

ORIGINAL ARTICLE

한국인 유전성 유방암 연구: 계획서 개관

김은규¹ · 김구상² · 박수경³ · 안세현⁴ · 이민혁⁵ · 김성원^{1,2} · 한국유방암학회¹서울대학교 의과대학 외과학교실, ²분당서울대학교병원 유방센터, ³서울대학교 의과대학 예방의학교실,⁴울산의대 서울아산병원 외과학교실, ⁵순천향대학교 의과대학 외과학교실

The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study: Protocol Review

Eun-Kyu Kim¹, Ku Sang Kim², Sue Kyung Park³, Sei-Hyun Ahn⁴, Min Hyuk Lee⁵, Sung-Won Kim^{1,2},
Korean Breast Cancer Society¹Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ³Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Surgery, College of Medicine, University of Ulsan and Asan Medical Center, Seoul; ⁵Department of Surgery, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Purpose: Most epidemiological and clinical studies on BRCA1/2 mutations and the risk of breast cancer have been based on Western cohorts. There have been few such studies for Korean populations. The primary aim of this paper is to report the protocol of a Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) study.

Methods: The multi-centers registered in the Korean Breast Cancer Society are participating in the KOHBRA study. The objectives of the KOHBRA study till 2010 is to examine the prevalence of BRCA1/2 mutation and the prevalence of ovarian cancer among the high risk group of hereditary breast cancer patients and their families. This study is a prospective cohort study that recruited 2,250 subjects: 1) who were breast cancer patients with a family history of breast or ovarian cancers, 2) who were patients with a high risk of BRCA1/2 mutations (i.e. early onset, bilateral, male, multiple primary cancers), and 3) who had family members that were BRCA1/2 mutation carriers. The recruiting period will cover the 25th of May 2007 to the 24th of May 2010. Written informed consent is obtained at the time of enrollment. The family history and epidemiological data are obtained by a baseline question-

naire, the anthropometric data is measured and the clinical information is collected by chart-reviews by doctors. BRCA1/2 mutation testing and ovarian cancer screening are done. Blood samples are stored. Follow-up data are collected at 1, 3 and 5 yr after enrollment.

Results: Until now, 36 centers have joined the KOHBRA study and they are in the process of Institutional Review Board (IRB) approval. We expect to find the Korean founder mutation and to establish the Korean BRCA risk prediction model. Furthermore, the BRCA carrier cohort established from the KOHBRA study will be the groundwork to participate in an international study.

Conclusion: The KOHBRA study will provide unique, important data to prove the etiology and natural history of Korean hereditary breast cancer. This study will be continued as genomic and proteomic epidemiological studies and future intervention studies for the prevention of hereditary breast cancer among Koreans.

Key Words : Hereditary breast cancer, BRCA1, BRCA2, Prevalence

중심단어 : 유전성 유방암, BRCA1, BRCA2, 유병률

서론

책임저자 : 김성원

463-707 경기도 성남시 분당구 구미동 300, 분당서울대학교병원 외과

Tel: 031-787-7099, Fax: 031-787-4055

E-mail : brca@korea.com

접수일 : 2007년 11월 1일 게재승인일 : 2007년 11월 30일

*본 연구는 보건복지부 암정복추진연구 개발사업 지원으로 이루어진 것임 (과제번호 0720450).

최근 급속도로 발전하고 있는 유전학의 도움으로 유방암 유발 유전자의 변이를 알 수 있게 되어 유방암의 예방과 조기 발견에 관심이 집중되고 있다. 유방암의 위험인자로는 유전적 요인, 여성 호르몬, 노화, 방사선, 생활 습관, 환경적 요인 등이 있으나, 이

중 BRCA1/2 유전자의 돌연변이와 관련된 유전적 요인은 가장 강력한 위험인자로서, 전체 유방암 중 약 7%는 유전적 소인을 갖는 것으로 알려져 있다.(1-3) 대부분의 유전성 유방암 및 난소암은 BRCA1/2 유전자의 돌연변이에 기인하며, 유전성 유방암 환자의 약 25-35%가 BRCA1/2 유전자의 돌연변이와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.(4) BRCA1/2 유전자에 돌연변이가 있는 경우 서양의 연구결과에 의하면 평생 유방암에 걸릴 위험은 최대 80%, 난소암에 걸릴 위험은 40%까지 보고하고 있다.(5)

