 검사와 더불어 통합적인 유전자 상담을 제공하고자 하는 노력의 일환으로서, 특히, 일차적인 카운슬링의 대상자가 되는 돌연변이가 발견된 유방암환자와 그 가족구성원의 심리상태와 삶의 질을 평가하기 위하여 수행되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2003년 7월부터 2007년 5월까지 분당서울대학교 병원 암유전자 크리닉에서 가족 중에 유방암 환자가 두 명 이상이거나 35세 이전에 유방암으로 진단 받은 경우, 유방암 환자 본인이 난소암이 발병하였거나, 가족 중에 난소암 환자가 있는 경우, 본인 혹은 가족 중에 남성 유방암 환자가 있는 경우로 선별되어 *BRCA1/2* 유전자의 돌연변이 가능성이 10% 이상으로 예상된 환자 166명에게 유전자 상담과 *BRCA* 돌연변이 검사를 시행하였다. 돌연변이 검사는 서울대학교 병원에서 직접염기서열 분석으로 시행하였다. 이들 166명의 발단자 중 *BRCA* 돌연변이가 발견된 13명과 이들의 가족 구성원 40명 중 접촉이 가능하였던 47명의 연구 대상자에게 전화와 우편을 통하여 단면적 설문조사를 시행하였다. 47명의 연구대상자 중 암에 이환된 보인자(affected carrier)는 17명, 건강한 보인자(unaffected carrier)는 13명, 건강한 비보인자(Healthy non carrier)는 16명, 암 병력이 있는 보인자가

1명이었다. 통계분석은 암 병력 있는 보인자 1명을 제외하고 시행하였다. 이환 된 보인자(affected carrier), 건강한 보인자(unaffected carrier), 건강한 비보인자(Healthy non carrier) 세 그룹에 대하여 자가보고형식의 설문지를 통해 대상자의 일반적 특성, 우울, 낙관, 불안, 삶의 질, 유전성유방암 관련지식을 비교하였다. 유전자 검사로부터 설문 조사까지의 기간은 이환 된 보인자  $21.6 \pm 11.9$ 개월, 건강한 보인자  $18.1 \pm 10.5$ 개월, 건강한 비보인자  $23.5 \pm 10.7$ 개월로 세 군간의 차이는 없었다( $P=0.254$ ). 본 연구는 분당서울대학교 병원 기관 윤리 심의위원회의 심의를 통과하였다(IRB N B-0707/047-006).

## 2. 평가 도구

일반적 특성: 연령, 성별, 음주 및 흡연 유무, 교육 정도, 경제적 수준, 암을 포함한 과거병력을 조사하였다.

우울: Han 등<sup>18)</sup>이 한국인 정상 성인집단을 대상으로 표준화 시킨 한국판 Beck Depression Inventory (BDI)를 이용하였다. 척도는 총 21문항으로 구성되어 있고, 각 문항은 심리적 안정상태인 0점부터 가장 부정적인 심리상태인 3점까지 4점 척도로 가능한 점수 범위는 0-63점이며, 점수가 높을수록 우울 성향이 높은 것을 의미한다. 0-9점은 우울하지 않음, 10-15점은 약간 우울함, 16-23점은 중등도의 우울, 24-63은 매우 우울함으로 평가한다.

낙관: Scheier 등<sup>19)</sup>이 발표한 삶의 정향평가지 (A Reevaluation of the Life Orientation test, LOT-R)의 한국어 수정판을 이용하였다. LOT-R은 6개의 낙관성 측정문항과 4개의 채워 넣기 문항으로 구성되어 있으며, 10-50점의 범위를 가진다. 점수가 높을수록 낙관적인 성향을 가지고 있다고 평가한다.

불안: 불안은 Spielberger 등<sup>20)</sup>이 개발한 상태-특성 불안 검사를 한 등이 번역, 표준화한 특성 불안 척도(state-Trait Anxiety Inventory, STAI)를 이용하였다. 이 척도는 평소의 기분이나 느낌과(특성불안)과 최근의 기분이나 느낌(상태불안) 표현하는 정도를 측정하며 개인의 점수가 높을수록 불안의 정도가 심함을 나타낸다. 0-60점은 불안하지 않음, 60-65점은 약간 불안함, 65점 초과는 불안함으로 평가하였다.

삶의 질: SF-36v2 Health Survey를 이용하였다<sup>21)</sup>. SF-36v2 Health Survey는 신체적 삶의 질 요인(physical component score, PCS)과 정신적 삶의 질 요인(mental com-

ponent score, MCS)으로 구성된다. PCS는 신체적 기능성(Physical functioning, PF), 신체적 역할감(Role-Physical, RP), 신체적 통증(Bodily pain, BP), 전반적인 건강 상태(General health, GH)의 4개 세부 항목의 점수를 합산, 평균하여 나타내고, MCS는 생동감(Vitality, VT), 사회적 기능(Social function, SF), 감성적 역할감(Role-Emotional, RE), 정신적 건강 상태(Mental Health, MH)의 4개 세부 항목의 점수를 합산, 평균하여 구한다. 삶의 질의 평가는 표준화 환산 점수로 산출한다.

