

# 미국국립종합암네트워크 가이드라인 유전적/가족력 고위험 평가: 유방, 난소 및 췌장 3.2024 버전의 주요 개정사항

## Major Updates in the NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 3.2024

이하은<sup>1\*</sup> · 원동주<sup>2\*</sup> · 박종은<sup>3</sup> · 장미애<sup>4</sup> · 박보영<sup>5,6</sup> · 공선영<sup>1,7,8</sup>

Ha-Eun Lee, R.N.<sup>1\*</sup>, Dongju Won, M.D.<sup>2\*</sup>, Jong Eun Park, M.D.<sup>3</sup>, Mi-Ae Jang, M.D.<sup>4</sup>, Boyoung Park, M.D.<sup>5,6</sup>, Sun-Young Kong, M.D.<sup>1,7,8</sup>

국립암센터 표적치료연구과<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 진단검사의학과<sup>2</sup>, 한양대학교 의과대학 구리병원 진단검사의학과<sup>3</sup>, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과<sup>4</sup>, 한양대학교 의과대학 예방의학교실<sup>5</sup>, 한양바이옴빅데이터센터<sup>6</sup>, 국립암센터 암의생명과학과<sup>7</sup>, 국립암센터 진단검사의학과<sup>8</sup>

Targeted Therapy Branch<sup>1</sup>, National Cancer Center, Goyang; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri; Department of Laboratory Medicine and Genetics<sup>4</sup>, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Preventive Medicine<sup>5</sup>, Hanyang University College of Medicine, Seoul; Hanyang Institute of Bioscience and Biotechnology<sup>6</sup>, Hanyang University, Seoul; Cancer Biomedical Science<sup>7</sup>, National Cancer Center, Goyang; Department of Laboratory Medicine<sup>8</sup>, National Cancer Center, Goyang, Korea

The Clinical Practice Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommend genetic testing and counseling for hereditary cancers, and they also provide risk management recommendations. NCCN updates Clinical Practice Guidelines with new information at least once a year. The Clinical Practice Guidelines of NCCN are changing gradually, making it difficult to quickly see the revisions. Therefore, we have summarized the revisions of NCCN Clinical Practice Guidelines 3.2024 compared with the 3.2023 version. This review covers screening, genetic testing, and recommendations for breast, ovarian, and pancreatic cancers.

**Key Words:** Genetic predisposition to disease, Breast cancer, Ovarian cancer, Pancreatic cancer, Guidelines, Practice guidelines, Medical oncology

## 서론

미국국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 관리 방침은 모든 암환자가 최적의 결과가 될 가

**Corresponding author:** Sun-Young Kong, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0003-0620-4058>

Department of Laboratory Medicine, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

Tel: +82-31-920-1735, Fax: +82-31-920-1337, E-mail: ksy@ncc.re.kr

\*These two authors contributed equally.

Received: July 12, 2024

Revision received: September 26, 2024

Accepted: September 26, 2024

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2025, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

능성이 가장 높은 암의 예방, 진단, 치료 및 지원 서비스를 받을 수 있도록 근거 기반, 합의 중심의 권고사항을 제시한다. 또한 지속적으로 개정하여 현재의 임상 진료 표준에 추가되거나 변경될 수 있는 새로운 데이터와 임상정보를 반영하고 있다. 이 중 “유전성/가족성 고위험 평가: 유방, 난소 및 췌장 가이드라인”은 주로 유방, 난소 및 췌장암과 관련된 유전성 암 증후군에서 유전자 검사 및 상담과 이러한 암 위험 증가와 관련된 증후군으로 진단받은 환자에 대한 위험 관리 권고사항을 제공한다. NCCN은 매년 한 번 이상 새로운 정보를 통해 관리방침을 새롭게 갱신한다. 최근 3.2024 버전이 발표되었고 이전과 비교하여 변경된 목록은 총 23개 중 19개이다(Table 1).

NCCN 관리방침의 변경은 빈번하게 진행되고 있어 개정사항을 한눈에 알아보기 어려운 실정이다. 이에 본 종설에서는 3.2023 버전과 비교하여 “유전성/가족성 고위험 평가: 유방, 난소 및 췌장 가이드라인” 3.2024 버전의 주요 개정사항들을 알아보고자 한다.

**Table 1.** List of changes in NCCN guidelines for genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 3.2024

Structure of NCCN Guidelines	Change status
Principles of cancer risk assessment and counseling	
• Pre-test counseling	0
• Testing considerations prior to testing	0
• Choice of multi-gene testing	0
• Evaluating the source of genetic testing information	
• Tumor genomic testing: potential implications for germline testing	0
• Post-test counseling	0
• Pedigree: first-, second-, and third-degree relatives of proband	
Hereditary testing criteria	
• General testing criteria	0
• Testing criteria for high-penetrance breast cancer susceptibility genes	0
• Testing criteria for ovarian cancer susceptibility genes	0
• Testing criteria for pancreatic cancer susceptibility genes	0
• Testing criteria for prostate cancer susceptibility genes	0
• Testing criteria for li-fraumeni syndrome	0
• Testing criteria for cowden syndrome/pten hamartoma tumor syndrome	
Gene summary: risks and management	
• Testing criteria met	0
• Cancer risk management based on genetic test results	0
• Autosomal recessive risk in cancer genes: multi-gene panel testing	0
Management/screening	
• Brca pathogenic/likely pathogenic variant-positive management	0
• Pancreatic cancer screening	0
• Li-fraumeni syndrome management in adults	0
• Cowden syndrome/phts management	0
• Breast, ovary, uterine, and prostate cancer risk reduction strategies for transgender, non-binary, and gender diverse people with hereditary cancer syndromes	0
• Summary of genes and/or syndromes included/mentioned in other nccn guidelines	

