

SPECIAL REPORT

한국인 유전성 유방암

손병호 · 안세현 · 이민혁¹ · 박수경² · 김성원³ · 한국유방암학회⁴울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실, ¹순천향대학교 의과대학 외과학교실, ²서울대학교 의과대학 예방의학교실, ³서울대학교 의과대학 외과학교실 분당서울대학교병원 유방센터, ⁴한국유방암학회

Hereditary Breast Cancer in Korea: A Review of the Literature

Byung Ho Son, Sei Hyun Ahn, Min Hyuk Lee¹, Sue Kyung Park², Sung-Won Kim³, Korean Breast Cancer SocietyDepartment of Surgery, Ulsan University College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; ¹Department of Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul; ²Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; Korean Breast Cancer Society, Seoul, Korea

Hereditary breast carcinomas associated with *BRCA1/2* mutations have unique clinicopathological and epidemiological characteristics. The objective of this study is to outline the prevalence, founder effect and clinicopathological characteristics of *BRCA1/2* mutations for hereditary breast cancers from an analysis of reports recently published regarding Korean subjects.

The prevalence of *BRCA1* and/or *BRCA2* mutations is 2.5-3.1% for sporadic breast cancers, 19.4-42.9% for familial breast cancer patients with two or more affected first- and second- degree relatives with breast or ovarian cancers and 9.6-18.3% for early breast cancers. Common mutations for the Korean subjects were 2552delC, 3476insA, 4184del4, 5589del8, and 5615del111insA for *BRCA1*; and 7708C>T for *BRCA2*. These mutations were not found in Ashkenazi Jewish or Icelandic subjects. The proportion of estrogen or progesterone receptor (ER/PR) or ER/PR/HER2 triple negative status, basal-like phenotype as detected by immunohistochemical staining, and undifferentiated histological grade in Korean *BRCA* mutation subjects were higher than in sub-

jects lacking *BRCA1/2* mutations.

Our review found that previous studies describing *BRCA* mutations among Korean subjects were limited. Since the clinicopathological, phenotypic and epidemiological characteristics of the *BRCA1/2* mutations among Korean subjects are different from those among subjects from the Americas and Europe, more studies of hereditary or familial breast cancer including *BRCA* mutations must be conducted. A large-scale prospective study called Korean Hereditary Breast Cancer Study (KOHBRA) was started from May 2007, and future information provided by the KOHBRA study will make a substantial contribution to solving the basic questions in etiology, individual susceptibility and clinicopathological characteristics for hereditary breast cancer among Korean subjects.

Key Words : Korean hereditary breast cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, Prevalence, Founder mutation

중심단어 : 한국인 유전성 유방암, *BRCA1*, *BRCA2*, 유병률, 개척자 돌연변이

서론

최근 들어 암 유전학은 암의 치료에 있어 중요한 부분을 차지하

책임저자 : 안세현

138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1, 서울아산병원 외과
Tel: 02-2224-3480, Fax: 02-474-9027
E-mail : ahnsh@amc.seoul.kr

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

게 되었고, 서구에서는 유방암 분야에서 유전성 암유전자 이상이 있는 고위험군에서 암을 예방하고 궁극적으로는 암으로 인한 사망을 줄이기 위해 예방적 수술을 비롯한 여러 가지 방법들이 연구되고 실제 임상에서 시행되고 있다. 따라서, 암을 치료하는 의사들은 자신의 환자들을 바르게 치료하기 위해서는 이 분야에 대한 지식과 임상 적용에 관한 적절한 이해가 필요하다.(1) 이미 미국에서는 National Comprehensive Cancer Network, American Society of Clinical Oncology, U.S. Preventive Services Task