유전성 유방암 관련지식 평가: 설문지는 17 문항으로 유전자 상담 시 제공되는 유전성 유방암 관련 내용으로 이루어져 있다. 정답이 많을수록 이해도가 높은 것으로 평가하였다<sup>22)</sup>.

## 3. 통계학적 분석

연속변수를 비교하기 위해 비모수 검정법 중 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 범주형 변수의 비교를 위해서 Fisher's exact test를 이용하였다. 우울 및 삶의 질에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량 분석을 위해 multiple logistic regression을 이용하였다. 통계분석은 SPSS 15.0 윈도 응용 프로그램을 사용하여 시행하였고, 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다. 검정력은 PASS 2008 윈도응용 프로그램(NCSS, LLC, Kaysville, Utah.www.ncss.com)으로 구하였다.

## 결 과

### 1. 발견된 13 돌연변이 가계의 특징

돌연변이가 발견된 가계는 총 13가계였다. 연구에 참여한 가구 원의 수는 최소 1명부터 최대 6명이었고, 가계 당 보인자 수는 최소 1명, 최대 5명이었다. 가계도 조사 상 유방암의 가족력은 0-6명이었다. 난소암은 2가계에서 가족력이 있는 것으로 나타났다. 발견된 돌연변이는 BRCA1 돌연변이가 4가계에서 발견되었고, BRCA2 돌연변이가 9가계에서 발견되었다. BRCA2, 7708C>T, p.R2494X nonsense mutation이 2가계에서 발견되었고, 이외의 가계에서는 모두 다른 돌연변이가 발견되었다(Table 1).

### 2. 대상자의 일반적 특성

이환된 보인자군, 건강한 보인자군, 건강한 비보인자군의

**Table 1.** Summary of Thirteen Families with *BRCA1/2* mutations

Family ID	test members	carrier	enrolled member	enrolled carrier	breast cancer	ovary cancer	other cancer	Gene	Exon	Systematic nomenclature	BIC nomenclature	Effect on amino acid
1	7	5	6	5	2	0	1	<i>BRCA2</i>	11e	c.5576_5579delTTAA	5804_5807delTTAA	p.Ile1859LysfsX3
2	6	2	6	2	3	0	1	<i>BRCA2</i>	24	c.9253_9254insA	9481_9482 insA	p.Tre3085AsnfsX26
3	7	3	7	3	3	0	1	<i>BRCA1</i>	13	c.4335_4338dupAGAA	4457ins4	p.Gln1447ArgfsX16
4	1	1	1	1	0	0	1	<i>BRCA2</i>	IVS7	c.632-1G>T	860-1G>T	Altered splicing
5	1	1	1	1	2	1	1	<i>BRCA2</i>	15	c.7480C>T	7708C>T	p.Arg2494X
6	5	3	5	3	3	1	0	<i>BRCA1</i>	11d	c.3627_3628insA	3746_3747insA,	p.Glu1210ArgfsX9
								<i>BRCA2</i>	11f	c.6724_6725delGA	6952_6953delGA	p.Asp2242PhefsX2
7	6	2	6	2	4	0	1	<i>BRCA2</i>	3	c.97G>T	325G>T	p.Glu33X
8	5	5	3	3	3	0	1	<i>BRCA1</i>	11d	c.3627_3628insA	3746_3747insA	p.E1210RfsX9
9	5	4	5	4	1	0	1	<i>BRCA2</i>	8	c.658_659delGT	886_887delGT	p.Ile220ValfsX4
10	4	3	4	3	2	0	1	<i>BRCA2</i>	11e	c.5656C>T	5884C>T	p.Gln1886X
11	1	1	1	1	1	0	1	<i>BRCA2</i>	11f	c.6353_6366del14	6581_6594del14	p.Val2118GlyfsX6
12	3	1	1	1	5	0	1	<i>BRCA2</i>	15	c.7480C>T	7708C>T	p.Arg2494X
13	2	2	1	1	6	0	0	<i>BRCA2</i>	11c	c.3744_3747delTGAG	3972_3975delTGAG	p.Ser1248ArgfsX10
Total	53	33	47	30	35	2	11					

연령과 유전자 검사로부터 설문까지의 기간, 교육 정도, 직업 유무, 경제력, 흡연 및 음주여부는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이환된 보인자군은 모두 여성이었으며, 남성이 포함된 다른 두 군과 유의한 성비의 차이를 보였다( $P < 0.001$ ). 또한, 이환된 보인자군은 다른 두 군에 비해 결혼 기왕력이 있는 환자가 유의하게 많았다( $P = 0.001$ ,  $P = 0.023$ ) (Table 2).

### 1) 심리상태, 삶의 질 및 유전성 유방암 지식

(1) 우울 (Table 3, Fig. 1A): 이환된 보인자군의 우울지수의 평균값은 12.4로 정도의 우울에 해당되었으며, 건강한 비보인자군보다 더 우울한 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $P = 0.068$ ). 건강한 보인자군과 건강한 비보인자군 간의 우울 지수는 유의한 차이를 보이지 않았다( $P = 0.779$ ).