## NCCN 가이드라인 3.2024 버전의 주요 개정사항

### 1. 암 위험 평가 및 상담의 원칙(Principles of cancer risk assessment and counseling)

#### 1) 검사 전 상담

검사 전 상담의 요소에서 환자의 요구와 우려 평가 중 ‘유전자 변이특이성 암 위험’ 항목이 추가되었고, 과거력 중 ‘흡연, 음주 혹은 암 위험도를 증가시키는 다른 물질 노출’ 항목이 추가되었다[1]. 또한 유전자 검사로 가능한 결과에 대한 설명에서 양성, 음성, 불확실성 변이에 대한 자세한 설명이 추가되었다. 양성(positive)은 암 유전적 소인으로 알려진 변이를 보유한 대상자이고, 진음성(true negative)은 가족에게서 양성으로 확인된 변이가 발견되지 않은 대상자이며, 정보가 없는 음성(uninformative negative)은 암 유전적 소인으로 알려진 변이를 보유하지 않으며 가족이 음성이거나 변이 여부가 알려지지 않은 대상자라고 설명하였다. 또한, 불확실성 변이(uncertain variants)는 현재 의미가 알려지지 않은 변이를 보유한 대상자이고 모자이크 결과(mosaic results)는 단일 개체

(single individual) 혹은 조직 내에서 2개 이상의 다른 유전적, 염색체 구성(chromosomal make-up)을 갖는 세포주(cell line)의 발견이라 정의하였다.

#### 2) 검사 전 고려 사항

최근이나 현재 혈액암 환자에서 유전자 검사를 할 때 혈액, 타액, 헤파(buccal) 검체를 사용하지 않는 이유로 혈액암과 관련된 체세포 병원성 변이(somatic pathogenic variant) 때문임을 추가하였다.

#### 3) 다중 유전자 검사 선택

다중 유전자 검사(multigene panel testing)는 유전자에서 병원성/유사 병원성(pathogenic/likely pathogenic, P/LP) 변이의 발견 가능성을 높이지만 일부 유전자는 의학적 조치의 가능성(clinical actionability)이 명확하지 않거나 의료 관리 변화에 명확한 영향을 미치지 않는다는 항목이 삭제되었다. 또한 종양 유전체 검사에서 환자나 그 가족에게 임상적 의미가 있는 P/LP 변이가 발견될 때 생식세포계열 변이(germline variant)인지 확인하는 검사를 ‘해야 한

다'는 내용에서 '권고된다'로 변경되었다.

#### 4) 종양 유전체 검사: 생식세포계열 검사에 대한 잠재적 의미

생식세포계열에 존재하고 종양 단독 유전체 검사에서 확인되는 암 감수성 유전자의 P/LP 변이의 분율은 유전자 간에 매우 다양하다는 항목이 추가되었다[2, 3].

#### 5) 검사 후 상담

검사 후 상담을 하는 대상자에서 추가 검사 및 관리가 필요한 것으로 클론성 조혈(clonal hematopoiesis)이 추가되었다[4, 5].

#### (1) 양성 결과

NCCN 관리방침을 포함한 여러 지침은 특정한 P/LP 변이와 관련된 암의 평생 발생 위험도를 제시함을 설명하면서, 위험도에 대한 설명 방법에 대해 다음과 같은 내용이 추가되었다. 첫 번째, 위험도를 단일 숫자가 아닌 범위로 표시한다(즉, 30–40%). 두 번째, 절대적 위험을 제시하고 상대적 위험 용어(교차비 또는 위험률)를 최소화한다. 세 번째, 위험도는 항상 오차가 있음을 확인한다(위험도는 P/LP 변이를 가진 환자의 수가 많을수록 정밀해지고 신뢰도가 높아짐). 네 번째, 위험도는 시간이 지남에 따라 변화함을 확인한다(고령환자에서 잔여 수명 위험이 감소함).

그리고 생식 연령인 환자에게 산전 진단, 보조 생식 기술에 대한 상담 내용으로 착상 전 유전자 검사 이외에 '생식세포 기증을 통한 임신'도 추가되었다.

#### (2) 음성 결과

유전자 검사 결과가 음성이더라도 여전히 암 위험도 증가의 요인으로 가족력 이외에 개인력을 추가하였다.

#### (3) 불확실성 변이 결과

불확실성 변이의 상담 항목 3가지가 변경되었다. 첫 번째, 변이 해석이 검사실마다 다를 수 있는데 주의 깊은 상담과 숙련된 해석이 필요함이 추가되었다. 두 번째, 불확실성 변이는 의학적 관리를 바꿀 수 없는데 변이의 분류 및 관리를 위한 추가 논의를 위해서는 추가 유전적 전문 지식이 필요함이 추가되었다. 세 번째, 변이의 기능적 영향을 추가로 분석하기 위해 적절한 경우 RNA에 대한 연구를 시행할 수 있음이 추가되었다.

## 2. 유전 검사 기준(Hereditary testing criteria)

### 1) 일반 검사 기준

다음의 설명이 추가되었다. 아슈케나즈(Ashkenazi) 조상의 *BRCA1* 및 *BRCA2* P/LP 변이 외에도 “설립자 돌연변이(founder

mutations)”를 입증하는 다른 조상이 있다. 이러한 상황에서 검사 결정은 지역 인구에서의 P/LP 변이 유병률, 가족력, 임상 특징 및 암 진단 연령에 따라 달라진다. 개인 및/또는 가족력과 함께 조상이 유전자 검사 결정에 기여할 수 있는 추가 예시는 다음과 같다: *BRCA1* P/LP 변이와 폴란드 조상[6]; *BRCA2* P/LP 변이와 아이슬란드 조상[7]; *BRCA1*, *BRCA2* P/LP 변이와 프랑스계 캐나다 조상[7]; *BRCA1*, *BRCA2* P/LP 변이와 스페인, 멕시코, 중남미 조상[7]; *BRCA1*, *BRCA2* P/LP 변이와 바하마 조상[8]; *BRCA1*, *BRCA2* P/LP 변이와 헝가리 조상[7]. *TP53* c.1010G>A (p.Arg337His) P/LP 변이는 브라질 조상의 하위 집합에서 볼 수 있으며, *CDKN2A* c.225\_243del (p.Ala76fs) 설립자 돌연변이는 네덜란드 조상의 하위 집합에서 볼 수 있다[9, 10]. 아시아, 아프리카 및 중동 기원의 인구에서 유래된 새로운 데이터는 *BRCA1*, *BRCA2* 및 기타 유전자의 반복되는 돌연변이가 기록되어 있지만, 인구 대립 유전자 빈도 데이터는 개인 및/또는 가족력이 없이 조상만을 기반으로 검사하는 개인에게 아직 알릴 수 없다. 가족력과 개인력이 검사 결정을 알려주는 낮은 침투 유전자(예: 북유럽 조상에서 *CHEK2* c.1100delC)의 설립자 돌연변이도 마찬가지이다.

