

ORIGINAL ARTICLE

BRCA1 및 BRCA2 유전자 돌연변이에 기인한 한국인 유방암 및 난소암 위험도: 예비 연구 결과 보고

한상아¹ · 박수경¹ · 안세현² · 손병호² · 이민혁³ · 최두호⁴ · 노동영⁵ · 한원식⁵ · 이은숙⁶ · 한서경⁷ · 김이수⁸ · 정용식⁹
김구상⁹ · 서영진¹⁰ · 문병인¹¹ · 남석진¹² · 노우철¹³ · 이정언¹² · 김성원 · 한국유방암학회¹⁴

분당서울대학교병원 외과, ¹서울대학교 의과대학 예방의학교실, ²울산대학교 의과대학 외과학교실,
³순천향대학교 의과대학 외과학교실, ⁴성균관대학교 의과대학 방사선종양학교실, ⁵서울대학교 의과대학 외과학교실,
⁶고려대학교 의과대학 외과학교실, ⁷서울대학교 의과대학 의학연구 협력센터, ⁸한림대학교 의과대학 외과학교실,
⁹아주대학교 의과대학 외과학교실, ¹⁰가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, ¹¹이화여자대학교 의과대학 외과학교실,
¹²성균관대학교 의과대학 외과학교실, ¹³원자력의학원 외과, ¹⁴한국유방암학회

The Breast and Ovarian Cancer Risks in Korea Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2: A Preliminary Report

Sang Ah Han, Sue K. Park¹, Sei-Hyun Ahn², Byung Ho Son², Min Hyuk Lee³, Doo Ho Choi⁴, Dong-Young Noh⁵,
Wonshik Han⁵, Eun Sook Lee⁶, Seo Kyung Han⁷, Lee Su Kim⁸, Yongsik Jung⁹, Ku Sang Kim⁹, Young Jin Suh¹⁰,
Byung-In Moon¹¹, Seok-Jin Nam¹², Woo-Chul Noh¹³, Jeong Eon Lee¹², Sung-Won Kim, Korean Breast Cancer Society¹⁴

Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ¹Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Surgery, College of Medicine, University of Ulsan and Asan Medical Center, Seoul; ³Department of Surgery, Soonchunhyang University Hospital, Seoul; ⁴Department of Radiation Oncology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ⁵Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul; ⁷Medical Research Collaboration Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁸Department of Surgery, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang; ⁹Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon; ¹⁰Department of Surgery, St Vincent's Hospital, the Catholic University of Korea, Suwon; ¹¹Department of Surgery, Ewha Womans' University Mokdong Hospital, School of Medicine, Seoul; ¹²Department of Surgery, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ¹³Department of Surgery, Korea Institute of Radiology and Medical Science, Seoul; ¹⁴Korean Breast Cancer Society, Seoul, Korea

책임저자: 김성원

463-707 경기도 성남시 분당구 구마동 300, 분당서울대학교병원 외과
Tel: 031-787-7099, Fax: 031-787-4055

E-mail: brackorea@gmail.com

접수일: 2009년 2월 27일 게재승인일: 2009년 4월 17일

본 논문은 2007 Global Breast Cancer Conference (GBCC)에서 포스터 발
표되었음.

본 연구는 보건복지부 암정복연구비의 지원을 받아 시행되었음(과제번호
0720450).

본 연구는 분당서울대학교 병원 신진연구과제 연구비 지원을 받아 시행되었
음(과제번호 04-2004-004).

본 연구는 서울대학교 병원 의학연구지원센터(MRCC)의 연구지원을 받았음
(과제번호 2005-0117).

Purpose: To estimate the cumulative risk till each age (pene-
trance) of breast and ovarian cancers among female family
members with *BRCA1* and *BRCA2* mutation. **Methods:**
Among the 61 *BRCA1* mutation carriers in the 42 families
and 47 *BRCA2* mutation carriers in 31 families identified at
5 academic breast clinics, the probands were excluded to
estimate the cumulative risk till each age of breast cancer in
the Korean *BRCA1* and *BRCA2* carriers. Using Kaplan-Meier
analyses, cumulative cancer risk estimates were determined.
Results: By the age 70, the female breast cancer risk for
the *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers was 72.1% (95%
confidence interval [CI]=59.5% to 84.8%) and 66.3% (95%
CI=41.2% to 91.5%), respectively, and the ovarian cancer
risk was 24.6% (95% CI=0% to 50.3%) and 11.1% (95% CI=

0% to 31.6%), respectively. The contralateral breast cancer risk at 5 years after primary breast cancer was estimated as 16.2% (95% CI=9.3% to 23.1%) for the 52 breast cancer patients with the *BRCA1* mutation and 17.3% (95% CI=9.7% to 24.0%) for the 35 breast cancer patients with the *BRCA2* mutation. **Conclusion:** The penetrance of *BRCA* mutations in Korea is largely consistent with the previous studies on Western populations. However, the small number of the cases, the high proportions of probands in the study subjects, the

short term follow-up, and large confidence intervals are the limitations of the current study. The Korean Hereditary Breast Cancer Study (KOHBRA Study) may definitely answer this question.