(2) 불안 (Table 3, Fig. 1B): 불안 지수는 세 군 간에 유의한 차이가 없었다. 그러나, 세 군의 지수 평균은 이환된 보인자군이  $86.3 \pm 21.6$ 점, 건강한 보인자군이  $81.2 \pm 14.8$ 점, 건강한 비보인자군이  $79.1 \pm 17.6$ 점으로, 세 군 모두 지수의 평균이 심한 불안의 범주(65 이상)에 속하여 암 이환 유무와 돌연변이 보유에 관계없이 심한 불안 상태를 보였다.

(3) 낙관 (Table 3, Fig. 1C): 이환된 보인자군의 낙관지수는 평균  $32.1 \pm 3.7$ 점, 건강한 보인자군  $34.0 \pm 3.8$ 점, 건강한 비보인자군  $33.1 \pm 3.7$ 점으로 세 군간의 낙관 지수는 차이를 보이지 않았다.

(4) 유전성 유방암 관련 지식 (Table 3, Fig. 1D): 건강한 비보인자군( $11.0 \pm 2.2$ )은 이환된 돌연변이 보인자군( $12.3 \pm$

1.4)에 비해 낮은 관련지식 수준을 보여 주었다( $P = 0.001$ ). 이환된 보인자군( $13.1 \pm 1.3$ )과 건강한 보인자군( $12.3 \pm 1.4$ ) 사이의 지식수준은 유의한 차이가 없었다( $P = 0.183$ ).

(5) 삶의 질 평가 (Table 3, Fig. 2): 건강한 비보인자군, 즉 건강한 돌연변이 가계의 가족 구성원의 육체적 삶의 질 (SF-36v2 PCS)은 50.7점으로 일반인의 참고치인 50점과 차이가 없었다. 이환된 보인자군과 건강한 보인자군의 육체적 삶의 질은 47.7점과 49.0점으로 정상인 및 건강한 비보인자군보다 낮았으나, 통계적 유의성은 보이지 않았다. 다만, 신체적 역할감(Role-Physical, RP)은 이환된 보인자군이 건강한 비보인자군보다 낮은 경향을 보였으나 유의하지는 않았으며( $P = 0.053$ ), PCS를 구성하는 신체적 기능성(Physical functioning, PF), 신체적 통증(Bodily pain, BP), 전반적인 건강 상태(General health, GH)의 3개 세부 항목 점수 역시 세 그룹 사이의 유의한 차이는 없었다.

이환된 보인자군의 정신적 삶의 질(SF-36v2 MCS)은 44.8점으로 건강한 보인자군의 53.5점보다 유의하게 낮았으며( $P = 0.009$ ), 건강한 비보인자군의 51.6점보다도 유의하게 낮아( $P = 0.017$ ) 가장 낮은 수준을 보였다. 건강한 보인자군의 MCS와 건강한 비보인자군의 MCS는 유의한 차이를 보이지 않아 본 연구의 결과에서 돌연변이 유무에 따른 건강한 가족 구성원 간의 정신적 삶의 질에 있어 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이환된 보인자는 MCS의 세부항목 중 생동감(Vitality, VT)이 다른 두 군에 비해 유의하게 낮게 나타났다( $P = 0.001$ ,  $P = 0.005$ ). 건강한 보인자에 비해서는 사회적 기능(Social function, SF)을 낮게 느끼는 것으로 나타

**Table 2.** Comparison of Social, Economical and Medical Characteristics Among Affected Carriers, Unaffected Carriers and Healthy non Carriers

	Affected carrier (N=17)	Unaffected carrier (N=13)	Healthy non carrier (N=16)	P value	
Age (Mean±SD)	49.2±13.7	50.8±15.0	42.6±11.4	0.148	
Sex (M:F)	0:17	9:4	9:7	<0.001	<0.001 <sup>*</sup> 0.170 <sup>**</sup> <0.001 <sup>†</sup>
Interval from genetic test to questionnaire (Months)	21.6±11.9	18.1±10.5	23.5±10.7	0.580	
Education				0.295	
<college	10	5	4		
≥college	6	4	11		
unknown	1	4	1		
Marrital status				0.023	
unmarried	2	10	9		0.001 <sup>*</sup>
ever married	14	3	7		0.433 <sup>**</sup>
unknown	1	0	0		0.244 <sup>†</sup>
Occupation				0.148	
yes	14	5	9		
no	2	4	6		
unknown	1	4	1		
Economic status				0.001	
low	0	1	0		0.083 <sup>*</sup>
middle	16	8	12		0.062 <sup>**</sup>
high	0	0	3		0.163 <sup>**</sup>
unknown	1	4	1		
Alcohol				0.217	
yes	0	2	8		
no	13	4	5		
unknown	4	7	4		
Smoking				0.383	
yes	1	1	4		
no	15	8	12		
unknown	1	4	1		

<sup>\*</sup>P value between affected carriers and unaffected carriers

<sup>\*\*</sup>P value between unaffected carriers and healthy non carriers

<sup>†</sup>P value between affected carriers and healthy non carriers

났다( $P=0.020$ ).