그러나, 한국인의 유방암은 서양에 비해서 빈도가 낮으며 젊은 연령의 환자가 많은 등 서양과는 다른 양상을 보여 서양의 연구결과를 그대로 적용하는 데는 문제가 있다.(6, 7) 한국인 여성에서 발생하는 유방암은 서양에 비해 젊은 연령에 발생하는 유방암이 많아 유전적 소인이 많이 작용할 것이라는 예측 하에 유방암 유전자 돌연변이 빈도에 대한 연구가 지속적으로 진행되어 왔으나,(8-13) 그 연구가 적은 수를 대상으로 하고 있으며, 개개의 의료기관별로 발표되어 체계적이지 못하다는 면에서 아쉬움이 있었다. 정확한 유병률에 대한 대규모 연구의 부재로 한국인에 특이한 BRCA1/2 검사 전 예측모델은 아직 개발되지 못하였으며, 한국인에서도 개척자 돌연변이(founder mutation)의 존재 가능성이 다분히 예측되나 이 또한 아직까지 발견된 바가 없다. 한국인에서 BRCA1/2 유전자 돌연변이의 침투율(penetrance)에 관한 자료는 전무한 상태로 이로 인해 유전성 유방암 환자를 대상으로 체계적이고 근거에 입각한 유전 상담을 하지 못하고 있는 실정이며, 국내의 많은 BRCA1/2 돌연변이 보인자들이 예방적 치료의 기회를 놓쳐 유방암과 난소암으로부터 보호받지 못하고 있다. 따라서 한국인 유방암 유전자 돌연변이 보인자에 대한 국가적 차원의 전향적 코호트 연구가 절실히 요구되고 있으며, 한국인 유전성 유방암의 원인 유전자 색출과 돌연변이 빈도에 관한 연구는 한국인 유방암의 특징을 설명할 수 있는 근거가 될 것이다.

이에 보다 체계적인 대단위 연구의 필요성이 제기되고 있으며, 한국유방암학회 주관으로 한국인 유전성 유방암 연구(Korean Hereditary Breast Cancer study, KOHBRA study)를 준비하게 되었다. 본 연구의 목적은 1) 유방암 혹은 난소암의 가족력이 있는 유방암 환자를 대상으로 BRCA1/2 유전자 돌연변이 유병률을 밝히고, 2) 비가족성 유방암 환자를 대상으로 BRCA1/2 유전자 돌연변이의 유병률을 밝히며, 3) BRCA1/2 돌연변이가 있는 유방암 환자의 가계를 대상으로 BRCA1/2 돌연변이의 유병률을 밝히며, 4) BRCA1/2 돌연변이가 있는 유방암 환자와 그 가계를 대상으로 난소암의 유병률을 밝히는 것이다.

전향적 연구에 있어서 연구계획서(protocol)는 연구의 핵심적인 부분으로 연구의 가설 및 근거, 방법에 대한 상세한 정보를 담고 있는, 연구에 참여하는 모든 연구자가 따라야 할 계획이라 할

수 있다. 저자들은 이 연구계획서 평가(protocol review)를 통하여 KOHBRA 연구의 추진 전략 및 연구 방법을 설명하고, 본 연구의 결과에 대한 활용 방안 및 향후 기대 성과에 대해 토의하고자 한다. 본 연구계획서 평가를 통해 연구에 참여하거나 관심이 있는 모든 이에게 KOHBRA 연구의 계획에 대한 상세한 정보를 제공함으로써 연구에 대한 이해를 높이고, 보다 적극적인 참여를 독려하고자 한다.

방 법

1. 연구내용

KOHBRA 연구는 4개 세부과제로 나뉘어 연구를 진행한다. 각 세부과제 별 연구 내용은 다음과 같다.

제1 세부과제는 유방암 혹은 난소암의 가족력이 있는 유방암 환자의 BRCA1/2 유전자 돌연변이 유병률에 관한 연구(Prevalence of BRCA1/2 mutation among breast cancer cases with the family history of breast or ovarian cancers)로써 유방암 혹은 난소암의 가족력이 있는 유방암 환자를 대상으로 BRCA1/2 유전자 돌연변이 유병률을 추정하고, 한국인에서 유방암 혹은 난소암 가족력과 관련된 개척자 돌연변이 유무를 조사한다.

제2 세부과제는 비가족성 유방/난소암에서 BRCA1/2 유전자 돌연변이의 유병률에 관한 연구(Prevalence of BRCA1/2 mutation in non-familial breast and ovarian cancer)로써 비가족성 유방암 환자를 대상으로 BRCA1/2 유전자 돌연변이의 유병률을 밝히며, 가족력 이외에 BRCA1/2 유전자의 돌연변이를 예측할 수 있는 인자를 탐색한다.

제3 세부과제는 BRCA1/2 유전자 돌연변이가 확인된 한국인 가계연구(Korean BRCA1/2 mutation family study)로써 BRCA1/2 돌연변이가 관찰된 유방암 환자의 가계를 대상으로 BRCA1/2 돌연변이의 유병률을 밝힌다. 가계 구성원의 위험요인 조사를 통해 추후 환자-대조군 연구의 기초자료로 이용하며, BRCA1/2 돌연변이가 있지만 아직 유방암이 발생하지 않았으며 위험요인 조사가 시행된 가계 구성원에 대해서는 추후 시행할 코호트 연구의 기초자료로 이용한다.