Force, American College of Medical Genetics Foundation 등 여러 기관에서 유전자 감수성검사(genetic susceptibility test)에 대한 지침을 내놓고 있으며, 위험평가와 유전자상담 후 유전성 유방암이나 난소암의 기준에 부합되는 개인 혹은 가족에게 유전자검사를 시행하도록 하고 있다.(2-5) 그러나 우리나라의 실정은 유전성 유방암에 관한 연구가 활발하지 못하고, 몇몇 기관에서 소규모의 연구 결과만 보고된 상태로 유전자상담이나 검사에 대한 적절한 지침이나 유전자검사에서 이상이 발견된 경우 어떻게 치료하고 관리해야 하는지에 대한 표준지침이 아직 정해져 있지 않다. 대표적인 유전성 유방암 유전자는 *BRCA1*과 *BRCA2*인데 유병률(prevalence)이나 표현형(phenotype) 등 양상이 인종에 따라 다양하기 때문에 외국의 관리지침을 그대로 사용하기에는 다소 문제의 소지가 있고, 우리나라의 유전성 유방암의 현황을 파악한 연구 결과를 토대로 관리지침을 정할 필요성이 있다.

이에 2007년 한국유방암학회에서는 보건복지부 암정복추진연구개발사업과제의 하나로 전국 규모의 한국인유전성유방암연구(Korean Hereditary Breast Cancer Study, KOHBRA 연구)를 시작하였고 이 3년간의 연구를 통해 우리나라 유전성 유방암에 대한 많은 중요한 자료를 얻을 수 있을 것으로 예상된다.(6)

서구에서는 전체 유방암의 20-25%에서, 우리나라의 경우는 2006년 한국유방암학회 자료에 따르면 전체 환자의 7.6%에서 유방암의 가족력이 있으며(미발표), 유전성 유방암은 5-10%를 차지한다. 유전성 유방암의 대부분은 *BRCA1*과 *BRCA2* 유전자 돌연변이와 관련이 있고 상염색체 우성으로 유전된다. *BRCA1*과 *BRCA2* 유전자는 1994년과 1995년에 각각 발견되었는데 이들 유전자에 돌연변이가 있는 경우 유방암의 발생 위험이 높은 것으로 알려져 유방암 발생의 중요한 인자의 하나로 인식되고 있다.(7, 8) 지금까지 23,000종 이상의 *BRCA* 유전자 돌연변이, 다형성(polymorphisms), 그리고 질병과의 관계가 확실히 밝혀지지 않은 염기순서이상(sequence variants with unverified significance)이 알려졌으며, 돌연변이의 경우 대부분 난센스(nonsense) 혹은 틀림(frameshift) 돌연변이이며, 모든 유전자 염기순서에 걸쳐 발견되고 잘려진 단백질을 만들게 된다.(9) *BRCA1*과 *BRCA2*는 DNA 손상 시 다른 단백질과 반응하여 손상된 이중나선 DNA를 수리하는 역할을 하는데, 이 유전자의 이상이 있는 경우 DNA 수리 과정에 문제가 생기게 되고 따라서 암 발생의 위험도 증가되게 된다.

지금까지 알려진 바로는 *BRCA1*과 *BRCA2* 유전자 돌연변이가 있는 여성의 경우 일생 동안 60-85%의 유방암 발생위험을 가지고, 반대편 유방암의 위험은 50%, 난소암의 위험은 *BRCA1*의 경우 26-54%, *BRCA2*의 경우 10-23%정도이다.(10-15) 그 외 *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이는 전립선암과 관련이 있고, *BRCA2* 돌연변이는 남성유방암, 췌장암, 위암 등과 관련이 있다고 보고되

었다.(16)

일반 여성에서 *BRCA* 유전자 돌연변이는 0.1-0.7%로 드물고 가족력이 없는 산발성 유방암 환자에서는 5% 내외에서 돌연변이가 관찰된다. 그러나 유방암의 가족력이 있거나, 난소암의 가족력이 있거나, 그리고 젊은 연령의 환자, 양측성 유방암, 다장기 암환자 등의 고위험 군에서는 *BRCA* 돌연변이 가능성이 증가한다.