### 2) 고침투성 유방암 감수성 유전자 검사 기준

고침투성 유방암 감수성 유전자로 *STK11*을 추가하여 *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*으로 기술하였다[1, 11]. 검사 기준의 가족력으로 환자 및/또는 가까운 가족 중 3명 이상 유방암 진단을 받고 2명 이상 가족에서 유방암 혹은 전립선암을 진단받은 경우에서 유방암을 진단받은 본인을 포함하여 가까운 가족 중 3명 이상 유방암 혹은 전립선암을 진단받은 경우로 수정되었다. 또한, 유방암을 진단받은 가족이 체장암 혹은 전립선암을 진단받은 경우 추가적인 가족력이 있지 않는 한 1차 관계의 가족만 검사를 시행해야 한다는 부분이 삭제되었다. 검사를 고려해볼 기준으로 검사 기준에 충족되지 않는 60세 미만 유방암 환자가 있는데, 이들은 P/LP 변이의 가능성이 2.5%이며 변이의 대부분은 중간 정도의 침투 유전자에 있다는 설명에서 이 변이들의 적절한 관리에 대한 정보가 부족하다는 내용은 삭제되었다.

### 3) 난소암 감수성 유전자 검사 기준

난소암 감수성 유전자로 *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, 린치 증후군 유전자(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*), *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*를 새로 기술하였다.

### 4) 체장암 감수성 유전자 검사 기준

체장암 감수성 유전자로 *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, 린치 증후군 유전자(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*), *PALB2*, *STK11*,

TP53을 새로 기술하였다.

### 5) 전립선암 감수성 유전자 검사 기준

전립선암 감수성 유전자로 *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *HOXB13*을 새로 기술하였다.

검사 기준의 가족력으로 2명 이상 가족에서 유방암 또는 전립선암을 진단받은 경우에서 전립선암을 진단받은 본인을 포함하여 3명 이상 가족에서 전립선암 또는 유방암을 진단받은 경우로 수정되었다.

### 6) 리-프라우메니 증후군 검사 기준

검사 기준 중 ‘소아 저이배체 급성림프모구백혈병(pediatric hypodiploid acute lymphoblastic leukemia)’ 항목에 대하여 개인력 혹은 가족력이라고 구체적으로 추가하였다. 또한 검사 기준으로 종양 유전체 검사에서 TP53의 P/LP 변이가 확인된 암 환자의 경우 생식세포계열 검사를 고려해야 할 3가지 상황을 추가로 제시하였다: 1. 개인력/가족력을 재평가하여 리-프라우메니 증후군 검사 기준을 1개 이상 만족; 2. 30세 미만의 진단; 3. 그 외 임상상의 재량.

## 3. 유전자 개요: 위험과 관리(Gene summary: risks and management)

### 1) 검사 기준 충족 여부

알려진 가족성 P/LP 변이가 있을 때 유전자 검사 기준에서 ‘그 변이가 없는 가족이더라도 환자 연령 및 가족력을 기반으로 추가 검사를 할 수 있다’는 내용을 본문에 포함시켰다.

### 2) 유전 검사 결과에 기반한 암 위험 관리

#### (1) ATM

유방암 위험과 관리에서 유방암 절대적 위험 수치(absolute risk)가 20–40%에서 20–30%로 변경되었다[12, 13]. 또한, 반대측 유방암의 10년 내 발생 위험이 4%이며, 반대측 유방암과의 연관성에 대한 근거의 강도가 제한적이라는 항목이 추가되었다[14]. 다른 암 위험에서 전립선암의 위험성이 증가되어 40세부터 전립선암 검진을 시작하는 것을 권고한다고 수정되었다[15]. 또한, c.7271T>G 변이의 경우 유방암 위험이 더욱 증가된다는 부분이 추가되었다[16, 17].

#### (2) BRAD1

유방암 위험과 관리에서 유방암 절대적 위험 수치가 20–40%에서 17–30%로 변경되었다[18].

#### (3) BRCA1

유방암 위험과 관리에서 암과의 연관성에 대한 근거의 강도가

삼중음성유방암 소인이 있는 경우 매우 강함에서 ‘삼중음성유방암 소인이 있는 경우’가 삭제되었다. 또한, 반대측 유방암의 20년 내 발생 위험이 30–40%이며, 폐경 여성에서 15년 내 발생 위험이 20% 초과이고, 반대측 유방암과의 연관성에 대한 근거의 강도가 강하다는 항목이 추가되었다[14].

#### (4) BRCA2

유방암 위험과 관리에서 반대측 유방암의 20년 내 발생 위험이 25%이며, 폐경 여성에서 15년 내 발생 위험이 20% 초과이고, 반대측 유방암과의 연관성에 대한 근거의 강도가 강하다는 항목이 추가되었다[14].

#### (5) BRIP1

난소암 위험과 관리에서 위험 감소 난관난소절제술(risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO)은 45–50세에 하는 것을 권장한다는 내용을 45–50세‘부터’ 하는 것을 권장한다고 수정되었다[19].

#### (6) CDKN2A

코멘트에 다음 내용이 추가되었다. CDKN2A의 동형 단백질(p16INK4A, p14ARF)에 영향을 미치는 P/LP 변이가 있는 대상자는 전신 사진(total body photography)과 피부경(dermoscopy)을 포함하는 피부과 전문의의 종합 피부검사를 2년마다 하는 것이 권장된다[20, 21]. p14ARF 단백질을 특이적으로 파괴하는 P/LP 변이는 신경 외피 종양, 육종, 흑색종 및 기타 암에 대해 유전적 소인(predisposition)을 유발하기 때문에 채장 및 피부과 검사를 포함하여 다학제 암 진료를 시행할 것이 권장되며, 개인 및 가족의 전신 및 뇌 자기공명영상법(magnetic resonance imaging, MRI)도 시행할 수 있다[20, 21].