Key Words: Breast neoplasms, Ovarian neoplasms, Penetrance of *BRCA* mutation, Risk

중심단어: 유방암, 난소암, *BRCA* 돌연변이의 침투율, 위험도

서론

전체 유방암 중 약 7%는 유전적 소인을 갖는 것으로 알려져 있으며, (1) 대부분의 유전성유방암 및 난소암은 *BRCA1* 및 *BRCA2* 유전자의 돌연변이에 기인한다. (2) 서양의 연구에 의하면, *BRCA* 유전자는 그 침투율(penetrance)이 매우 높아서 이 유전자의 돌연변이가 있을 경우 60-80%에서 유방암이, 20-40%에서 난소암이 발생하는 것으로 알려져 있다. (3) 서양에서는 *BRCA* 유전자 돌연변이가 있는 여성들에게 유방암 및 난소암 발생의 집중적인 감시, 타목시펜(유방암의 예방) 및 경구피임제(난소암의 예방) 등을 이용한 화학적 예방요법, 예방적 유방, 난소 절제술의 세가지 선택을 제시하고 있다. 또한 서양에서는 *BRCA* 돌연변이 보인자의 경우, 예방적 유방절제술은 20-40%, 예방적 난소절제술은 50% 정도 행해지고 있다. (4-6)

BRCA 유전자 돌연변이의 빈도는 국내에서도 서양과 비슷하게 보고하고 있으나, (7,8) 한국인의 *BRCA* 유전자 돌연변이의 침투율에 관한 자료는 전무한 상태이다. 이로 인해 국내의 유방 전문의들은 예방적 화학요법 및 예방적 수술요법 등의 적극적인 접근을 꺼리고 있고, *BRCA* 유전자 돌연변이가 있을 경우 유방/난소암 발생에 대한 지속적 검사와 외래에서의 추적관찰에 의존하고 있는 실정이다. (9) 이러한 방법에도 불구하고 유방암 검사와 검사 간격 사이의 틈새암(interval cancer)이 발생하고 있어 (10) 이 방법의 유용성이 의심되고 있다. 또한 난소암은 선별 검사에도 불구하고 조기 발견이 어려워 상당히 진행된 뒤에 진단될 가능성이 높아, 국내의 많은 돌연변이 보유 환자들이 유방/난소암으로부터 보호받지 못하고 사망하고 있다. (10, 11)

또한 유전자 돌연변이가 형질 발현으로 이어지는 돌연변이 침투율은 환경적, 유전적 요인에 영향을 받기 때문에 전세계적으로 인종 간에 다른 침투율을 보일 가능성이 있어, (12, 13) 한국인의 유전성유방암 연구에 있어 돌연변이의 빈도와 아울러 침투율에 대한 연구가 수반되어야 한다.

한국인의 유방암은 서구에 비해 빈도가 낮으며, 젊은 연령의 환

자가 많은 등 서양과 다른 양상을 보여 서양의 연구 결과를 그대로 적용하는 데는 문제가 있다. 국내 여러 연구자들이 젊은 연령에 발생하는 특성에 초점을 맞추고 유전적 소인이 많이 작용할 것이라는 예측 하에 유방암 유전자 돌연변이에 대한 연구를 지속적으로 진행해 왔으나 대상 환자수가 적고, 개별 의료기관의 발표로 돌연변이 검사 방법도 상이하며 체계적이지 못하다는 한계가 있어 왔다. 따라서 대규모의 전향적인 연구를 통한 정확한 *BRCA* 돌연변이의 유병률과 한국인에 특이한 개척자 돌연변이, *BRCA1/2* 검사 전 예측 모델을 개발하기 위한 국가적 차원의 전향적 코호트에 대한 요구가 절실하였다. 이에, 한국유방암학회는 한국인유전성유방암연구(Korean Hereditary Breast Cancer Study, KOHBRA Study)를 2007년부터 진행하고 있다. (14)

본 연구는 5개 국내 병원에 국한된 결과로서, 대규모 KOHBRA Study에서 산출하고자 하는 *BRCA* 보인자 침투율의 분포를 예측하고 대규모 연구의 기반 자료로 이용하고자 하는 목적으로 수행되었다.