BRCA 유전자는 인종에 따라 높은 유병률을 가지는 특징적인 개척자 돌연변이(founder mutations)가 발견되는데, Nagy 등(17), Liede와 Narod(18), 그리고 Neuhausen 등(19)의 고찰을 보면 아시케나지(Ashkenazi) 유태인이 대표적이며, 네덜란드인, 아이슬란드인, 폴란드인, 스웨덴인, 일본인, 중국인, 필리핀인 등의 여러 종족에 따라 다양한 돌연변이들이 발견되고 있다.

아시케나지 유태인들에서 두 개의 *BRCA1* 돌연변이(185delAG와 5382insC)와 한 개의 *BRCA2* 돌연변이(6174delT)가 특징적으로 관찰되고 이 세 가지가 전체 돌연변이의 90%를 차지한다(20-23). 유태인 산발성 유방암 환자의 12%, 50세 미만의 환자들의 28%에서 세 가지 돌연변이 중 하나의 돌연변이를 가지고 있다고 한다.(24) 또한 아이슬란드인에서는 *BRCA2*의 999delT 유전자 돌연변이가 특징적으로 관찰되는데 40세 미만 유방암 환자들의 24%에서 발견된다.(25) 이러한 개척자 돌연변이는 공통된 조상이나 지역적으로 격리되어 살아온 환경적 특성을 반영해 준다. 반면 북아메리카나 대부분의 유럽과 아시아에서는 아직 이러한 개척자 돌연변이가 상대적으로 뚜렷하지 않고, 전체 유전자 서열에 걸친 더 많은 연구 자료의 축척이 필요하다. 서구에 비해 젊은 환자들이 많고 인종적으로 비교적 순수성을 지녀온 우리나라의 경우 개척자 돌연변이에 대한 기대를 가지지만 아직은 데이터베이스가 부족하고 특징적인 돌연변이를 알 수 없는 실정이다.

지금까지 한국인 유방암 환자들을 대상으로 연구한 *BRCA* 유전자 돌연변이에 관한 논문은 오 등(26)이 1997년 국내 학회지에 처음으로 발표하였으며, *BRCA* 유전자 돌연변이에 대한 연구가 활발해지기 시작한 2002년 이후 2007년까지 PubMed에 한국인 유방암 환자의 *BRCA* 유전자 돌연변이에 대한 논문은 8편(28-34) 정도가 검색되었다. 이것들과 함께 아직 학회지에 발표되지는 않았으나 한국인 유전성 유방암에 대한 의미 있는 연구 결과를 국제학회에서 발표된 3편의 초록(35-37)을 바탕으로 *BRCA* 유전자 돌연변이에 관한 현재까지의 한국인 유방암 연구의 결과들을 고찰하여 *BRCA* 유전자 돌연변이 유병률 및 한국인에서 관찰된 개척자 돌연변이, 한국인 유전성 유방암의 임상병리학적 특징과 현재의 *BRCA* 검사의 문제점 및 유전성 유방암의 예방과 치료 등을 정리함으로써 한국인에서의 KOHBRA 연구의 중요성과 유전성 유방암의 한국적 특성을 개략적으로 파악하기 위해서 본 연구가 시행되었다.

한국인 유방암 환자의 *BRCA* 유전자 돌연변이 양상

1. 유병률(Prevalence)

1) 산발성 유방암 환자

가족력이 없는 산발성 유방암 환자에서 *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이는 2.5–3.1% (평균 2.6%) 정도이다(Table 1). (29, 30, 32) *BRCA1* 돌연변이는 1.0–1.8% (1.2%), *BRCA2* 돌연변이는 0.9–1.5% (1.4%)를 보이고 있는데, 이 수치는 비아시케나지 유태인에게 미국인들에서 관찰되는 돌연변이 유병률과 비슷하다(*BRCA1* 1.4%, *BRCA2* 1.2%). (38, 39)