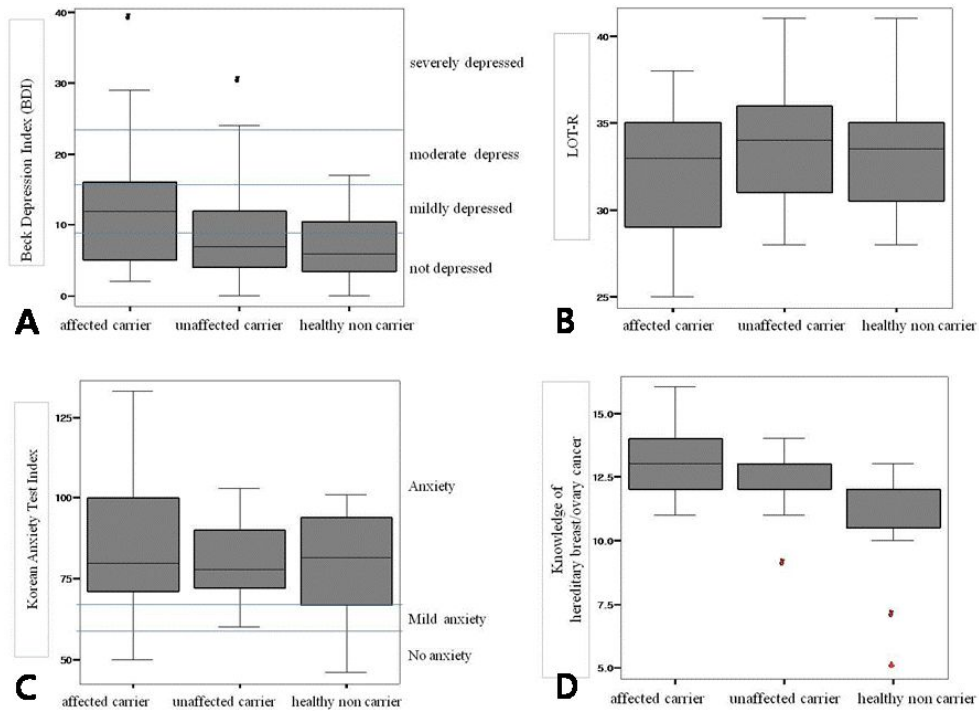
#### (6) MCS 관련 인자의 다변량 분석

이환된 보인자군의 MCS가 건강한 보인자군 및 비보인자군에 비해 유의하게 낮은 소견을 보여 이에 관련된 인자에 대하여 다변량 분석을 시행하였다. 성별, 나이, 교육 수준, 경제력, 가족 내 돌연변이 보인자의 수, 암 진단여부, 직업유무를 분석에 포함하였다. 가족 내 암 환자수는 돌연변이 보인자 수와 직접적으로 연관이 되어 포함하지 않았다. 성별, 나이, 교육 수준, 경제력, 가족 내 돌연변이 보인자의 수는 대상자의 MCS와 관련이 없었다(Table 4). 대상자 본인의 암 병력(Table 4, coefficient: 0.100,  $P=0.043$ ) 및 직업 유무

(Table 4, coefficient: 95.289,  $P=0.008$ )가 MCS에 유의한 인자로 확인되었다.

## 고 찰

이 연구는 BRCA 유전자 돌연변이를 보유한 13 가계를 대상으로 이환된 보인자군, 건강한 보인자군, 건강한 비보인자군의 심리상태 및 삶의 질, 유전성 유방암 관련 지식을 비교 분석한 국내 최초의 보고이다. 이 연구의 대상이 된 가계 구성원 중 이환된 보인자가 모두 여성이고 결혼력이 유의하게 많았던 것은, 이것은 BRCA 유전자가 연령대가 높은 여성에



**Fig. 1.** Comparison of psychosocial outcomes among affected carriers, unaffected carriers and healthy non carriers: (A) depression, (B) anxiety, (C) optimism, (D) knowledge of hereditary breast/ovary cancer: Box area shows the distribution of 80% of subject; Error bar means 95% confidential interval; median line is shown in the box; Astrix marked for value of outrange.

서 잘 발생하는 유방암 및 난소암과 밀접한 관련을 보이기 때문이라고 생각된다.

이 연구에서 이환된 보인자군의 우울 정도는 건강한 보인자군 및 비보인자군과 유의한 차는 없었으나, 건강한 비보인자군에 비해서는 높은 경향을 보였으며, 평균 12.4점으로 정상인을 기준으로 표준화했을 때 약간 우울한 정도에 속하였다. 특히, 결과에 기술하지는 않았으나 심한 우울감을 보인 4명은 모두 이환된 보인자였다. 유방암 환자에서는 부적절한 인식으로 인해 우울증과 불안이 발생하는데, 이의 처치나 올바른 정보를 주는 것은 환자의 이차적 치료 관리에 중요하다고 알려져 있다<sup>23)</sup>. 또한 이는 환자의 삶의 질과도 관련되어 있다<sup>24)</sup>. 따라서, 우울 척도를 이용한 환자의 간접적 평가를 통해 적절한 감정적 지지를 제공하고 치료에 임할 수 있도록 이끌어 줄 수 있으며, 만약 이것이 잘못된 인식에 기반하는 경우 적절한 정보를 제공할 수 있으므로, 우울 정도의 평가는 환자 및 고위험군 대상자의 삶의 질 뿐만 아니라 치료 및 관리에 매우 중요하다고 볼 수 있으며, 이를 적극적으로 유전상담과 진료에 반영하고자 하는 노력이 필요할 것으로 사료된다.