제4 세부과제는 유전성 유방암 가계의 난소암의 유병률에 관한 연구(Prevalence of ovarian cancer in relatives of BRCA1/2 mutation carrier)로써 BRCA1/2 돌연변이가 있는 유방암 환자와 그 친척을 대상으로 난소암의 유병률을 조사하고, 각종 유전요인과 난소암 유병률과의 관계를 규명한다.

2. 연구대상

KOHBRA 연구는 한국유방암학회 주관의 전국 규모의 다기관

공동연구로 진행되며, 2007년 5월 25일부터 2010년 5월 24일까지 3년간 총 2,250명(750명/년)의 연구대상자를 모집하게 된다.

유방암 혹은 난소암의 가족력이 있는 유방암 환자 및 비가족성 유방암 환자 중 40세 이전에 발병, 난소암 혹은 BRCA1/2 유전자 돌연변이와 연관된 암(췌장암, 대장암, 후두암, 남성 전립선암 등)이 동시에 발병한 경우, 남성 유방암, 양측성 유방암과 같은 고위험군의 환자와 BRCA1/2 돌연변이가 확인된 유방암 환자의 가족 구성원을 연구대상에 포함시킨다.

의사소통의 제약이 있는 환자와 인지기능 저하로 설문이 불가능한 환자, 혈액 채취나 유전자 검사에 동의하지 않는 환자는 연구대상에서 제외한다.

3. 윤리적 승인

KOHBRA 연구의 모든 연구 과제는 연구에 참여하는 모든 기관에서 각각의 임상시험 심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 후, 연구대상자의 동의를 얻어서 진행한다. 연구자들은 환자의 개인정보 보호를 위해서 환자의 식별번호를 없애고 개인정보는 코드화하여 연구자가 따로 관리한다.

4. 연구방법 및 자료의 수집(Fig 1, 2)

연구 시작에 앞서 연구대상자에게 연구개요를 설명하고 동의서를 확보한다. 적어도 3대 이상에 대해 가계도를 확보하고, 유전상담 및 설문조사를 시행하며, 설문조사는 기본정보, 과거력, 암 가족력, 생활습관, 여성력, 사회심리적 요인, 보완 요법의 사용 현황을 포함한다. 설문조사 시 신체계측을 통하여 몸무게, 키, 허리둘레, 엉덩이 둘레를 측정하고, 체성분 분석 등을 시행한다. 유방진찰과 면접설문을 통해 환자의 유방암 및 난소암 관련요인을 조사하고, 시료 채취를 통해 BRCA1/2 유전자 검사를 시행한다. 또한 BRCA1/2 돌연변이 보인자와 그 가족의 여성을 대상으로 혈청 CA 125 수준을 측정하고, 산부인과 검진을 권유하여 경질 초음파 검사를 시행한다.

연구 대상자에 대한 임상 자료는 의무 기록을 바탕으로 정해진 서식을 통해 수집된다. 연구 자료는 연구 대상자의 연구 참여 시점 및 추적 관찰 1년과 3년의 세 차례에 걸쳐 수집되며, 매년 한국유방암학회의 자료를 통해 환자의 상태를 확인하게 된다.