#### (7) CHEK2

유방암 위험과 관리에서 반대측 유방암의 10년 내 발생 위험이 6–8%이며, 반대측 유방암과의 연관성에 대한 근거의 강도가 제한적이라는 항목이 추가되었다[14]. 또한, 다른 암 위험에서 전립선암의 위험성이 증가되어 40세부터 전립선암 검진을 시작하는 것을 권고한다는 내용이 추가되었다[22].

#### (8) PALB2

유방암 위험과 관리에서 반대측 유방암의 10년 내 발생 위험이 5–8%이며, 반대측 유방암과의 연관성에 대한 근거의 강도가 제한적이라는 항목이 추가되었다[14]. 난소암 위험과 관리에서 RRSO의 권장 나이가 45세 ‘초과’에서 45–50세‘부터’로 변경되었다[19, 23].



췌장암 위험 및 관리에서 췌장암의 절대적 위험 수치가 5-10%에서 2-5%로 변경되었다. 남성의 경우, *BRCA1* P/LP 변이와 비슷한 유방암 검진을 하는 것을 권장한다는 내용이 추가되었다[24].

#### (9) *RAD51C*, *RAD51D*

유방암 위험과 관리에서 유방암의 절대적 위험 수치가 20-40%에서 17-30%로 변경되었다[12]. 또한, 반대측 유방암의 10년 내 발생 위험이 2% 미만이고, 반대측 유방암과의 연관성에 대한 근거의 강도는 제한적이라는 항목이 추가되었다[25]. 상피성 난소암 위험과 관리에서 RRSO는 45-50세에 하는 것을 권장한다는 내용을 45-50세 '부터' 하는 것을 권장한다고 수정되었다[19].

#### (10) *TP53*

유방암 위험과 관리에서 암과의 연관성에 대한 근거의 강도가 강함에서 매우 강함으로 수정되었다[12]. 또한, 반대측 유방암의 10년 내 발생 위험이 18-49%이며, 반대측 유방암과의 연관성에 대한 근거의 강도가 강하다는 항목이 추가되었다[12]. 췌장암 위험과 관리에서 췌장암 절대적 위험 수치가 5-10%에서 5%로 변경되었다[26].

또한, 다른 암 위험에서 리-프라우메니 증후군(유방암 외)과 관련된 암으로 연조직 육종, 골육종, 중추신경계 종양, 부신피질 종양 및 흑색종, 대장암, 위암, 전립선암이 있다는 내용이 추가되었다[26].

#### (11) 기타 유전자

*HOXB13* 유전자 관련하여 전립선암 관리에 대한 권고가 충분하지 않다는 내용이 삭제되었다. 그리고 *NTHL1* 유전자의 이종대립유전자(biallelic) P/LP 변이의 유방암 위험 증가에 대한 새로운 근거가 있으나, 유방암 감시를 뒷받침할 근거는 아직 충분하지 않다고 추가되었다. *RAD51B* P/LP 변이의 유방암 위험 증가에 대한 새로운 증거가 있으며, 유방 선별 검사를 고려할 수 있다고 추가되었다.

#### 3) 암 유전자의 상염색체 열성 위험 - 다중 유전자 패널 검사

*BRCA2*에 대한 판코니빈혈(Fanconi anemia) 특징 설명 중 6년 이내 누적 암 발생 가능성이 97%라는 내용이 삭제되었다.

### 4. 관리/검진(Management/screening)

#### 1) *BRCA* P/LP 변이 양성 관리

암종별(유방암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 흑색종)로 관리법이 나타나 있으며 이 중 난소암의 관리방법이 전체적으로 변경되었다.

상담 시 생식 기능 여부, 암 위험 정도, 유방, 난소 및 자궁암의

예방 수준, 폐경 증상 관리, 호르몬 대체 요법, 관련 의학적 혹은 수술 이력에 대한 논의가 이뤄진다. 지연 난소절제술, 양측 난소절제술 또는 비수술적 위험 감소 치료는 P/LP 변이와 가족력과 관련된 중등도 침투 유전자에도 적용될 수 있다.

폐경 전 여성에서 생식기능 고려 시 나이와 관련된 생식 기능 고려사항, 체외수정, 난자 및 배아 동결 보존에 대한 선택, 이식 전 유전자 검사, 대리모 및 입양에 대한 논의가 필요하다. 또한, 난자/배아가 냉동 보존된 경우 나팔관 또는 난소 유무에 상관없이 자궁이 있는 경우 임신이 가능하며, *BRCA1* P/LP 변이가 있는 대상자는 폐경과 난모세포 노화가 더 빠르게 진행될 수 있다[27, 28].

비수술적 위험 감소 방법으로는 부인암의 유전적 감수성에 대해 전문성이 있는 부인과 종양 의사 또는 부인과 전문의와 상담하는 것이 중요하며, 에스트로겐(estrogen), 프로게스테론(progesterone) 병용 요법을 통한 배란 억제가 권장된다[29, 30]. 또한, 레보노르게스테렐 자궁내장치(levonorgestrel intrauterine device)를 사용함으로써 난소암 위험을 감소시킬 수 있다[31, 32].

RRSO는 난소/난관 암의 연령 관련 위험성을 고려하여 수행된다. *BRCA1*의 P/LP 변이를 가진 대상자는 35-40세 사이 RRSO를 권장하며, *BRCA2*의 P/LP 변이를 가진 대상자의 난소암 발병은 *BRCA1*의 P/LP 변이에 비해 평균적으로 8-10년 늦기 때문에 40-45세 사이 RRSO를 권장한다[33]. 수술을 시행하기 전에는 CA-125(cancer antigen 125) 및 골반 초음파를 시행하며, 수술 전 뼈, 심혈관, 심리사회, 신경, 성 요소에 관한 폐경 관리 교육이 필요하다[34, 35]. 폐경 전 시행되는 RRSO는 유방암 발병 위험을 감소시킬 수 있지만 감소 정도는 불확실하며 유전자에 따라 다르게 나타날 수 있고, 유방암을 진단받지 않은 폐경 전 대상자의 경우 호르몬 대체요법이 적용될 수 있으므로 수술 전 논의가 필요하다[36, 37].