안 등(30)은 109명의 산발성 유방암 환자로부터 혈액을 채취하여 fluorescent-conformation sensitive gel-electrophoresis (F-CSGE) 및 염기순서분석(sequencing) 방법을 이용하여 3명에서 *BRCA* 돌연변이를 확인하였다. *BRCA1* 돌연변이가 2명이었고 *BRCA2* 돌연변이는 1명이었으며, 유형으로는 난센스 돌연변이가 1명이었고 틀밀립 돌연변이가 2명이었다. 서 등(29)도 97명의 산발성 유방암 환자들을 대상으로 F-CSGE와 이상한 엑손에 대해 염기순서분석으로 검사하여 두 개의 *BRCA1* 돌연변이와 한 개의 *BRCA2* 돌연변이를 발견하였다. 반면 한 등(32)은 793명의 가족력이 없는 유방암 환자들을 대상으로 denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC)로 선별검사 후 염기순서분석을 통해 20명의 *BRCA* 돌연변이를 발견하였는데, 15명이 유전자 결손(deletion), 11명이 틀밀립 돌연변이, 그리고 4명이 난센스 돌연변이였다.

한편 고위험군 즉, 유방암 혹은 난소암 가족력의 상태나 진단 시 젊은 환자, 양측성 암, 다장기 암, 남성 유방암 등에서 *BRCA* 돌연변이 유병률은 증가한다. 한국인 고위험군 환자에서 *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이 유병률은 11.3–13.4%를 보였다. (30, 31, 35) 한편 두 가지 이상의 고위험 요소를 가지고 있는 환자들에서는 *BRCA* 돌연변이가 34.8–38.6%까지 증가하였다.

2) 가족성 유방암 환자

유방암 혹은 난소암 가족력이 있는 경우 *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이는 가족력의 정도에 따라 발생률이 달라진다. 한 명 이상의

가족력이 있는 전체 환자들 중에서는 *BRCA* 돌연변이가 19.4–22.1%를 보인 반면, 가족력이 2명 이상의 경우는 19.4–42.9%로 증가하였다 (Table 2). (27, 30, 31, 35) 특히 안 등(31)이 354명의 환자들을 대상으로 *BRCA* 돌연변이를 검사한 보고에 따르면, 유방암 가족력이 3명 이상인 경우 *BRCA* 돌연변이 발생률은 43.8%였고 난소암이 추가로 있는 경우는 66.7%까지 증가하는 것을 볼 수 있었다. 이러한 결과는 미국 Myriad 유전연구소에서 주기적으로 보고하는 비아시케나지 유태인들에게서 검사한 *BRCA* 돌연변이 발생률과 비슷한 양상을 보였다. (40)

Szabo와 King(41)이 3명 이상의 유방암 혹은 난소암 가족력이 있는 여러 나라의 여성들의 *BRCA* 돌연변이 발생률을 고찰한 내용을 보면 유태인, 아이슬란드인, 러시아인을 제외하면 *BRCA1*은 10–40%, *BRCA2*는 8–25%정도에서 돌연변이가 관찰되었다. 같은 조건의 우리나라의 경우는 *BRCA1*은 33.3%, *BRCA2*는 9.1%로 비슷한 양상을 보였다. 한편 유태인의 경우 *BRCA1*이 47%, 아이슬란드인의 경우 *BRCA2*가 64%, 러시아인의 경우 *BRCA1*이 79%에서 각각 돌연변이가 관찰되었다.