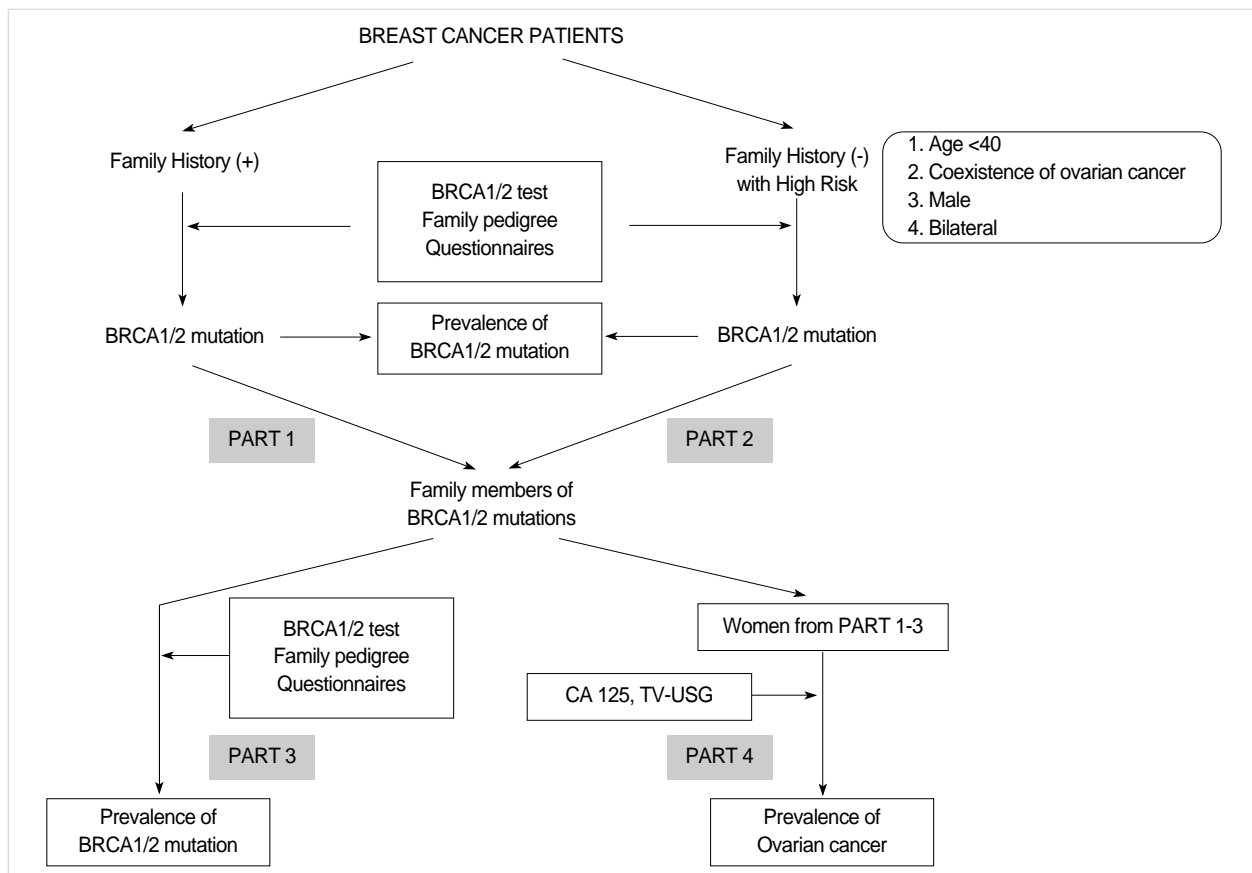


Fig 1. Flow chart of KOHBRA study.

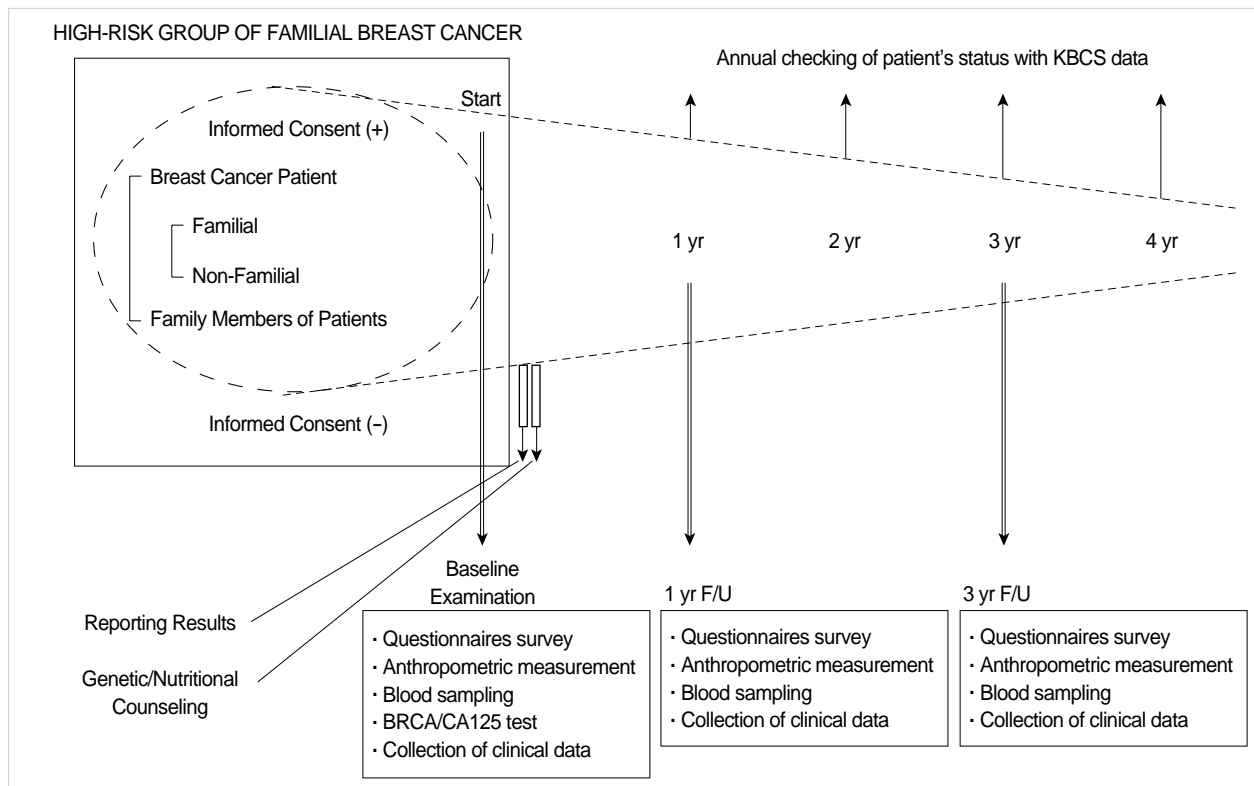


Fig 2. Study design of KOHBRA study.