방법

연구 대상

2006년 10월, 국내 5개 기관(서울아산병원, 서울대학교병원, 분당서울대학교병원, 국립암센터, 순천향대학교병원)에서 *BRCA* 돌연변이가 발견된 유방암 환자와 그 가족들 중 *BRCA1/2* 돌연변이가 발견된 자를 대상으로 하였다(Table 1). 5개 기관에서 발견된 *BRCA1/2* 돌연변이 보인자는 총 122명으로 여성 113명, 남성 9명이었고 *BRCA1* 돌연변이 보인자는 총 63명(남성 2명), *BRCA2* 돌연변이 보인자가 54명(남성 7명), *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이가 모두 포함된 경우는 5명(모두 여성)으로 관찰되었다. 발견된 가계는 모두 77가계였고, 발단자를 포함하여 최소 1명에서 최대 6명까지의 가계 구성원이 모집되었으며, 가계당 평균 모집 가족 수는 발단자 포함 1.6명이었다.

각각의 유전자 돌연변이의 유방암 침투율을 산출하기 위하여

Table 1. Institutional distributions of families and carriers

Institution	Families (n)	Subjects (n)	Proband of <i>BRCA1/2</i> mutation* (n)	<i>BRCA1/2</i> mutation carriers excluding proband* (n)
Asan medical center	41	61	40	16
Seoul national university hospital	10	13	10	2
Seoul national university bundang hospital	7	18	6	7
National cancer center	5	8	5	3
Soonchunhyang university	14	22	12	7
Total	77	122	73	35

*Male subjects and carriers with both *BRCA1* and *BRCA2* mutation were excluded.

두 유전자 모두에 돌연변이가 있는 환자 5명과 남성 9명은 최종 분석에서 제외하여 최종적으로 *BRCA1* 돌연변이 61명(42가계)과 *BRCA2* 돌연변이 47명(31가계)이 대상에 포함되었다. 이 중, 돌연변이 검사를 통해 돌연변이가 확인된 환자(tested)는 총 97명(89.8%)이었고, 돌연변이 검사를 시행하지 않고서도 가계도 조사를 통해 돌연변이를 가진 것으로 당연시되는 환자(presumed)가 11명(10.2%)이었으며 이들은 모두 발단자가 아닌 가족구성원이었다(Table 2). (15) 이들을 대상으로 암 진단 유무와, 진단된 암 종류, 암 진단 시의 연령을 포함한 환자의 자료를 조사하였다.

유전자 돌연변이 검사

돌연변이 검사는 국내에서 상용되고 있는 fluorescence-based conformation-sensitive gel electrophoresis (F-CSGE), (16) denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC), (17) 직접염기서열분석(direct sequencing) 3가지의 방법으로 시행하였다. (18)

정의

유방암 침투율

발단자를 제외한 *BRCA* 돌연변이를 가진 여성 가족 구성원을 대상으로 해당 연령까지의 유방암의 누적 위험도를 유방암 침투율로 정의하였다.

난소암 침투율

BRCA 돌연변이를 가진 여성(유방암 환자 및 가족을 포함)을 대상으로 해당 연령까지의 난소암의 누적 위험도를 난소암 침투율로 정의하였다.

Table 2. Cancer prevalence in female probands by *BRCA1/2* mutation and female *BRCA1/2* mutation carriers excluding proband

	<i>BRCA1</i> mutation	<i>BRCA2</i> mutation	Total
Proband of <i>BRCA1/2</i> mutation			
Total no. (tested/presumed)	42 (42/0)	31 (31/0)	73 (73/0)
Age, years			
Mean (SD)	38.4 (8.9)	43.6 (11.7)	40.6 (10.5)
Unilateral breast cancer (%)	32 (76.1)	24 (77.4)	56 (76.7)
Bilateral breast cancer (%)	5 (11.9)	4 (12.9)	9 (12.3)
Breast/Ovary cancer (%)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (2.7)
Breast/Multiorgan cancer (%)	2 (4.8)	3 (9.7)	5 (6.8)
Unaffected (%)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
<i>BRCA1/2</i> mutation carriers excluding proband			
Total no. (tested/presumed)	19 (12/7)	16 (12/4)	35 (24/11)
Age, years			
Mean (SD)	47.5 (13.2)	47.8 (15.4)	47.6 (14.0)
Unilateral breast cancer (%)	9 (47.4)	3 (18.8)	12 (34.3)
Bilateral breast cancer (%)	1 (5.3)	1 (6.3)	2 (5.7)
Breast/Ovary cancer (%)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.9)
Breast/Multiorgan cancer (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ovary cancer only (%)	1 (5.3)	1 (6.3)	2 (5.7)
Unaffected (%)	7 (36.7)	11 (62.3)	18 (51.4)

SD=standard deviation.

반대편 유방암 침투율

BRCA 돌연변이를 가진 유방암 환자를 대상으로 첫 번째 유방암의 진단 후의 시간에 따른 반대편 유방암의 위험도로 정의하였다.

돌연변이 보인자

돌연변이 검사 및 가계도 조사를 통하여 *BRCA* 유전자의 돌연변이가 있는 자로 돌연변이 보인자의 정의는 아래의 두 가지 모두를 포괄하였다.