3) 젊은 연령의 유방암 환자

우리나라 유방암의 임상적 특징은 암 발생 호발연령이 서구에 비해 10–15년 이상 젊고, 35세 미만의 젊은 환자들이 차지하는 비율이 서구에 비해 높은 점이다. (42, 43) 따라서 우리나라 젊은 연령의 유방암 환자들에서 *BRCA* 돌연변이 유병률이 어느 정도이며, 서구와 차이가 있는지를 알아보는 것은 흥미로운 일이다. 선택 연령은 연구에 따라 35세 혹은 40세 이하로 약간의 차이가 있지만 8.1–18.3%에서 *BRCA* 돌연변이가 관찰되었다(Table 3). (28, 30, 31, 35) 이 가운데 최 등(28)이 발표한 결과를 제외하면 약 10%의 *BRCA* 돌연변이를 보인다. 최 등(28)의 결과에서는 40세 이하 환자를 대상으로 직접 염기순서분석 방법으로 검사한 *BRCA* 돌연변이가 18.3%로 다소 높게 나타났으며, *BRCA1*은 10%, *BRCA2*가 8.3%의 돌연변이가 관찰되었고 돌연변이 환자들의 22 %에서 가족력이 있었다. 특이한 점은 두 명의 환자에서는 *BRCA1*과 *BRCA2*

Table 1. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Korean sporadic breast cancer patients

	Ahn et al. (30)	Seo et al. (29)	Han et al. (32)	Total
Cases tested	109	97	793	999
<i>BRCA1</i> mutation	2 (1.8%)	2 (2.1%)	8 (1.0%)	12 (1.2%)
<i>BRCA2</i> mutation	1 (0.9%)	1 (1.0%)	12 (1.5%)	14 (1.4%)
Total (%)	3 (2.8%)	3 (3.1%)	20 (2.5%)	26 (2.6%)

Table 2. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in breast cancer patients with two or more affected first- or second-degree relatives with breast and/or ovarian cancers

	Kang et al. (27)	Ahn et al. (30)	Ahn et al. (31)	Ahn et al. (31)	Total
Cases tested	21	86	144	118	369
<i>BRCA1</i> mutation	5 (23.8%)	13 (15.1%)	15 (10.4%)	8 (6.7%)	41 (11.1%)
<i>BRCA2</i> mutation	4 (19.0%)	6 (7.0%)	13 (9.0%)	17 (14.4%)	40 (10.8%)
Total (%)	9 (42.9%)	19 (22.1%)	28 (19.4%)	25 (21.9%)	81 (21.0%)

Table 3. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in patients with early-onset breast cancer

	Choi et al. (28) (age<40)	Ahn et al. (30) (age<35)	Ahn et al. (31) (age<35)	Choi et al. (25) (age<35)	Total
Cases tested	60	74	183	83	400
<i>BRCA1</i> mutation	6 (10.0%)	5 (6.8%)	13 (7.1%)	3 (%)	27 (6.8%)
<i>BRCA2</i> mutation	5 (8.3%)	1 (1.0%)	6 (3.3%)	5 (%)	17 (4.2%)
Total (%)	11 (18.3%)	6 (8.1%)	19 (10.4%)	8 (9.6%)	44 (11.0%)

모두에서 돌연변이가 관찰되었다. 안 등(31)의 결과는 35세 미만의 환자를 대상으로 F-CSGE를 이용하였으며 10.4%의 *BRCA* 돌연변이가 관찰되었고, *BRCA1*는 7.1%, *BRCA2*는 3.3%의 돌연변이를 보였고, 돌연변이 환자들의 52.6%에서 가족력이 있었다. 위 두 연구 결과에서 *BRCA1*보다 상대적으로 *BRCA2* 돌연변이 유병률이 많은 차이를 보이는데, 대상 및 검사 방법의 차이가 있어 이유를 파악하기는 어렵다.

최 등(28)이 미국인, 스웨덴인, 호주인, 필리핀인, 중국인 등 외국의 여러 인종 간의 젊은 환자들에서 *BRCA* 돌연변이 발생률을 비교한 내용을 보면, 대부분 35-45세 이하의 환자들을 대상으로 하였고 5-10% 이하의 돌연변이를 보이고 있어 우리 나라와 비슷한 양상을 보였다. 반면 유대인이나 아이슬란드인들에서는 *BRCA* 돌연변이가 24-33%로 높게 관찰되었다. Golshan 등(44)은 40세 미만의 미국인 환자에서 F-CSGE방법으로 검사하여 8.9%의 *BRCA* (*BRCA1* 6.7%, *BRCA2* 2.2%) 돌연변이를 보고하였다.