5. 자료의 점검

전산화 입력의 정확성을 확보하기 위하여 입력된 자료 중 20%를 무작위 선별하여 설문에 기입된 자료와의 비교를 통해 입력 오류를 확인한다. 설문 및 검사, 가계도 및 신체계측 정보의 질 관리를 위해 일정기간마다 자료의 누락 정도와 비논리적 답변 오류를 분석한다. 매년 1회 이상 새로운 암(난소암 및 BRCA1/2 유전자 돌연변이와 관련된 암)의 발생, 재발, 혹은 사망한 연구 대상자에 대한 추적관찰(의무기록지 조사 및 병원 내원이 되지 않은 사람에 대한 전화 조사)을 시행한다.

6. 혈액 시료의 채취 및 보관

연구대상자에 대한 혈액 시료의 채취는 연구참여 시점과 추적관찰 1, 3, 5년의 4차례에 걸쳐 이루어진다.

연구참여 시점에는 20 mL (EDTA 튜브 10 cc, plain 튜브 10 cc)를, 추적관찰 1, 3, 5년 시점에서는 10 mL (EDTA 튜브 10 mL)를 채혈한다. 채혈에 참여하는 연구원들은 채혈 시간을 기록한 후 지정장소에 보관한다. 시료 이송 및 유전자검사를 담당하는 기관에서 시료를 수거한 후 수거(접수) 시간을 기록하고, 24시간 이내에 분주, 검사하게 되는데, 이때 검사 시간 또한 기록하여 검사 결과와 더불어 데이터베이스화 한다.

연구참여 시점에서 수거된 혈액은 추후 연구를 위해 DNA 3개 (EDTA tube 1 cc에서 분주), 혈장 1 mL씩 2개와 전혈 샘플 1 mL씩 2개(EDTA tube에서 원심분리 후 분주), 혈청 샘플 1 mL씩 2개(plain tube 10 cc에서 분주) 등 총 9개의 분주(aliquot)를 -70°C 에서 냉동 보관한다.

7. BRCA1/2 유전자 돌연변이 검사

본 연구에서 BRCA1/2 유전자의 돌연변이는 질병과의 연관성이 확실한 단백질 절단오류 변이(protein-truncating mutation)만으로 정의하였다.(14)

유전자 돌연변이의 검사 과정은 1) 말초혈액에서 채취한 전혈에서 DNA를 추출한 후, 2) fluorescence-based conformation-sensitive gel electrophoresis (F-CSGE)나 denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC)의 방법을 이용하여 BRCA1과 BRCA2 유전자의 exon과 exon-intron boundary를 포함하는 primer를 이용하여 변이의 유무를 선별검사와고, 3) 변이가 확인된 검체를 대상으로 직접 염기서열 분석(direct sequencing)을 통하여 돌연변이를 한다. 선별적으로 전체 염기서열 분석법(full sequencing)을 1차 검사로 이용할 수 있다.

8. 통계학적 분석

본 프로토콜에서 기술된 연구목적을 달성하기 위해 기술적 통계를 제공한다. 유방암 혹은 난소암의 가족력이 있는 유방암 환자를 대상으로 BRCA1/2 유전자 돌연변이 유병률을 확인하기 위해 가족력이 있는 환자군 연구를 수행하게 되는데 그 중 돌연변이율은 전체 가족력이 있는 환자군의 수를 분모로 하고, 돌연변이가 있는 경우의 수를 분자로 하여 산출한다. 비가족성 유방암 환자를 대상으로 BRCA1/2 유전자 돌연변이의 유병률의 경우는 비가족성 고위험 환자군의 전체 수가 분모로, 그 중 돌연변이가 관찰된 수를 분자로 하여 돌연변이율을 산출한다. 유방암 고위험 가계에서 BRCA1/2 돌연변이의 유병률의 경우는 BRCA1/2 돌연변이를 가지는 가계 구성원 전체를 분모로, 그 중 BRCA1/2 돌연변이를 가진 수를 분자로 하여 돌연변이율을 산출한다. 또한 BRCA1/2 돌연변이가 있는 유방암 환자와 그 가계를 대상으로 난소암 유병률의 경우에는 전체 유전성 유방암 전체수를 분모로 하고, 그 중 난소암을 가진 수를 분자로 하여 난소암 유병률을 산출한다.