#### 2) 췌장암 검진

검진 대상자가 2명 이상 1차관계의 가족이 췌장암을 진단받은 경우에서 1명 이상 1차관계의 가족과 1명 이상 2차관계의 가족이 췌장암을 진단받은 경우로 수정되었다[38]. 또한, 생식세포계열 P/LP 변이가 없으며 3명 이상의 1, 2차관계의 가족이 췌장암을 진단받은 경우에서 가족력은 없지만 P/LP 변이로 인해 췌장암 검진이 권고된 대상으로 수정이 되었다.

#### 3) 리-프라우메니 증후군 관리

리-프라우메니 증후군 관리 방법이 다음과 같이 추가되었다.

#### (1) 생식세포계열 유전자 검사에서 *TP53*의 P/LP 변이가 발견된

대상자의 진단과 관리계획

생식세포계열 유전자 검사에서 *TP53*의 P/LP 변이가 발견된 경

우 리-프라우메니 증후군으로 진단된다. 그러나 노인과 암 환자의 경우 체세포의 *TP53* 변이는 생식세포계열 검사결과와 혼동될 수 있으므로 주의가 필요하다[39]. 또한, 혈액학적 구획 또는 종양으로 국한된 *TP53*의 P/LP 변이는 생식세포계열 검사 특히, 차세대염기서열분석(next generation sequencing, NGS) 기술을 통해 혈액, 타액에서 발견될 수 있다. *TP53*의 P/LP 변이의 발견을 보고하는 모든 경우에 대상자의 일반 혈액 검사(complete blood cell count, CBC) 및 말초혈액 도말검사(peripheral blood smear)에 대한 면밀한 검토가 권장되며, 비조혈 보조 조직(non-hematopoietic ancillary tissues) 및 가까운 가족에 대한 검사는 서로 다른 배엽의 진정한 모자이크 관여를 구별하는데 도움이 될 수 있다.

## (2) 생식세포계열 유전자 검사에서 *TP53*의 P/LP 변이가 발견된

대상자에게 리-프라우메니 증후군을 진단하기 전에 고려해야 할 사항

개인력, 가족력이 리-프라우메니 증후군 기준에 부합할 시 조직 검체와 검사에 문제가 없는 경우 리-프라우메니 증후군으로 진단하고 관리한다. 그러나 개인력, 가족력이 리-프라우메니 증후군 기준에 부합되지 않는 경우에는 추가적으로 가까운 가족의 검사를 시행한다.

## (3) 조직 검체 고려사항: 생식세포계열 유전자 검사에 사용된

조직은 대상자의 생식세포계열로 신뢰할 만한 조직인가?

혈액암을 진단받은 경우에는 생식세포계열 유전자 검사를 시행하기에 혈액 및 타액이 부적합한 조직 검체이다. 또한, 검체 채취 당시 일반 혈액 검사의 이상이 있는 경우에는 진단되지 않은 세포감소증 또는 혈액암과 같은 혈액학적 장애를 배제하기 위해 말초 혈액 도말검사가 시행되어야 한다. 진단을 위해 피부 섬유아세포, 모낭 및 기타 비혈액 조직, 자손에 대한 검사가 시행될 수 있다. 다음으로 60세 이상 또는 검체 채취 전 세포독성 치료 이력이 있는 경우, 클론성 조혈 및 혈액암의 위험이 증가한다. 진단되지 않은 혈액 질환을 배제하기 위해 일반 혈액 검사가 시행되어야 한다. 진단을 위해 말초혈액 도말검사를 비롯한 피부 섬유아세포, 모낭 및 기타 비혈액 조직, 자손에 대한 검사가 시행될 수 있다.

## (4) 검사 고려사항: *TP53* 변이의 대립유전자 비율이 30% 미만이며 체세포 변이에 의한 간섭의 가능성을 높이는 기타 비정상적인 검사 요소가 있는가?

조직 검체의 종류에 따라 고려사항이 다르다. 먼저, 혈액 및 타액의 경우 조직 검체 고려사항에 따라 문제 가능성을 배제할 수 있다. 다음으로 배양 과정에서 채취한 체세포 변이인 경우, 태양 노출이 된 피부 세포에서만 채취한 체세포 변이인 경우, 다조직 수정

후 모자이크(multi-tissue post-zygotic mosaicism) 및 기술적 문제의 경우 *TP53* 변이의 대립유전자 비율이 낮을 수 있다.

## (5) 종양 체세포 간섭

종양으로만 이루어진 체세포 *TP53* 변이는 순환종양핵산(circulating tumor DNA, ctDNA) 및 순환 종양세포에 의해 생식세포계열 검사에서 말초혈액 또는 타액에서 검출될 수 있다. 특히, 전이성 질환, 혈액과 관련된 암의 경우 종양 체세포 변이에 의한 간섭의 위험성이 증가한다. DNA의 유래를 확인하기 위해서는 배양된 피부 섬유아세포, 모낭 또는 기타 비혈성/비종양 조직의 DNA가 필요하다.

## (6) 기술적 한계

대부분의 생식세포계열 유전자 검사 관련 회사에서 사용하는 표준 차세대염기서열분석 검사는 정량적이지 않다. 따라서, 대립유전자의 빈도(variant allele frequency, VAF)가 30% 미만인 경우는 대립유전자 분리 및 배열 효율의 차이와 같은 기술적 문제로 인해 발생할 수 있다. 또한, *TP53*의 P/LP 변이가 가족에서 처음 발견되면 대상자의 형제자매와 부모에서 유전자 검사를 시행하여 해당 변이가 유전된 것인지 확인해야 한다. 소아에게서 *TP53*의 P/LP 변이가 발견된 경우 부모는 암이 발생하지 않았을 수 있으며 가족력만으로 유전된 것인지 확인하기 어려울 수 있다. 생식세포(germ cell) 모자이크는 형제자매에서 리-프라우메니 증후군의 원인으로 보고되었다. 부모가 *TP53*의 P/LP 변이에 음성이라도 생식세포 모자이크로 인해 재발 가능성이 있으므로 모든 자녀는 검사를 받아야 한다.

## (7) 성인에서 리-프라우메니 증후군의 선별 및 검진 절차와 주기

25세 혹은 처음 대장암 또는 위암을 진단받은 가족의 연령보다 5년 이른 나이부터 2-5년 간격으로 대장내시경 검사와 상부 소화기 내시경 검사를 시행한다. 전신, 복부 방사선 치료를 받은 대상자의 경우 치료 5년 후 대장내시경 검사를 하는 것을 권고한다.