흥미롭게도 돌연변이 보인자의 가족은 암 이환 여부나, 돌

연변이 보유 여부에 관계없이 높은 수준의 불안감을 보였다. 이는, 유방암 환자의 가족 또한 본인이 유방암에 걸릴지도 모른다는 인식 때문에 정신적 압박감(distress)이 상당하다는 연구 결과<sup>25)</sup> 및 심지어 유전적인 문제가 없는 사람 또한 정신적 압박감(distress)을 받고 있다는 보고<sup>26)</sup>와 유사한 소견이며, 가족 단위의 심리적 반응 및 상호작용에 대한 향후 연구가 필요함을 알 수 있다.

유전성 유방암의 지식 수준 평가는 검사 전 유전상담과 검사 후 유전상담을 모두 받은 보인자군이 높은 경향을 보였으며, 특히 이환된 보인자군은 정상인에 비해 유의하게 높은 점수를 보여 주었다. 돌연변이가 발견된 경우, 돌연변이 보유 사실을 알린 직후 집중적인 유전상담을 받게 되는데, 이때 유전성 유방암과 난소암에 관련된 지식이 전달된다. 또한, 지식을 통해 개인적인 암 위험도 및 예방법에 대한 인식이 달라지는 바, 정보 전달을 효과적으로 시행하여 유전성 유방암에 관한 지식의 이해도를 높이는 것이 중요하다. 특히, 정보를 전달할 때 정서적 지지를 동반하면 지식의 이해도를 높이는 데 효과적이라고 알려져 있기 때문에<sup>27)</sup>, 유전상담 시행 시 적극적인 정서적 지지를 제공하려는 노력이 필요하다고 생각된다. 환자가 적절한 정서적 지지를 받지 못하다고 느끼는

**Table 3.** Comparison of Psychological Outcome, Knowledge of Hereditary Breast/ovary Cancer and Quality of Life among Affected Carriers, Unaffected Carriers and Healthy non Carriers

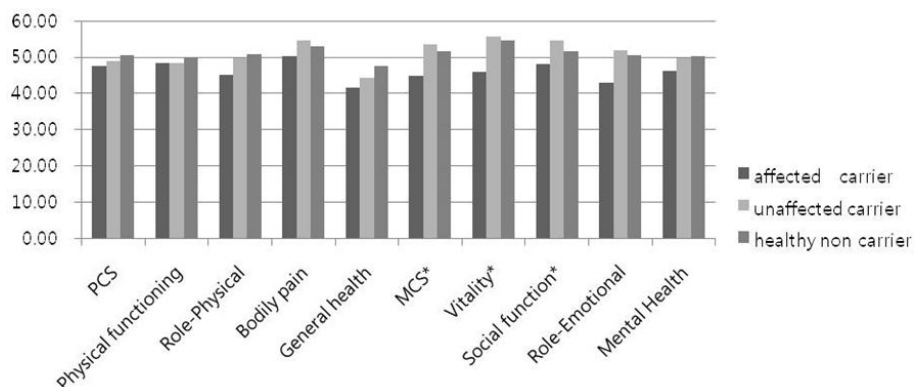
	Affected carrier (N=17)		Unaffected carrier (N=13)		Healthy non carrier (N=16)		Total		P value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Beck depression inventory	12.4	9.6	9.2	9.1	6.9	5.2	9.6	8.3	0.263** 0.779 <sup>†</sup> 0.068 <sup>‡</sup>
State-Trait Anxiety Inventory	86.3	21.6	81.2	14.8	79.1	17.6	82.3	18.4	0.592** 0.846 <sup>†</sup> 0.533 <sup>‡</sup>
LOT-R*	32.1	3.7	34.0	3.8	33.4	3.6	33.1	3.7	0.229** 0.619 <sup>†</sup> 0.465 <sup>‡</sup>
Knowledge of hereditary breast/ovary cancer	13.1	1.3	12.3	1.4	11.0	2.2	12.2	1.9	0.183** 0.075 <sup>†</sup> 0.001 <sup>‡</sup>
SF-36v2/PCS (Physical component score)	47.7	8.0	49.0	7.3	50.7	8.0	49.1	7.8	0.742** 0.559 <sup>†</sup> 0.204 <sup>‡</sup>
SF-36v2/MCS (Mental component score)	44.8	10.8	53.5	5.8	51.6	6.3	49.6	8.8	0.009** 0.714 <sup>†</sup> 0.017 <sup>‡</sup>

\*A reevaluation of life orientation

\*\*P value between affected carriers and unaffected carriers

†P value between unaffected carriers and healthy non carriers

‡P value between affected carriers and healthy non carriers

**Fig. 2.** Comparison of quality of life using SF-36v2 among affected carriers, unaffected carriers and healthy non carriers. \*statistical difference with  $P < 0.05$  in comparison of affected carriers and healthy non carriers. Abbreviations : PCS, physical component score; MCS, mental component score.