제4 세부과제에서 CA 125를 측정하는데 CA 125의 수치에 따라 정상치와 비정상적으로 높은 군으로 이분하여 비정상적으로 높은 경우를 분자로, 전체 측정된 대상자를 분모로 하여 높은 CA 125 수치를 가진 대상자의 비율을 산출하여 난소암의 생물학적 표지자(biomarker)로서 사용할 예정이다.

본 과제를 마치는 시점에서 분리분석(segregation analysis)을 시행하고, 이를 통해 개척자 효과/비개척자 효과(founder effect/non-founder effect)와 침투율을 추정하게 된다.

연구 대상자가 많이 등록될 경우 추후 이 연구의 연결과제로서 유전성 유방암 고위험군 코호트 연구형태로 BRCA1/2 돌연변이와 난소암 발생 위험과의 관련성을 Cox's proportional hazard model을 이용하여 분석할 수 있을 것이며, 유방암 환자 코호트 연구 디자인에서 유방암 재발과 관련된 위험 요인을 역시 Cox's proportional hazard model을 이용하여 분석할 수 있을 것이다. 또한 유전체 및 단백체를 포함한 유전성 유방암 가계도 연구를 통해 sib-pair 분석이나 case-parent trio 분석을 통해 유전성 유방암에 관련된 유전체, 단백질 및 상기 유전성 지표와 환경 요인 간의 상호작용 규명을 통해 유전성 유방암의 원인 및 재발에 기여하는 요인을 확인할 수 있을 것이다.

기대성과

현재까지 36개 기관에서 KOHBRA 연구 참여를 희망하였으며, 3개 기관에서는 이미 IRB의 승인을 받아 연구가 진행 중이고, 나머지 기관은 IRB 승인 절차를 거치고 있다.

KOHBRA 연구를 통하여 다음과 같은 성과가 기대된다.

먼저, KOHBRA 연구의 제1 세부과제는 유방/난소암의 가족력이 있는 유방암 환자의 BRCA1/2 유전자 돌연변이 유병률에 관한 연구로써 이를 통하여 BRCA1/2와 연관된 유전성 유방암 환자를 색출하여 추후 정밀 유전자 검사와 가계 연구로 연결할 수 있을 것이다. 한국인은 비교적 동질적인 혈통을 가진 민족으로 개척자 돌연변이가 존재할 가능성이 있으나, 체계적인 연구와 데이터베이스의 부재 등으로 아직까지 발견되지 않고 있다. 한국인에 높은 빈도로 나타나는 개척자 돌연변이를 찾을 경우, 전체 유전자를 검사하는데 드는 비용과 노력을 절감할 수 있을 것이다.

제2 세부과제는 비가족성 유방/난소암에서의 BRCA1/2 유전자 돌연변이 유병률에 관한 연구로써 비가족성 유방암 환자에서 가족력 이외에 BRCA1/2 유전자의 돌연변이를 예측할 수 있는 인자를 밝힘으로써 각종 조기진단과 예방적 중재를 가능하게 할 수 있을 것이다. 또한 가족력이 없는 BRCA1/2 돌연변이 가계의 발견은 가족력이 있는 BRCA1/2 돌연변이 가계와 가계도 분석 및 위험인자 비교를 통하여 낮은 투과율의 원인을 밝힐 수 있는 계기가 될 수 있을 것이다. 서양에서는 이미 많은 환자를 대상으로 한 연구를 바탕으로 BRCA 유전자 검사를 시행하기 전에 검사 결과를 예측할 수 있는 모델이 개발되어 있다.(15-17) 각 위험인자 별 BRCA1/2 유전자의 돌연변이의 유병률은 1세부 과제와 더불어 향후 한국인에서의 BRCA1/2 결과 예측모델 개발의 기초자료가 될 수 있을 것이다.

제3 세부과제는 BRCA1/2 유전자 돌연변이가 확인된 한국인 가계 연구로써 유전자 검사 시행의 결정에 미치는 인자들을 탐색하고 이를 실제 유전상담에 이용함으로써 향후 검사의 순응도를 높일 수 있을 것이다. 또한 한국인에서 BRCA1/2 돌연변이의 유병률과 침투율을 산출함으로써 한국인에 적합한 조기진단 및 예방적 중재의 근거를 마련할 수 있을 것이다. 가계 구성원의 위험 요인 조사는 향후 환자-대조군 연구의 기초 자료로 이용할 수 있을 것이다.