Tested cases

돌연변이 검사를 통해 *BRCA* 유전자의 돌연변이가 있는 것으로 확인된 자로 정의하였다.

Presumed cases

돌연변이 검사는 시행하지 않았지만, 가계도 정보상 돌연변이가 존재할 것으로 확실한 자로 정의하였다. (15) 예를 들면, 발단자(A)와 발단자의 조카(C)가 동일한 돌연변이가 있다면 조카(C)의 어머니(B)는 보인자로 추정 가능하다.

통계적 분석

BRCA 돌연변이 보인자를 가진 유방암 환자군과 가족 모두를 대상으로 난소암과 반대측 유방암의 해당 연령까지의 누적 위험

도를 각 암의 침투율로 정의하였다.

세 가지 암(유방암, 난소암, 반대편 유방암)으로 진단된 적이 있을 경우 완전탈락으로, 해당 암으로 진단되지 않은 경우는 중간탈락으로 두었다. 완전탈락 대상자의 추적관찰기간은 해당 암으로 진단된 연령을 그 기간으로 하였고, 중간탈락 대상자는 출생 후 현재 시점까지의 기간(현재의 연령과 동일)을 그 기간으로 두었다. 반대측 유방암 발생의 추적관찰기간은 첫 번째 유방암 진단 후 두 번째 유방암 진단 시까지의 시간으로 하였다.

침투율은 Kaplan-Meier법에 의해 각 연령까지의 누적 위험도와 그의 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)으로 산출하였다. (19,20)

Table 3. Cumulative risk till each age of breast cancer among family members with *BRCA1/2* mutation carriers

	Age	Carriers* (n)	Breast cancer (n)	Cumulative risk ¹ (%)	95% CI (%)	
<i>BRCA1</i>	21-30	19	1	5.3	0.1	10.4
	31-40	18	1	10.8	3.6	18.1
	41-50	13	6	55.4	42.0	68.8
	51-60	6	1	62.8	49.8	75.9
	61-70	4	2	72.1	59.5	84.8
<i>BRCA2</i>	21-30	16	0	0.0	0.0	0.0
	31-40	13	1	7.7	0.3	15.1
	41-50	11	2	32.7	16.5	48.8
	51-60	5	0	32.7	16.5	48.8
	61-70	5	1	66.3	41.2	91.5

CI=confidence interval.

*Total number of carriers at risk by age; ¹Cumulative risk of breast cancer in family with *BRCA1/2* mutation by age.

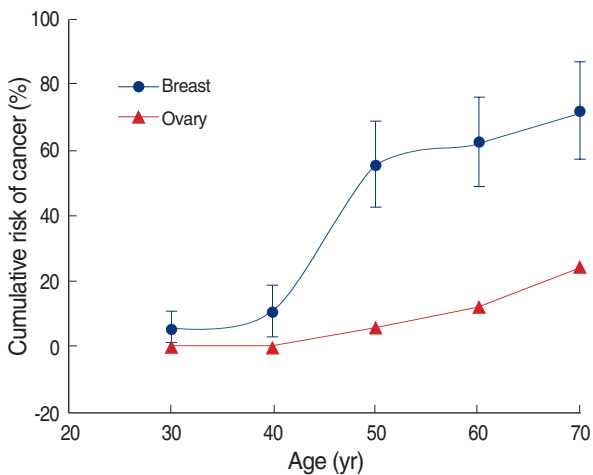


Figure 1. Cumulative risk of breast and ovary cancer till each age among family members with *BRCA1* mutation carriers.

결 과

최종적으로 *BRCA1* 돌연변이 61명(42가계)과 *BRCA2* 돌연변이 47명(31가계)이 대상에 포함되었다(Table 2). 돌연변이의 종류는 *BRCA1*이 56.5% (61/108), *BRCA2*가 43.5% (47/108)이었다. 대상자 중 발단자(proband)는 73명(67.7%)이었다. 발단자 73명은 1명을 제외한 대상자 72명(98.6%)의 대상자가 유방암 진단을 받았으며, 양측성 유방암 9예(12.3%), 유방-난소암 2예(2.7%), 유방암과 다기관 암의 병발이 5예(6.9%) 있었다(Table 2). 평균 암 진단연령은 *BRCA1* 돌연변이가 *BRCA2* 돌연변이보다 어렸 다(38.4 ± 8.9 세 vs 43.6 ± 11.7 세) ($p=0.036$, Table 2).

발단자를 제외한 가족 구성원 35명을 대상으로 암 발생빈도를 분석하였을 때 총 17명(48.6%)이 암 진단을 받았다(Table 2). *BRCA1* 돌연변이는 전체 19명 중 12명(63.2%)에서 암이 발생했고, 유방암은 11명(57.9%)에서 발생하였다. 이 중 양측성 유방암이 1명, 유방-난소암이 1명 있었다. 그 외 1명(5.3%)에서는 난소암이 발생하였다. *BRCA2* 돌연변이는 전체 16명 중 5명(37.7%)에서 암이 발생하였고, 양측성 유방암 1명(6.3%)을 포함한 유방암 4명(25.0%)과 난소암 1명(6.3%)이 포함되었다.