경우 환자가 유전상담을 회피하거나 도중 포기하는 결과로 이어지기도 한다<sup>28)</sup>. 서구의 여러 연구들은 유방암에 있어 유전자 검사가 집중적인 교육과 적절한 유전 상담을 제공하기 때문에 보인자에게 있어서 장기적인 심리사회적 유해경험 (psychosocial adverse effect)을 일으키지 않으며, 오히려 불안과 우울을 감소시키는 심리적 이득이 있는 것으로 보고

하고 있다<sup>29, 30)</sup>. 이번 연구에서도 이환된 보인자와 건강한 보인자간의 우울, 낙관지수가 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않아 앞선 다른 나라의 연구 결과와 유사한 결과를 보여주었다.

삶의 질 측면에 있어, 이환된 유방암 환자는 육체적 삶의 질이 건강한 대상자에 비해 나쁘지 않았으나, 정신적 삶의 질

Table 4. Multivariate Analysis of Factors Related to SF36v2 MCS (Mental component score)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Sex	2.126	1.439	2.183	1.000	0.140	8.378
affected vs. unaffected	-2.306	1.139	4.100	1.000	0.043	0.100
age over 40	-0.573	1.054	0.296	1.000	0.587	0.564
Education	-1.624	1.135	2.049	1.000	0.152	0.197
N of carriers in family	-0.922	0.979	0.887	1.000	0.346	0.398
Economy	24.556	23,076.475	0.000	1.000	0.999	46,173,340,709.03
Occupation yes	4.557	1.714	7.067	1.000	0.008	95.289
Constant	-47.948	46,152.949	0.000	1.000	0.999	0.000

Variable(s) entered on step 1: age, affected vs. unaffected, age, education, N of carriers in family, economy, occupation

이 유의하게 나쁜 것으로 나타났으며, 특히 세부 항목 중 생동감(Vitality, VT)이 낮은 것이 주 요인이었다. 생동감(Vitality, VT)을 묻는 질문은 “의욕이 넘쳐났습니까? 기운이 많았습니까? 지쳐 탈진한 느낌이었습니다? 피곤함을 느꼈습니까?”였다. 또한, 건강한 보인자에 비해 사회적 기능(Social function, SF)도 낮게 느끼는 것으로 나타났으며, 사회적 기능(Social function, SF)을 평가하는 질문은 신체적 또는 감정적인 원인으로 정상적인 사회적 활동이 저해 받는다고 느끼는지를 묻는 내용이었다. 이들 두 세부 항목은 항목의 특성상 신체적인 요인을 일부 반영하고 있으므로<sup>4)</sup>, 이는 이환된 보인자의 정신적 삶의 질 저하가 순수하게 정신적인 스트레스에 의한 것일 뿐만 아니라, 암으로 인한 신체적인 문제를 내포한 것임을 의미한다. 다변량 분석의 결과, 정신적 삶의 질에 유의하게 영향을 미치는 요인이 암 이환 여부 및 직업 여부로 나타난 것도 동일한 심리적 기전으로 해석된다.

건강한 보인자는 모든 평가 척도에서 건강한 비보인자와 유의한 차이를 보이지 않아 돌연변이의 보인 자체가 심리사회적인 유해반응(psychological adverse effect)을 나타내지 않는 것으로 나타났다. 다변량 분석에서 연구대상자의 삶의 질에 영향을 미치는 요소로서 돌연변이 여부는 통계적 유의성이 없었다. 이러한 결과의 원인은 첫째, 이 연구의 대상자 수는 47명으로 돌연변이 보유와 암 이환 여부에 따른 심리상태의 차이를 가늠하기에는 표본 수가 적어 검정력(power)이 낮은 한계점 때문일 수 있다. 둘째, 연구가 단면적으로 시행되어 돌연변이 검사 및 유전상담을 통한 각 대상군의 심리적 변화 추이는 파악하지 못한 한계점 때문일 수 있다. 셋째, 세 군이 돌연변이 검사로부터 설문에 응한 기간이 평균 18-23.5개월에 걸쳐 있어, 이미 대상자들이 검사 후 발생하는 초기반응에 대한 적응기간을 거친 상태에서 설문에 응했을 가능성이 있다. 서구 국가에서 진행되어온 유전자 검사의 심리