안 등(31)의 연구에 의하면 35세 미만의 젊은 환자에서 가족력이 있는 경우 *BRCA* 돌연변이는 41.7%, 양측성 유방암인 경우는 42.9%였는데, 고위험 요소가 추가되면 돌연변이의 위험이 뚜렷하게 증가되었다.

4) 기타 고위험군 유방암 환자

안 등(31), 조 등(35)이 발표한 연구에서 양측성 유방암 환자에서는 *BRCA* 돌연변이가 15.4-16.7%였고, *BRCA1*보다 *BRCA2*에서 돌연변이가 좀 더 높게 관찰되었다. 남성 유방암 환자에서는 모두 *BRCA2* 돌연변이가 16.7-25%였다. 다장기 암환자에서는 13-17.9%에서 *BRCA* 돌연변이가 관찰되었다. 그러나 이러한 고위험군들은 검사 환자들의 수가 많지 않아 정확한 유병률을 이야기하기는 어렵다고 생각된다.

2. 개척자 돌연변이

BRCA 돌연변이는 인종에 따라 다르게 나타나며, 지금까지 인종에 따라 다양한 개척자 돌연변이가 발견되었다.(17-19) 우리나라

Table 4. Possible candidates for founder mutations in Korean which were found 3 times or more in different families

<i>BRCA</i> gene	Exon	Mutation* (BIC nomenclature)	Mutation type	Frequency (number of families)	BIC entries
<i>BRCA1</i>	11	2552delC	Frameshift	4	10
	11	3746insA	Frameshift	4	5
	11	4184del4	Frameshift	3	106
	24	5589del8	Frameshift	3	1 [†]
	24	5615del-111insA	Frameshift	3	Novel
<i>BRCA2</i>	10	1627A>T	Nonsense	7	2
	11	3972del4	Frameshift	8	6
	15	7708C>T	Nonsense	15	7

*References: Kang et al.(27), Choi et al.(28), Seo et al.(29), Ahn et al.(31), Han et al.(32); [†]Reported only in Korean patients.

라에서도 몇몇 연구를 통해 한국인 유방암 환자들의 *BRCA1*과 *BRCA2* 돌연변이가 보고되었는데, 공통적인 특징은 유대인이나 아이슬란드인 등에서 발견되는 *BRCA1*의 185delAG와 5382insC, *BRCA2*의 6174delT과 999delT는 전혀 관찰되지 않고 있다.(27-29, 31, 32)

지금까지 연구에 따르면 우리나라 유방암 환자들에서 *BRCA1* 돌연변이는 31종, *BRCA2* 돌연변이는 21종 정도이다.(27-29, 31, 32) 이 가운데 다른 3가계 이상에서 발견된 것들은 *BRCA1*에서는 2552delC, 3476insA, 4184del4, 5589del8, 5615del111insA 등이며, *BRCA2*에서는 1627A>T, 3972del4, 7708C>T 등이다. *BRCA1*보다 *BRCA2*에서 다른 가계에서 반복적으로 발견되는 유전자형이 많이 관찰되는데, 특히 *BRCA2*의 7708C>T는 다른 15개 가계에서 공통적으로 발견되고 있다(Table 4). 비록 우리나라에서 개척자 돌연변이가 무엇인지 말하기는 아직은 이르고 더 많은 데이터 축적이 필요하다고 생각되지만, 안 등(31)이 보고한 바에 의하면 5개의 *BRCA1* 돌연변이가 한국인 유방암의 *BRCA1* 돌연변이의 50%를 차지하고, *BRCA2* 7708C>T는 전체 *BRCA2* 돌연변이의 50%를 차지하고 여기에 1627A>T를 추가하면 62.5%를 차지한다고 하여 더 많은 자료가 쌓인다면 한국인 환자들의 개척자 돌연변이를 밝힐 수 있는 가능성을 보여주었다.