가족 구성원의 유방암 진단연령의 중앙값은 46.0세(24.0-70.0세)였으며, *BRCA1* 돌연변이 군에서는 중앙값 46.0세(24-70세)였고, *BRCA2* 돌연변이 군에서는 중앙값 47.5세(40.0-70.0세)였다. 발단자를 제외하고 가족만을 그 대상으로 *BRCA* 돌연변이 보인자의 연령에 따른 유방암 침투율을 추정하였다. 여성보인자의 70세까지의 유방암 누적위험도는 *BRCA1* 보인자에서 72.1% (95% CI=59.5-84.8%, Table 3, Figure 1), *BRCA2* 보인자에서 66.3% (95% CI=41.2-91.5%, Table 3, Figure 2)였다.

돌연변이 유전자를 가진 여성에서 70세까지 난소암의 누적위

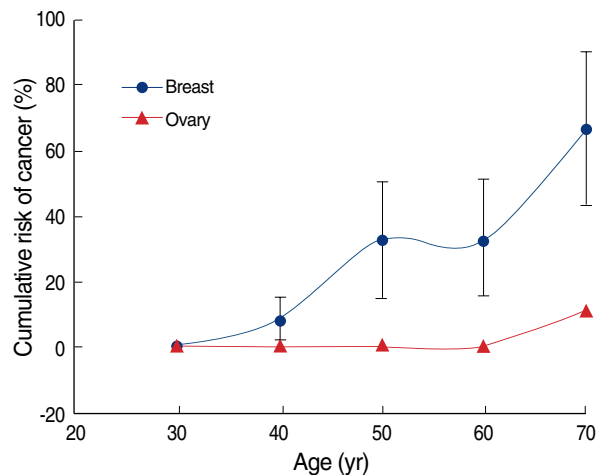


Figure 2. Cumulative risk of breast and ovary cancer till each age among family members with *BRCA2* mutation carriers.

Table 4. Cumulative risk till each age of ovarian cancer among family members with *BRCA1/2* mutation carriers

	Age	Carriers* (n)	Ovary cancer (n)	Cumu- lative risk† (%)	95% CI (%)	
<i>BRCA1</i>	21-30	61	0	0.0	0.0	0.0
	31-40	54	0	0.0	0.0	0.0
	41-50	35	2	5.7	0.0	13.4
	51-60	15	1	12.0	0.0	25.9
	61-70	7	1	24.6	0.0	50.3
<i>BRCA2</i>	21-30	47	0	0.0	0.0	0.0
	31-40	42	0	0.0	0.0	0.0
	41-50	34	0	0.0	0.0	0.0
	51-60	17	0	0.0	0.0	0.0
	61-70	9	1	11.1	0.0	31.6

CI=confidence interval.

*Total number of carriers at risk by age; †Cumulative risk of ovary cancer in family with *BRCA1/2* mutation by age.

험도는 *BRCA1* 돌연변이 보인자에서 24.6% (95% CI=0.0-0.3%, Table 4, Figure 1), *BRCA2* 돌연변이 보인자에서 11.1% (95% CI=0.0-31.6%, Table 4, Figure 2)이었다.

반대편 유방에 유방암이 발생한 환자의 추적기간은 *BRCA1* 돌연변이 여성은 평균 27.7±43.2개월이었고, *BRCA2* 돌연변이 여성은 평균 24.0±33.2개월이었다. 최종추적연령의 중앙값은 44.0세(23-81세)였으며, 추적관찰 기간의 중앙값은 *BRCA1* 보인자에서 12.0개월(0-240개월), *BRCA2* 보인자에서 12.0개월(0-132개월)이었다. 유방암의 첫 진단 후 5년째 반대편 유방암의 누적위험도는 52명의 *BRCA1* 돌연변이 여성에서는 16.2% (95% CI=9.3-23.1%, Table 5), 35명의 *BRCA2* 돌연변이 여성에서는 17.3% (95% CI=9.7-24.0%, Table 5)였다.

고 찰

5개 기관의 유전성 유방암 클리닉에서 *BRCA1*과 *BRCA2* 유전자의 돌연변이가 확인되었거나(tested carrier), 돌연변이가 있을 것으로 추정되는 환자(presumed carrier)들의 유방암, 난소암, 반대편 유방암 발생을 토대로 하여 *BRCA1*과 *BRCA2* 유전자 돌연변이에 있어서 암 발생의 누적위험도를 산출하였다. 그 결과, *BRCA1* 보인자의 70세까지의 누적위험도는 유방암은 72.1%, 난소암은 24.6%, 첫 진단부터 5년째 반대편 유방암 위험도는 16.2%로 산출되었다. *BRCA2* 보인자의 70세까지의 누적위험도는 유방암은 66.3%, 난소암은 11.1%, 첫 진단부터 5년째 반대편 유방암 누적위험도는 17.3%로 산출되었다.