사회적인 영향 및 적응의 양상은 돌연변이 사실을 통보 받은 직후 심리적 압박감이 보다 증가하는 것을 보여주고 있다<sup>31-34)</sup>. 그러나 1-6년째의 평가에서는 압박감이 검사 이전 수준과 차이가 없어 심리적 적응(adjustment)을 통해 돌연변이 보유로 발생하는 암에 대한 걱정(cancer worry), 유전자 검사로 인한 심리적 스트레스(genetic distress)가 증가하지 않았다<sup>31-34)</sup>. 본 연구에서 설문은 검사 후 18-24개월 사이에 시행되었으며, 이 시점에서는 돌연변이 보인 사실로 인한 심리사회적 유해경험의 증가가 없었다. 향후의 대규모 연구 설계 시에는 검사 전, 검사 후, 결과 통보 초기 반응 및, 결과 통보 장기간 후에 심리상태 평가를 시행하는 수직적 구조로 연구를 설계해야 할 것이다. 특히 보인자의 심리상태 변화 추이를 파악하여 적절한 감정적, 정서적 지지를 적기에 제공하여, 돌연변이 보인 사실에 따른 주요 심리적 반작용인 죄책감, 암에 대한 두려움, 가족관계 파괴에 대한 걱정, 보험이나 법적 차별에 대한 두려움<sup>30)</sup>을 줄여나갈 수 있도록 해야 한다. 궁극적으로는 과도한 심리적 반작용으로 인해 유전상담을 포기하거나, 돌연변이 양성에 수반되어 환자가 선택하게 되는 집중감시, 화학적 예방법, 예방적 유방/난소 절제술에 대한 결정<sup>35)</sup>을 부적절하게 시행하지 않도록 하는 것이 중요하겠다. 이를 위해, 서구 주도로 발전되어 온 유전상담 및 보인자 관리 영역에서 한국적 가치관과 문화적 배경을 반영한 한국형 유전상담 프로토콜을 개발하는 것도 향후 해결해 나가야 할 필수 과제이다.

결론적으로, 우울, 불안, 낙관의 측면에서 건강한 대상자 사이에서는 돌연변이 여부에 따른 심리적 반작용은 나타나지 않았으며, 이환된 보인자도 건강한 대상자들과 유사한 심리상태를 보여주었다. 또한, 돌연변이 가계의 구성원들은 돌연변이 유무와 암 이환 여부에 관계 없이 높은 불안수준을 보였다. 단, 이환된 보인자의 정신적 삶의 질은 건강한 보인자와



건강한 비보인자에 비해 낮았다. 본 연구는 소규모 표본을 대상으로 한 단면적 연구의 한계를 지나, 일차적인 돌연변이 가계의 심리 상태 및 삶의 질을 파악하고자 하는 국내 최초의 연구로 의의를 지닌다고 할 수 있겠다. 향후에는 다양하고 복잡하게 나타날 수 있는 돌연변이 가계의 심리를 이해하기 위한 수직적 추적관찰을 통한 추가적인 대규모 연구의 진행 및 대상자 심리상태를 적절히 반영한 한국형 유전상담 프로그램의 개발이 필요하다.

## 감사의 글

본 논문은 2008 춘계유방암학회에서 구연 발표되었음.

본 연구는 보건복지부 암정복과제 지원으로 이루어진 것임 (과제번호 0720450).

본 연구는 분당서울대학교 병원 일반연구과제 지원으로 이루어진 것임(과제번호 02-2007-011).

## 국문초록

**목적:** 본 연구는 한국인 BRCA 유전자 돌연변이 가계구성원들을 대상으로 암진단 및 돌연변이 보유 여부가 심리 상태와 삶의 질에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행되었다.

**대상 및 방법:** BRCA 유전자 돌연변이를 가진 13가계에서 암에 이환된 보인자 17명, 이환되지 않은 보인자 16명, 건강한 비보인자 13명이 본 연구의 분석에 포함되었다. 이 세 군을 대상으로 우울, 불안, 낙관, 유전성 유방암관련 지식수준과 삶의 질을 설문을 통하여 평가하였다.

**결과:** 설문시기는 유전자 검사 후 평균 21개월(6-35)로 세 군 간의 차이는 없었다( $P=0.254$ ). 세 군 간의 우울, 낙관, 육체적 삶의 질은 유사했다. 불안은 세 군 모두에서 일반인보다 상승되어 있었다. 이환된 보인자의 정신적 삶의 질은 암에 이환된 보인자가 다른 두 군에 비해 유의하게 낮았다( $P=0.009$ ,  $P=0.017$ ). 다변량 분석 결과 정신적 삶의 질에 영향을 미친 인자는 암이환여부( $P=0.043$ )와 직업유무( $P=0.008$ )였다.

**결론:** 같은 돌연변이 가계 내에서 돌연변이 유무는 우울, 불안, 낙관에서 심리적반작용을 일으키지 않았으나, 돌연변이 가계 구성원의 불안 수준은 돌연변이 유무에 관계 없이 높았다. 본 연구는 소규모 표본을 대상으로 한 단면적 연구이나, BRCA 유전자 검사에 수반될 수 있는 심리적 스트레스

및 그에 대한 대처법을 수립하는 데 기초연구로 의의를 가진다.