3. 임상병리학적 특징

한국인 *BRCA* 돌연변이 유방암 환자들의 임상병리학적 특징에 대해 발표된 논문은 거의 없다. 한 등(32)은 산발성 유방암 환자에서 115명의 돌연변이가 없는 환자군과 20명의 돌연변이 환자군을 비교하였는데, 돌연변이 환자군에서 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체, HER2음성이 더 많은 반면, p53이 더 높게 발현되었다. 그러나, 진단 시 나이, 암 조직학적 분류, 조직

분화도, T 병기 등에는 차이가 없었다고 하였다.

손 등(36)은 고위험군 유방암 환자들 가운데 *BRCA* 돌연변이가 없는 242명과 돌연변이가 발견된 20명을 비교하였는데, 돌연변이 환자군에서 조직분화도가 더 나빴고, 에스트로겐수용체 음성이 더 많았고, 삼중복 음성(ER/PR/HER2 모두 음성)인 경우가 유의하게 많았다. 프로게스테론수용체 음성인 경우, HER2 음성인 경우가 더 많았지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 그 밖에 진단 시 나이, 종양의 크기, 림프절 전이, 병기, p53 등은 차이를 보이지 않았다. 또한, 손 등(37)은 *BRCA* 돌연변이가 있는 유방암은 삼중복 음성이 더 많고, CK14가 많이 발현되는 기저양(basal-like) 표현형을 보인다고 발표하였다. 아직 대상 환자 수가 적은 이유로 *BRCA1*과 *BRCA2* 각각의 특성을 구별하지는 못하였다. 앞으로 더 많은 데이터가 모이면 한국인 *BRCA* 돌연변이 유방암 환자들의 임상병리학적 특성을 좀 더 잘 파악할 수 있을 것이다.

4. KOHBRA 연구

지금까지 한국인 유방암 유전자 돌연변이 빈도에 대한 연구가 지속적으로 진행되어 왔으나 대상 환자수가 적고, 개별 의료기관의 발표로 검사방법도 조금씩 달라 체계적이지 못하다는 면에서 아쉬움이 있었다. 따라서 대규모의 전향적인 연구를 통한 정확한 *BRCA* 발생률과 한국인에 특이한 개척자 돌연변이, *BRCA1/2*의 검사 전 예측모델을 개발할 필요가 있다. 한국인에서의 *BRCA1/2* 유전자 돌연변이의 침투율에 관한 자료는 김 등(45)이 76개 가계를 대상으로 조사하여 보고하였으나 대상군이 적고, 계보발단자(proband)의 비율이 높고, 추적기간이 짧아 결과의 해석에 한계가 있다. 따라서, 한국인 유방암 유전자 돌연변이 보인자에 대한 국가적 차원의 전향적 코호트가 절실히 요구되고 있으며, 한국인 유전성 유방암의 원인 유전자 색출과 돌연변이 빈도에 관한 연구는 한국인 유방암의 특징을 설명할 수 있는 근거가 될 것이다. 이에 보건복지부 암정복추진연구개발사업과제의 하나로 한국유방암학회에서 진행하고 있는 KOHBRA 연구는 전국 규모의 다기관 공동 연구로써 2007년 5월부터 2010년까지 3년간 총 2,250명의 연구 대상자를 모집할 예정이다.(6) 이 대규모 연구를 통하여 한국인 *BRCA* 돌연변이 유병률과 보인자에 대한 데이터베이스를 구축할 수 있을 것이며, 이는 향후 *BRCA* 유전자 돌연변이 예측모델 및 침투율 계산에 필요한 기초 연구가 될 것이다. 또한 고위험군 여성에서 유전 상담의 기초를 마련할 수 있을 것이다.