전립선암 조기 검진을 위해 40세부터 매년 전립선특이항원(prostate-specific antigen, PSA) 검사 시행을 권고한다.

## (8) 리-프라우메니 증후군 관리의 다른 관점

방사선 치료는 생존율이 2차 악성 종양의 위험보다 크지 않은 이상 가능한 피해야 한다. 유방암을 진단받은 대상자의 경우 방사선 치료로 인해 발생하는 육종의 위험을 줄이기 위해 덩어리절제술(lumpectomy) 혹은 방사선 치료보다 유방절제술이 선호된다. 처음 암을 진단받은 가족의 연령보다 5-10년 이른 나이부터 검진을 시행하는 것을 권장한다. 암 가족력을 기반으로 추가 감시(surveillance)가 이뤄져야 한다.

#### 4) 카우덴 증후군/*PTEN* 과오종 종양 증후군 관리

유방암 여성의 선별 연령이 35세에서 30세로 변경되어 ‘30세부터 혹은 처음 유방암 진단받은 가족의 연령보다 10년 이른 나이부터 매년 유방촬영술(mammography)과 조영제를 사용하거나 사용하지 않는 유방 자기공명영상법을 시행한다’로 수정되었다[40].

#### 5) 유전성 암 증후군을 가진 트랜스젠더, 논바이너리 및 성적

다양성 인물을 위한 유방, 난소, 자궁 및 전립선 암 위험 감소 전략

유전성 암 증후군을 가진 트랜스젠더, 논바이너리 및 성적 다양성 대상자들을 위한 유방, 난소, 자궁 및 전립선 암 위험 감소 전략이 추가되었다. “트랜스젠더(transgender)”, “논바이너리(non-binary)”, “성적 다양성(gender diverse)”이라는 용어는 성 정체성이 출생 시 생물학적 성과 다른 대상으로 신체적, 심리적 상태를 모두 포함한다. 이런 대상자들 중 대부분은 암 위험과 암 위험 감소에 영향을 미칠 수 있는 성 호르몬 및 수술적 치료를 시행한다[41]. 생식세포계열 P/LP 변이로 인해 유전적으로 암 위험이 증가하는 것은 성별을 변경하는 치료에 의해 달라질 수 있으며 위험 감소 전략에 고려되어야 할 사항이다. 전적으로 암에 걸릴 가능성이 있는 트랜스젠더, 논바이너리 및 성적 다양성 대상자들의 성전환 결정 현황, 성전환 연령, 성 호르몬 사용과 용량 및 기간, 성 전환 수술의 종류, 가족력을 포함한 추가적인 위험 요소의 유무가 암 위험도에 영향을 줄 수 있다. 현재까지 평균 혹은 고위험군 트랜스젠더, 논바이너리 및 성적 다양성 대상자를 위한 암 위험 감소 및 검진 방법에 대한 명확한 정보가 부족하다. 따라서 관련된 모든 변수에 따라 사례별로 위험 감소에 대한 권장 사항을 작성하는 것이 필요하다.

##### (1) 난소암: 위험 감소 원칙과 전략

*BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D*, 린치 증후군 유전자의 P/LP 변이는 난소암 위험을 증가시킨다. 난소암에 대한 효과적인 선별 검진 방법은 알려져 있지 않으며, 성-전환 호르몬(gender-affirming hormones) 요법이 난소 또는 난관 조직에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 양쪽 또는 한쪽 잔여 난소와 난관이 있는 대상자들에게는 RRSO가 권장되며, 이는 시스젠더(cisgender) 여성에게 권장되는 것과 동일하다. 자연 폐경 이전에 RRSO를 고려하는 사람들은 생식 불능, 폐경 증상, 심혈관 질환 및 조기 폐경으로 인한 골손상과 같은 부작용에 대해 상담을 받아야 한다. 의학적인 난소 억제제가 난소암 위험에 미치는 영향에 대한 자료는 없다[42].

##### (2) 자궁암: 위험 감소 원칙과 전략

*BRCA1, PTEN*, 린치 증후군 유전자의 P/LP 변이는 자궁암 위험

을 증가시킨다. 성-전환 호르몬 요법 중 테스토스테론(testosterone) 치료가 자궁 조직에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 그러나 안드로겐(androgen) 치료 시 일부가 에스트로겐으로 변환되어 순환 에스트로겐 농도를 증가시키므로 자궁암의 위험을 높일 수 있다[42].

##### (3) 전립선암: 위험 감소 원칙과 전략

*BRCA1, BRCA2, ATM* 유전자의 P/LP 변이는 전립선암 위험을 증가시킨다. 성-전환 호르몬 요법 중 에스트로겐 또는 안드로겐이 전립선암 위험에 미치는 영향은 알려져 있지 않지만, 일부 연구에서 호르몬 요법을 받는 대상자의 전립선 조직에서 미만성 위축(diffuse atrophy)과 기저세포 증식증(basal cell hyperplasia)이 보고되었다. 이론적으로 이러한 변화는 전립선 암 발생 가능성을 줄일 수 있지만, 이에 대한 자료는 없다. 성-전환 호르몬 요법은 전립선 특이항원의 수준을 변경시키고, 이로 인해 검사 도구로서의 신뢰성을 감소시킨다. 그러나 전립선암 조기 발견을 위해 전립선특이항원 검진을 권장한다.

##### (4) 유방암: 위험 감소 원칙과 전략

*BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, CDH1, CHEK2, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53* 유전자의 P/LP 변이는 유방암 위험을 증가시킨다. 유방암 위험 감소 관리는 생물학적 성별에 따라 다르다. 먼저 출생 시 여성 성별인 경우, 성-전환 호르몬 요법이 유방암 위험에 미치는 영향은 명확하지 않지만, 시스젠더 여성에서 장기간 테스토스테론 복용은 유방 선조직(breast glandular tissue)을 감소시키고 결합 조직(connective tissue)을 증가시키는 것으로 나타났다[43]. 유방암 위험을 증가시키는 유전자의 P/LP 변이가 있는 대상자들은 유방 전체 조직의 95% 이상을 제거하는 위험 감소 유방절제술(risk-reducing mastectomy)을 시행할 수 있다. 이때 유방 수술 전 유전자 검사를 시행하여 수술 유형을 결정해야 한다. 트랜스젠더 남성 또는 논바이너리 대상자들은 유방 절제술, 유방보존술을 시행한 경우 혹은 수술을 받지 않은 경우, 유방촬영술과 유방 자기공명영상법을 포함한 유방 검진을 더 빨리 시행할 수 있다[44, 45]. 또한, 유방암은 여성성과 관련될 수 있으므로 자신을 남성으로 인식하는 대상자들에게는 유방암 대신 흉부암(chest cancer)이라는 용어가 선호될 수 있다.