## 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) Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:154-62.
- 3) Bonadona V, Saltel P, Desseigne F, Mignotte H, Saurin JC, Wang Q, et al. Cancer patients who experienced diagnostic genetic testing for cancer susceptibility: Reactions and behavior after the disclosure of a positive test result. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2002;11:97-104.
- 4) Gutmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history - More important than ever. *New England Journal of Medicine* 2004;351:2333-6.
- 5) Lerman C, Schwartz M. Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:145-55.
- 6) Lindberg NM, Wellisch D. Anxiety and compliance among women at high risk for breast cancer. *Ann Behav Med* 2001;23:298-303.
- 7) Butow P, Meiser B, Price M, Bennett B, Tucker K, Davenport T, et al. Psychological morbidity in women at increased risk of developing breast cancer: a controlled study. *Psychooncology* 2005;14:196-203.
- 8) Coyne JC, Benazon NR, Gaba CG, Calzone K, Weber BL. Distress and psychiatric morbidity among women from high-risk breast and ovarian cancer families. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:864-74.
- 9) Lerman C, Kash K, Stefanek M. Younger women at increased risk for breast cancer: perceived risk, psychological well-being, and surveillance behavior. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994:171-6.
- 10) Wellisch DK, Gritz ER, Schain W, Wang HJ, Siau J. Psychological functioning of daughters of breast cancer patients. Part I: Daughters and comparison subjects. *Psychosomatics* 1991;32:324-36.
- 11) Croyle RT, Smith KR, Botkin JR, Baty B, Nash J. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol* 1997;16:63-72.
- 12) Smith KR, West JA, Croyle RT, Botkin JR. Familial

- context of genetic testing for cancer susceptibility: moderating effect of siblings' test results on psychological distress one to two weeks after BRCA1 mutation testing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:385-92.
- 13) Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Duivendoorn HJ, et al. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. *Am J Med Genet* 2001;98:15-24.
  - 14) Tercyak KP, Lerman C, Peshkin BN, Hughes C, Main D, Isaacs C, et al. Effects of coping style and BRCA1 and BRCA2 test results on anxiety among women participating in genetic counseling and testing for breast and ovarian cancer risk. *Health Psychol* 2001; 20:217-22.
  - 15) Meiser B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. *Psychooncology* 2005;14:1060-74.
  - 16) Lerman C, Hughes C, Benkendorf JL, Biesecker B, Kerner J, Willison J, et al. Racial differences in testing motivation and psychological distress following pretest education for BRCA1 gene testing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:361-7.
  - 17) Son B, Ahn S, Lee M, Park S, Kim S, Society KBC. Hereditary Breast Cancer in Korea: A Review of the Literature. *J Breast Cancer* 2008;11:1-9.
  - 18) Hahn HM, Yum TH, Shin YW, Kim KH, Yoon DJ, Chung KJ. A standardization study of Beck Depression Inventory in Korea. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1986;25:487-502
  - 19) Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol* 1994;67:1063-78.
  - 20) Han DW, Lee CH, Tark JK. Standardization of Spielberger's anxiety test. <http://www.koreanpsychology.or.kr>. accessed April 16, 2009
  - 21) Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine* 2000; 25:3130-9.
  - 22) 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.
  - 23) Partridge A, Adloff K, Blood E, Dees EC, Kaelin C, Golshan M, et al. Risk perceptions and psychosocial outcomes of women with ductal carcinoma in situ: longitudinal results from a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:243-51.
  - 24) Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:9-17.
  - 25) Condello C, Gesuita R, Pensabene M, Spagnoletti I, Capuano I, Baldi C, et al. Distress and family functioning in oncogenetic counselling for hereditary and familial breast and/or ovarian cancers. *J Genet Couns* 2007; 16:625-34.
  - 26) Geirdal AO, Reichelt JG, Dahl AA, Heimdal K, Maehle L, Stormorken A, et al. Psychological distress in women at risk of hereditary breast/ovarian or HNPCC cancers in the absence of demonstrated mutations. *Fam Cancer* 2005;4:121-6.
  - 27) Koehly LM, Peters JA, Kenen R, Hoskins LM, Letocha Ersig AL, Kuhn NR, et al. Characteristics of Health Information Gatherers, Disseminators, and Blockers Within Families at Risk of Hereditary Cancer: Implications for Family Health Communication Interventions. *Am J Public Health* 2009;99:2203-9.
  - 28) Caruso A, Vigna C, Maggi G, Sega FM, Cognetti F, Savarese A. The withdrawal from oncogenetic counselling and testing for hereditary and familial breast and ovarian cancer. A descriptive study of an Italian sample. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:75.
  - 29) Meiser B, Butow P, Friedlander M, Barratt A, Schnieden V, Watson M, et al. Psychological impact of genetic testing in women from high-risk breast cancer families. *European Journal of Cancer* 2002;38:2025-31.
  - 30) 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.
  - 31) Van Roosmalen MS, Stalmeier PFM, Verhoef LCG, Hoekstra-Weebers JEHM, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, et al. Impact of BRCA1/2 Testing and Disclosure of a Positive Test Result on Women Affected and Unaffected with Breast or Ovarian Cancer. *American Journal of Medical Genetics* 2004;124 A:346-55.
  - 32) Schwartz MD, Peshkin BN, Hughes C, Main D, Isaacs C, Lerman C. Impact of BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychologic distress in a clinic-based sample. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:514-20.
  - 33) Watson M, Foster C, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Davidson R, et al. Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA 1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *British Journal of Cancer* 2004;91:1787-94.
  - 34) Schlich-Bakker KJ, ten Kroode HF, Ausems MG. A

- literature review of the psychological impact of genetic testing on breast cancer patients. *Patient Educ Couns* 2006;62:13-20.
- 35) Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277:997-1003.