서양 연구 결과들에 의하면, 연구 대상군과 통계적 기법에 따라 *BRCA* 돌연변이에 따른 암 위험도를 다양하게 보고하고 있다.

Table 5. Cumulative risk of contralateral breast cancer among female breast cancer patient with *BRCA1/2* mutation

	Time*	Carriers† (n)	Contra- lateral breast cancer (n)	Cumu- lative risk‡ (%)	95% CI (%)	
<i>BRCA1</i>	1 yr	52	5	10.6	6.0	15.1
	5 yr	25	1	16.2	9.3	23.1
	10 yr	6	0	16.2	9.3	23.1
<i>BRCA2</i>	1 yr	35	4	11.4	6.1	16.8
	5 yr	16	1	17.3	9.7	24.0
	10 yr	4	0	17.3	9.7	24.0

CI=confidence interval.

*Time after diagnosis of primary breast cancer; †Total number of carriers at risk; ‡Cumulative risk of contralateral breast cancer in family with *BRCA1/2* mutation.

유방암 가족력이 많은 환자를 대상으로 한 연구에서는 일반인을 대상으로 한 연구보다 위험도가 높게 보고 되는 경향을 보이는데, *BRCA1* 돌연변이에 의한 70세까지의 유방암 누적위험도는 가족력에 의해 선별된 가족들을 대상으로 한 연구에서는 72-87%라고 하였고, 70세까지의 난소암의 누적위험도는 44-68%라고 하였다.(21-23) 일반 인구대상의 연구에서는 *BRCA1* 돌연변이에 의한 유방암의 70세까지 누적위험도를 30-47%, 난소암의 70세까지의 누적위험도를 15-36%로 보고하였다.(24,25) *BRCA2* 돌연변이에 의한 70세까지의 유방암 누적위험도 역시 가족력에 의해 선별된 가족 대상의 연구에서는 유방암의 70세까지 누적위험도가 71-84%, 난소암의 70세까지 누적위험도가 27-31%로 보고되었고,(21,26) 일반 인구대상의 연구에서는 유방암의 70세까지 누적위험도가 8.8-56%, 난소암의 70세까지 누적위험도가 4.5-10%로 보고되었다.(24,25) 일본에서 시행된 가족력에 의해 선별된 발단지들과 그 가족을 대상으로 한 연구 결과에 의하면, 일본은 일반인의 유방암 발생 빈도가 서구 국가들 보다 낮아 *BRCA1* 및 *BRCA2* 돌연변이에 의한 유방암 및 난소암의 위험도도 서구보다 낮을 것으로 예상하였으나, 유방암의 위험도는 *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이 보인자에 있어서 각각 78% 및 80%로 서구 국가와 크게 다르지 않은 것으로 밝혀졌다.(27) 본 연구에서도 *BRCA1* 돌연변이의 경우 70세까지의 유방암 발생 누적위험도는 72.1%, *BRCA2* 돌연변이의 경우 70세까지의 유방암 발생 누적위험도는 66.3%로 나와 백인들과 비슷한 수준으로 나왔다. 이 연구에서 난소암 발생 누적위험도는 *BRCA1* 돌연변이에서 24.6%, *BRCA2* 돌연변이에서 11.1%로 나와 백인과 비슷한 결과를 보여주었지만, 이 결과는 본 연구에 포함된 난소암 발생 예가 적고, 그 결과 신뢰구간이 넓어 서구와 직접적으로 비교하는 것은 한계가 있을 것으로 보인다. 반대편 유방암이 발생한 경우, 첫 번째 유방암으로부터 5년째

반대편 유방암의 발생위험도는 52명의 *BRCA1* 돌연변이 여성에서는 16.2%, 35명의 *BRCA2* 돌연변이 여성에서는 17.3%였다. 서구에서는 *BRCA1* 또는 *BRCA2* 돌연변이 보인자에 있어서 반대편 유방암의 위험을 수술 후 5년째 17%, 10년째 30%로 추정하였으며, (28) 이 값은 본 연구의 결과와 유사하였다. 본 연구에서는 반대편 유방암의 암 도수가 모두 11건(동시성이 8건, 이시성이 3건)으로 적었다. 그리고, 5년에서 10년 사이에 발생한 반대편 유방암이 없어 10년째 반대편 유방암의 위험도는 유의한 값을 구할 수 없었다. 또한 평균 추적관찰 기간이 24-27개월로 짧았으며, 최종 추적연령의 중앙값이 44세로 적어 향후 장기간 추적관찰 할 경우 이 연구에서 산출된 결과보다 높은 위험도를 보일 가능성이 있음을 감안해야 하겠다.