제4 세부과제는 유전성 유방암 가계의 난소암의 유병률에 관한 연구이다. 유방암의 가족력은 난소암의 위험인자로 알려져 있으며,(18) 유방암 유전자의 돌연변이가 있는 환자는 난소암에 걸릴 위험이 정상인에 비해서 매우 증가한다.(5, 19) 또한 BRCA1 돌연변이가 있는 가계의 경우에도 난소암의 가족력이 있는 경우가 유방암의 가족력만 있는 경우보다 난소암의 발병률이 높은 것으로 보고되고 있다.(20) 한국인에서 BRCA1/2 돌연변이 가계 여성의 난소암 유병률은 BRCA1/2 돌연변이 가계의 정상 및 보인자 여성에 대한 유전 상담의 기초가 될 것이며, 이를 통해 한국인에 적합한 난소암 조기진단 및 예방적 중재의 근거를 마련할 수 있을 것이다. 또한 BRCA1/2 돌연변이의 종류와 가족 내 난소암 유병률의 조사로 난소암과 연관된 특정 돌연변이를 찾을 수 있을 것이다.

고 찰

유전성 유방암에 대한 연구는 현재 개념 정립 단계와 기업화 단계를 지나 기술 안정화 단계에 접어들고 있다. 초기에는 유방암 및 난소암의 가족력이 있는 환자와 조기 발병, 양측성, 남성 유방암 등 유전성 유방암의 고위험군을 대상으로 BRCA1/2 유전자 돌연변이에 대한 유병률의 연구가 이루어졌으며, (21, 22) 이 연구들의 자료를 기초로 하여 현재는 검사 전 유전자 돌연변이의 위험도를 예측할 수 있는 예측 모델을 만들어 검사 전 유전상담 시 환자의 돌연변이의 위험도를 정확히 예측하고, 근거 자료를 토대로 유전자 검사를 권유하는 기본자료로 이용하고 있다. (15-17, 23) 또한 BRCA1/2 유전자 돌연변이 보인자의 암 투과율에 관한 연구를 통하여 환자의 암 발생 위험도를 정확히 예측하고, 암 발생에 관여하는 인자들을 찾아내어 유전상담에 적극 이용하고 있으며, (5) BRCA1/2 유전자 돌연변이의 침투율에 대한 연구를 근거로 돌연변이 보인자에 대하여 유방암 및 난소암 발생의 집중적인 선별검사와 예방적 항암화학요법, 예방적 유방/난소절제술 등의 임상진료 지침(clinical practice guideline)을 제시하고 있다. (24) 예방적 유방절제술과 난소절제술은 유방암 및 난소암의 예방률이 95%에 육박하며, 예방적 수술을 통하여 환자의 생존율이 향상되는 것을 보여주고 있다. (25) 실제로 서양의 경우에는 1/3의 보인자가 예방적 유방절제술을 택하고 있으며, 1/2 이상의 보인자가 난소 절제술을 택하고 있다. (26) 개척자 돌연변이는 한 인종 내에서 흔하게 발견되는 돌연변이로 해당인종에서 발견되는 돌연변이의 대부분을 차지하고 있는데, 아시케나지 유태인 및 아이슬란드인 등 일부 민족에서 개척자 돌연변이의 발견을 통해 유전자 검사의 비용과 노동을 절약하고 있다. (24, 27)

현재 유전성 유방암에 대한 연구의 세계적인 추세는 후향적 연구를 벗어나서 유방암 유전자 돌연변이 보인자의 전향적 코호트를 만들고 암발생에 관여하는 유전자-환경 상호관계(gene-environmental interaction)를 밝히려는 방향으로 발전하고 있다. 이 중 대규모의 국제 코호트인 International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS)는 13개국에서 4,000명 이상의 유방암 유전자 돌연변이 보인자를 포함하고 있고, 2,000명 이상이 1년 이상의 전향적 추적 관찰을 마치고 있다. (28) 그러나 동양인은 현재 어떤 코호트에도 포함되어 있지 않으며, 동양인을 상대로 한 유방암 유전자 돌연변이의 침투율은 아직까지 연구된 바 없다.

한국 여성은 지난 50년간 급격한 서구화를 거치면서, 출산율, 모유 수유, 식습관, 생리학적 인자들의 급격한 변화를 겪어왔다. (29, 30) 이는 서양의 어떤 연구에서도 시행하기 어려운 유전자-환경 상호 관계에 대한 연구를 가능하게 할 것이다. 본 연구를 통하여 한국인 BRCA 보인자에 대한 데이터베이스를 구축할 수 있

을 것이며, 이는 향후 국제적 코호트의 일부가 되어 세계적 공동 연구를 통한 인종 간의 차이에 대한 전향적 연구를 가능하게 할 것이다.

결 론

KOHBRA 연구는 한국유방암학회 주관의 전국적 규모의 다기관 공동 연구로서 본 연구를 통하여 가족성/비가족성 유방암 환자에서의 BRCA1/2 돌연변이의 유병률을 밝히고, BRCA1/2 돌연변이가 있는 유방암 환자의 가계를 대상으로 BRCA1/2 돌연변이의 유병률을 밝히며, BRCA1/2 돌연변이가 있는 유방암 환자와 그 가계를 대상으로 난소암의 유병률을 밝히고자 하는 데 그 목적이 있다.