출생 시 남성 성별인 경우, 트랜스젠더 여성에서 에스트로겐과 안드로겐의 성-전환 호르몬 요법을 시작한 후 6개월 이내 유방 조직이 나타나고 유방 밀도가 증가한다[46, 47]. 이 인구에서 상피 내 유방암, 침윤성 유방암의 발생이 보고되고 있으며, 평균 인구보다 빠른 연령에서 발생한다[46-48]. 가족력, 성-전환 호르몬 요법 사용 기간 또는 유방 조직 양에 따라 유방암 검진 방법이 달라질 수 있다. 유방 자기공명영상법은 유방 보형물의 상태를 확인할 수 있지



만 암을 발견하지 못하고 방사선 검진을 통해 유방암을 진단한 사례가 있으므로 유방 자기공명영상법이 아닌 디지털 유방촬영술(digital mammography)과 단층촬영술(tomosynthesis)이 권장된다[44, 45, 49, 50].

#### (5) 추가 고려 사항

트랜스젠더, 논바이너리 및 성적 다양성 대상자들은 건강 관리에 많은 어려움을 겪고 있으며 낙인 찍힘, 차별, 학대, 예방 의료의 접근 부족으로 인해 사망률이 높아지고 있다[41]. 따라서, 대상자들은 외과 의사, 일차 의료 전문가, 종양학자, 방사선과 의사, 병리학자, 내분비학자, 소아과 의사, 심리학자, 유전 상담사 및 사회복지사를 포함하는 다학제적 관리를 통하여 의료, 심리적 및 사회적 욕구를 해결해야 한다[41]. 성-전환 호르몬 및 사춘기 억제제(puberty-blocking agents)와 유전성 암 증후군의 상호작용과 이에 대한 예방 관리에 대한 연구가 필요하다[41].

## 요 약

유전자 변이와 유전성 암에 대한 연구는 계속해서 진행되고 있으며, 이에 맞춰 미국 국립종합암네트워크 관리방침도 빠르게 갱신되고 있다. 따라서 미국 국립종합암네트워크 관리방침을 빠르게 파악하여 유전성 암과 관련된 선별, 유전자 검사, 권고사항에 반영할 필요가 있다. 본 종설에서는 3.2023 버전과 비교한 미국 국립종합암네트워크 관리방침 3.2024 버전의 개정사항을 요약하여 유방암, 난소암, 췌장암과 관련된 선별, 유전자 검사, 권고사항에 대해 정리하였다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## 감사의 글

본 연구는 보건복지부의 재원으로 국립암센터의 암생존자헬스케어연구사업 지원을 받아 작성되었습니다(과제고유번호 RS-2023-CC13920; NCC-23F1850).

## REFERENCES

- Offit K, Sharkey CM, Green D, Wu X, Trottier M, Hamilton JG, et al. Regulation of laboratory-developed tests in preventive oncology: emerging needs and opportunities. *J Clin Oncol* 2023;41:11-21.
- Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2019;30:1221-31.
- Kuzbari Z, Bandlamudi C, Loveday C, Garrett A, Mehine M, George A, et al. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. *Ann Oncol* 2023;34:215-27.
- Weeks LD, Niroula A, Neuberg D, Wong W, Lindsley RC, Luskin M, et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evid* 2023;2:10.
- Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo MDM, Lee A, Celosse N, Braspenning ME, van Engelen K, et al. Clinical applicability of the Polygenic Risk Score for breast cancer risk prediction in familial cases. *J Med Genet* 2023;60:327-36.
- Kluz T, Jasiewicz A, Marczyk E, Jach R, Jakubowska A, Lubiński J, et al. Frequency of *BRCA1* and *BRCA2* causative founder variants in ovarian cancer patients in South-East Poland. *Hered Cancer Clin Pract* 2018;16:6.
- Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Hum Mutat* 2018;39:593-620.
- Trottier M, Lunn J, Butler R, Curling D, Turnquest T, Francis W, et al. Prevalence of founder mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes among unaffected women from the Bahamas. *Clin Genet* 2016;89:328-31.
- Pinto EM and Zambetti GP. What 20 years of research has taught us about the *TP53* p.R337H mutation. *Cancer* 2020;126:4678-86.
- Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. *J Clin Oncol* 2016;34:2010-9.
- Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-15.
- Mavaddat N, Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Keeman R, et al.; Breast Cancer Association Consortium. Pathology of tumors associated with pathogenic germline variants in 9 breast cancer susceptibility genes. *JAMA Oncol* 2022;8:e216744.
- Lowry KP, Geuzinge HA, Stout NK, Alagoz O, Hampton J, Kerlikowske K, et al. Breast cancer screening strategies for women with *ATM*, *CHEK2*, and *PALB2* pathogenic variants: a comparative modeling analysis. *JAMA*