연구대상자에 따라 *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이에 대한 침투율이 달라질 수 있으며, 위험도를 측정하는 통계기법에 따라라도 침투율이 다르게 산출될 수 있다. 본 연구에서는 발단자를 제외한 가족을 대상으로 Kaplan-Meier법으로 누적위험도를 산출하였다. 침투율 연구들 간의 결과의 다양성을 이해하기 위해, 같은 연구대상군에서 *BRCA1* 돌연변이의 침투율을 Kaplan-Meier법과 likelihood 기반의 두 기법인 최우측정법(maximum likelihood estimation)과 maximization of the logarithm of the odds (LOD) score법으로 각각 구하여 비교한 연구를 보면, 같은 대상군에서 likelihood 기반의 두 기법은 유사한 결과를 보였고, Kaplan-Meier기법은 오직 보인자로 밝혀진 사람만을 대상으로 하여, 추적관찰기간에 진단된 암을 기록하므로 보인자들에서의 연속적인 암 진단을 포괄하기 때문에 암 위험도가 다소 높게 추정되었다고 하였다. (20) 추후 KOHBRA Study에서 연구 대상자를 좀 더 확보하게 되면 이러한 통계 방법을 이용하여 비교 분석하는 것이 필요할 것이다.

BRCA 유전자의 침투율을 정확히 추정하기 위해서는 대상되는 가계의 모든 가족구성원에서 돌연변이 검사를 통하여 *BRCA* 보인자를 밝히고, 이들을 대상으로 누적 암발생 위험도를 추정하여야 한다. 이상적으로는 가계에 돌연변이가 있어도 가족 중 유방암이 발생하지 않은 가계까지 포함해야 하지만, 현재까지의 모든 연구가 유방암이 있는 가족을 대상으로 한 연구이며, 유태인 등의 특정 인종을 제외하고는 일반인구에서 *BRCA* 돌연변이 위험도는 0.1% 이하이므로 (29) 현실적으로 시간과 비용의 문제로 불가능하다고 할 수 있겠다. 이 연구에서는 총 35명의 가족구성원이 포함되었다. 돌연변이 보인자의 가족에 대한 검사는 철저한 유전상담 후 순수한 본인의 의사에 기반하여 시행되는 바, 돌연변이 검사에 수반되는 심리적 불안감, 비용적 문제, 법률적 또는 보험에서 예상되는 불이익, 환자가 인식하는 암의 위험도 등 다양한 장벽이 문제가 된다. (30) 신뢰도 높은 연구결과는 많은 대상자 수에

기반하므로, 추후 KOHBRA Study에서도 많은 가족 구성원을 대상으로 돌연변이 검사를 시행하는 것이 중요할 것이다.

본 연구는 적은 대상자 수와 넓은 신뢰구간을 가지는 예비연구라는 한계를 가지나, 한국인에서 *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이와 연관된 침투율에 대한 첫 번째 연구라는데 그 의의가 있다. 그 결과, *BRCA1/2* 보인자에서 유방암의 침투율이 서구와 크게 다르지 않음을 보여 주었다.

KOHBRA Study를 통해 한국인 *BRCA* 연구의 기초 데이터 베이스를 구축할 수 있을 것으로 기대하고 있고, 좀 더 정확한 한국인 *BRCA* 돌연변이 유병률과 침투율에 대한 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각한다. 또한 이 연구에서 난소암 발생 누적위험도와 반대편 유방암의 누적 위험도는 본 연구에 포함된 발생 예가 적어 의미 있는 결과를 얻을 수 없었는데, 추후 이에 대한 수치도 KOHBRA Study에서 추정할 수 있을 것으로 생각된다.

결론

결론적으로 한국인에서 *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이와 연관된 유방암, 난소암 침투율은 서구와 크게 다르지 않으나, 침투율에 관한 대규모 연구가 필요하며, 그 해답은 KOHBRA Study의 결과를 통해 얻을 수 있을 것으로 기대하는 바이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부에서 후원하고 한국유방암학회가 주관하는 전국적 규모의 한국인 유전성유방암 연구(KOHBRA Study)의 파생 연구 결과이며, 한국인 유전성 유방암 연구 대상자 모집에 참여해 주신 모든 분께 감사를 드립니다.