한국인의 유방암은 서양과는 다른 양상을 보이기에 한국인 유전성 유방암의 원인 유전자 색출과 유전자 돌연변이 빈도에 관한 연구는 한국인 유방암의 특징을 설명할 수 있는 근거가 될 것이다. 한국인에서의 BRCA 유전자 돌연변이에 대한 데이터베이스 구축을 통해 유전자 돌연변이 예측 모델의 개발을 기대할 수 있고, 돌연변이 보인자에 대한 유방암 및 난소암 발생의 집중적인 선별검사와 예방적 중재술 등의 임상진료 지침을 제시할 수 있을 것이며, 개척자 돌연변이의 발견으로 BRCA 돌연변이 검사에 드는 비용과 노력을 절감할 수 있을 것이다. 또한, KOHBRA study에 의해 구축된 BRCA 돌연변이의 코호트는 향후 유전자-환경 상호관계에 대한 연구를 가능하게 할 것이며, 국제적 연구에 발맞추어 갈 수 있는 초석이 될 것이다.

참고문헌

1. Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI, Dowd P, Lynch ED, Rowell SE, et al. Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat Genet* 1994; 8:399-404.
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.
3. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996;77:2318-24.
4. Kang DH, Kim SW, Noh DY, Ahn YO, Ryu KY. Epidemiology of Breast Cancer. In: Korean Breast Cancer Society. *The Breast*. 2nd ed: Ilchokak 2005;168-88.
5. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with

- BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
6. Jeong J, Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean breast cancer data of 2004 using breast cancer registration program. *J Breast Cancer* 2006;9:151-61.
 7. Ahn SH, Yoo KY, Korean Breast Cancer Society. Chronological changes of clinical characteristics in 31,115 new breast cancer patients among Koreans during 1996-2004. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99:209-14.
 8. Oh JH, Noh DY, Choe KJ, Kang SB, Kim LS, Ro MS, et al. Germline Mutation of BRCA1 Gene in Korean Breast and Ovarian Cancer Patients. *J Korean Cancer Assoc* 1995;27:1061-9.
 9. Kang HC, Kim IJ, Park JH, Kwon HJ, Won YJ, Heo SC, et al. Germline mutations of BRCA1 and BRCA2 in Korean breast and/or ovarian cancer families. *Hum Mutat* 2002;20:235.
 10. Ahn SH, Hwang UK, Kwak BS, Yoon HS, Ku BK, Kang HJ, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean breast cancer patients. *J Korean Med Sci* 2004;19:269-74.
 11. 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.
 12. Han SH, Lee KR, Lee DG, Kim BY, Lee KE, Chung WS. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 from 793 Korean patients with sporadic breast cancer. *Clin Genet* 2006;70:496-501.
 13. 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.
 14. Breast Cancer Information Core (BIC) database. National Human Genome Research Institute. <http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/Member/index.shtml>. accessed Sept. 24, 2007.
 15. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1409-15.
 16. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62:145-58.
 17. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002;20:1480-90.
 18. Kazerouni N, Greene MH, Lacey JV Jr, Mink PJ, Schairer C. Family history of breast cancer as a risk factor for ovarian cancer in a prospective study. *Cancer* 2006;107:1075-83.
 19. Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, Robson M, Scheuer L, Narod S, et al. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 2002;8:3776-81.
 20. Lee JS, John EM, McGuire V, Felberg A, Ostrow KL, DiCioccio RA, et al. Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with and without BRCA mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:359-63.
 21. 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.
 22. Kim SW, Lee CS, Fey JV, Borgen PI, Boyd J. Prevalence of BRCA2 mutations in a hospital based series of unselected breast cancer cases. *J Med Genet* 2005;42:e5.
 23. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997;278:1242-50.
 24. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiriksdottir G, et al. High prevalence of the 999del5 mutation in icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996;56:3663-5.
 25. Clinical practice guidelines in oncology - v.1.2007. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF. accessed Sept. 24, 2007.
 26. Narod SA, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1656-63.
 27. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1241-7.
 28. International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). International Agency for Research on Cancer. <http://www-gep.iarc.fr/ibccs>. accessed Sept. 24, 2007.
 29. Lee SK, Sobal J. Socio-economic, dietary, activity, nutrition and body weight transitions in South Korea. *Public Health Nutr* 2003;6:665-74.
 30. Hwang JY, Shin C, Frongillo EA, Shin KR, Jo I. Secular trend in age at menarche for South Korean women born between 1920 and 1986: the Ansan Study. *Ann Hum Biol* 2003;30:434-42.