- Oncol 2022;8:587-96.
14. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN, et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *PALB2*. J Clin Oncol 2023;41:1703-13.
15. Karlsson Q, Brook MN, Dadaev T, Wakerell S, Saunders EJ, Muir K, et al. Rare germline variants in *ATM* predispose to prostate cancer: a PRACTICAL consortium study. Eur Urol Oncol 2021;4:570-9.
16. van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, Jongmans MC, Janssens GO, Taylor AM, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. Clin Genet 2016;90:105-17.
17. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pyrkäs K, Couch F, Tischkowitz M, et al. *PALB2*, *CHEK2* and *ATM* rare variants and cancer risk: data from COGS. J Med Genet 2016;53:800-11.
18. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al.; Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. N Engl J Med 2021;384:428-39.
19. Hanson H, Kulkarni A, Loong L, Kavanaugh G, Torr B, Allen S, et al. UK consensus recommendations for clinical management of cancer risk for women with germline pathogenic variants in cancer predisposition genes: *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1* and *PALB2*. J Med Genet 2023;60:417-29.
20. Sargen MR, Merrill SL, Chu EY, Nathanson KL. *CDKN2A* mutations with p14 loss predisposing to multiple nerve sheath tumours, melanoma, dysplastic naevi and internal malignancies: a case series and review of the literature. Br J Dermatol 2016;175:785-9.
21. Chan SH, Chiang J, Ngeow J. *CDKN2A* germline alterations and the relevance of genotype-phenotype associations in cancer predisposition. Hered Cancer Clin Pract 2021;19:21.
22. Hanson H, Astiazaran-Symonds E, Amendola LM, Balmaña J, Foulkes WD, James P, et al. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in *CHEK2*: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2023;25:100870.
23. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD, James P, Ngeow J, Schmutzler R, et al. Management of individuals with germline variants in *PALB2*: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2021;23:1416-23.
24. Gao Y, Goldberg JE, Young TK, Babb JS, Moy L, Heller SL. Breast cancer screening in high-risk men: a 12-year longitudinal observational study of male breast imaging utilization and outcomes. Radiology 2019;293:282-91.
25. Ramin C, Withrow DR, Davis Lynn BC, Gierach GL, Berrington de González A. Risk of contralateral breast cancer according to first breast cancer characteristics among women in the USA, 1992-2016. Breast Cancer Res 2021;23:24.
26. de Andrade KC, Khincha PP, Hatton JN, Frone MN, Wegman-Ostrosky T, Mai PL, et al. Cancer incidence, patterns, and genotype-phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline *TP53* variants: an observational cohort study. Lancet Oncol 2021;22:1787-98.
27. Kobayashi M, Kitahara Y, Hasegawa Y, Tsukui Y, Hiraishi H, Iwase A. Effect of salpingectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res 2022;48:1513-22.
28. Vignarajan CP, Malhotra N, Singh N. Ovarian reserve and assisted reproductive technique outcomes after laparoscopic proximal tubal occlusion or salpingectomy in women with hydrosalpinx undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. J Minim Invasive Gynecol 2019;26:1070-5.
29. AlHilli MM and Pederson HJ. Controversies in hereditary cancer management. Obstet Gynecol 2021;137:941-55.
30. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of oral contraceptives in *BRCA* mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. Arch Gynecol Obstet 2020;301:875-84.
31. Wheeler IJ, Desanto K, Teal SB, Sheeder J, Guntupalli SR. Intrauterine device use and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2019;134:791-800.
32. Balayla J, Gil Y, Lasry A, Mitric C. Ever-use of the intra-uterine device and the risk of ovarian cancer. J Obstet Gynaecol 2021;41:848-53.
33. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. JAMA 2017;317:2402-16.
34. Hickey M, Trainer A, Braat S, Davey MA, Krejany E, Wark J. What happens after menopause? (WHAM): protocol for a prospective, multicentre, age-matched cohort trial of risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in high-risk premenopausal women. BMJ Open 2017;7:e018758.
35. Steenbeek MP, Harmsen MG, Hoogerbrugge N, de Jong MA, Maas AHEM, Prins JB, et al. Association of salpingectomy with delayed oophorectomy versus salpingo-oophorectomy with quality of life in *BRCA1/2* pathogenic variant carriers: a nonrandomized controlled trial. JAMA Oncol 2021;7:1203-12.

36. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192-200.
37. The Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29:767-94.
38. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, Chak A, Syngal S, Farrell JJ, et al. The multicenter cancer of pancreas screening study: impact on stage and survival. *J Clin Oncol* 2022;40:3257-66.
39. Schneider K, Zelley K, et al. Li-Fraumeni syndrome. In: Adam MP, Feldman J, et al. eds. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington, 1993.
40. Hoxhaj A, Drissen MMCM, Vos JR, Bult P, Mann RM, Hoogerbrugge N. The yield and effectiveness of breast cancer surveillance in women with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *Cancer* 2022;128:2883-91.
41. Sutherland N, Espinel W, Grotzke M, Colonna S. Unanswered questions: hereditary breast and gynecological cancer risk assessment in transgender adolescents and young adults. *J Genet Couns* 2020;29:625-33.
42. Hodan R, Rodgers-Fouche L, Chittenden A, Dominguez-Valentin M, Ferriss J, Gima L, et al. Cancer surveillance for transgender and gender diverse patients with Lynch syndrome: a practice resource of the Collaborative Group of the Americas on Inherited Gastrointestinal Cancer. *Fam Cancer* 2023;22:437-48.
43. de Blok CJM, Klaver M, Wiepjes CM, Nota NM, Heijboer AC, Fisher AD, et al. Breast development in transwomen after 1 year of cross-sex hormone therapy: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:532-8.
44. Sonnenblick EB, Lebron-Zapata L, Yang R, Dodelzon K, Sevilimedu V, Milch H, et al. Breast imaging for transgender individuals: assessment of current practice and needs. *J Am Coll Radiol* 2022;19:221-31.
45. Brown A, Lourenco AP, Niell BL, Cronin B, Dibble EH, DiNome ML, et al.; Expert Panel on Breast Imaging. ACR Appropriateness Criteria® transgender breast cancer screening. *J Am Coll Radiol* 2021;18:S502-15.
46. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, van Engelen K, Adank MA, Dreijerink KMA, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ* 2019;365:l1652.
47. Corman V, Potorac I, Manto F, Dassy S, Segers K, Thiry A, et al. Breast cancer in a male-to-female transsexual patient with a *BRCA2* mutation. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:391-7.
48. Sieberg R, Soriano K, Zuurbier R. A rare case of breast cancer in a transgender woman. *Radiol Case Rep* 2021;16:3285-8.
49. Parikh U, Mausner E, Chhor CM, Gao Y, Karrington I, Heller SL. Breast imaging in transgender patients: what the radiologist should know. *Radiographics* 2020;40:13-27.
50. Skop M, Lorentz J, Jassi M, Vesprini D, Einstein G. "Guys don't have breasts": the lived experience of men who have *BRCA* gene mutations and are at risk for male breast cancer. *Am J Mens Health* 2018;12:961-72.