강성수(관동대제일병원), 고승상(관동대제일병원), 광금희(상계백병원), 김구상(아주대병원), 김성용(천안순천향병원), 김성원(분당서울대병원), 김세중(인하대병원), 김이수(평촌한림대병원), 김현아(원자력병원), 남석진(삼성서울병원), 노동영(서울대병원), 노우철(원자력병원), 류진우(천안충무병원), 문병인(이대목동병원), 박수경(서울의대), 박용래(강북 삼성병원), 박찬훈(한림대병원), 배영태(부산대병원), 서영진(가톨릭대성빈센트병원), 손병호(서울아산병원), 안세현(서울아산병원), 안진석(삼성서울병원), 양정현(삼성서울병원), 염차경(강북삼성병원), 윤대성(건양대병원), 윤찬석(관동대제일병원), 윤현조(전북대병원), 이민혁(순천향대병원), 이일균(미즈메디병원), 이정연(삼성서울병원), 이종인(원자력병원), 이창현(제주대병원), 이해경(관동대제일병원), 이희대(강남세브란스병원), 임철완(부천순천향대병원), 장명철(단국대병원), 장은덕(의정부성모병원), 정준(강남세브란스병원), 정성후(전북

대병원), 정용식(아주대병원), 정정필(세브란스유바외과), 조영업(인하대병원), 최국진(한국유방암학회), 최두호(삼성서울병원), 한송이(UB여성의원), 한원식(서울대병원), 황기태(서울대보라매병원) (이상 가나다순).

참고문헌

- Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996;77:2318-24.
- Robson ME, Boyd J, Borgen PI, Cody HS 3rd. Hereditary breast cancer. *Curr Probl Surg* 2001;38:387-480.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 2003;302:643-6.
- Julian-Reynier C, Eisinger F, Moatti JP, Sobol H. Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines. *Eur J Hum Genet* 2000;8:204-8.
- Matloff ET, Shappell H, Brierley K, Bernhardt BA, McKinnon W, Peshkin BN. What would you do? Specialists' perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination. *J Clin Oncol* 2000;18:2484-92.
- Wagner TM, Möslinger R, Langbauer G, Ahner R, Fleischmann E, Auterith A, et al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations. Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group. *Br J Cancer* 2000;82:1249-53.
- Choi DH, Lee MH, Bale AE, Carter D, Haffty BG. Incidence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in young Korean breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;22:1638-45.
- Ahn SH, Son BH, Yoon KS, Noh DY, Han W, Kim SW, et al. *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in Korean breast cancer patients at high risk of carrying mutations. *Cancer Lett* 2007;245:90-5.
- Kim KS, Kim SW, Lee MH, Ahn SH, Park SK; Korean Breast Cancer Society. Practice patterns of surgeons for the management of hereditary breast cancer in Korea. *J Breast Cancer* 2008;11:95-101.
- Kauff ND, Brogi E, Scheuer L, Pathak DR, Borgen PI, Hudis CA, et al. Epithelial lesions in prophylactic mastectomy specimens from women with *BRCA* mutations. *Cancer* 2003;97:1601-8.
- Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *JAMA* 2000;283:617-24.
- 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.
- Liede A, Narod SA. Hereditary breast and ovarian cancer in Asia: genetic epidemiology of *BRCA1* and *BRCA2*. *Hum Mutat* 2002;20:413-24.
- Kim EK, Kim KS, Park SK, Ahn SH, Lee MH, Kim SW, et al. The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study: protocol review. *J Breast Cancer* 2007;10:241-7.
- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1365-72.
- Eng C, Brody LC, Wagner TM, Devilee P, Vijg J, Szabo C, et al. Interpreting epidemiological research: blinded comparison of methods used to estimate the prevalence of inherited mutations in *BRCA1*. *J Med Genet* 2001;38:824-33.
- Arnold N, Gross E, Schwarz-Boeger U, Pfisterer J, Jonat W, Kiechle M. A highly sensitive, fast, and economical technique for mutation analysis in hereditary breast and ovarian cancers. *Hum Mutat* 1999;14:333-9.
- Newman B, Mu H, Butler LM, Millikan RC, Moorman PG, King MC. Frequency of breast cancer attributable to *BRCA1* in a population-based series of American women. *JAMA* 1998;279:915-21.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete data. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457. Cited from Nieto FJ, Coresh J. Adjusting survival curves for confounders: a review and a new method. *Am J Epidemiol* 1996;143:1059-68.
- Vogl FD, Badzioch MD, Steele L, Neuhausen SL, Goldgar DE. Risks of cancer due to a single *BRCA1* mutation in an extended Utah kindred. *Fam Cancer* 2007;6:63-71.
- Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet Epidemiol* 2000;18:173-90.
- Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1*-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56:265-71.
- Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in *BRCA1*-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343:692-5.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E,

- et al. Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700-10.
25. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer* 2000;83:1301-8.
26. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
27. Ikeda N, Miyoshi Y, Ikeda N, Yoneda K, Kinoshita M, Noguchi S. Frequency of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations detected by protein truncation test and cumulative risks of breast and ovarian cancer among mutation carriers in Japanese breast cancer families. *J Korean Breast Cancer Soc* 2002;5:194-201.
28. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22:2328-35.
29. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of *BRCA1* and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457-62.
30. 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.