5. *BRCA* 검사의 문제점

현재 미국에서는 모든 *BRCA* 돌연변이 검사가 Myriad 유전연구소에서 독점적으로 직접 DNA 염기순서분석을 통해 이루어지고 있는데 반해, 우리나라에서는 그 동안 검사비용의 부담으로 인해

CSGE 혹은 DHPLC와 같은 선별검사방법으로 시행하여 왔다. 최근 들어 병원에 따라 직접 염기순서분석 방법을 사용하는 곳도 있지만 아직 검사가 여러 기관에서 다양한 방법으로 이루어지고 있기 때문에 검사결과와 신뢰성이 문제가 될 수 있다. 또한 현재 국내외에서 시행되고 있는 *BRCA* 유전자 검사는 대부분 점돌연변이의 검출에 초점을 맞추고 있으나, 최근의 연구 결과, *BRCA* 돌연변이의 상당수(5-30%)는 점돌연변이의 검출법인 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)과 염기순서분석 방법으로는 근본적으로 검출되지 않는 큰 규모의 유전체 재배열(genomic rearrangement, 수백 개 이상 염기의 결손, 삽입, 재배열 등에 의한 돌연변이) 일 것으로 추정되고 있어 이를 검출하는 방법이 연구되어야 한다.(46)

6. 기타 유방암 감수성 유전자

비록 *BRCA1* 및 *BRCA2* 유전자의 배선돌연변이(germ line mutation)는 유전성 유방암의 매우 중요한 원인이지만, 아직까지 유전적 소인을 가지는 전체 유방암의 반 이상은 그 원인 유전자를 찾지 못하고 있다. “*BRCA3*” 유전자를 찾기 위한 노력은 계속되고 있지만, 아직까지 *BRCA1/2*처럼 높은 침투력을 가진 유전자는 밝혀지지 않고 있다. 지금까지 알려진 드문 증후군과 관련된 유방암 감수성 유전자들은 *TP53* (리-프라우메니 증후군, Li-Fraumeni syndrome), *ATM* (혈관확장성 운동실조증, Ataxia-telangiectasia), *PTEN* (카운테 증후군, Cowden syndrome), *STK11/LKB1* (포이츠-예거 증후군, Peutz-Jeghers syndrome), *hMLH1*과 *hMSH2* (무어-토레 증후군, Muir-Torre syndrome) 등이 있다.(47-49)

그 밖에 어떤 유전자들은 침투율은 낮지만 돌연변이의 유병률이 높은 경우가 있는데 예를 들어 에스트로겐이나 발암의 대사에 관련된 유전자들(*CYP*, *COM*, *NAT*, *GSTM*, *GSTP*, *GSTT* 등), 에스트로겐, 안드로겐과 비타민 D 기능에 관련된 유전자들(*ESR*, *AR*, *VDR*), 유전자 전사(transcription)의 활성도움(co-activation)에 관련된 유전자(*AIB1*), DNA 손상 시 반응 기전에 관련된 유전자들(*CHEK*, *HRAS*, *XRCC*)에서 다형성(polymorphism)이 관찰된다. 일반인에서 흔히 관찰되는 이러한 유전자들의 다형성은 다른 환경적 요인들과 복잡한 관계를 통해 유방암 발생의 위험을 증가시킨다고 알려져 있다.(50, 51)

유전성 유방암의 예방과 치료

아직 우리나라에는 *BRCA* 돌연변이와 실제 유전성 유방암의 위험에 관련된 대규모 데이터가 부족한 상황에서 *BRCA* 돌연변이 보인자 및 고위험군과 유전성 유방암 환자의 관리에 대한 관리

지침이 없기 때문에 현재로서는 임상에서 서구의 표준지침을 참고로 해서 적용할 수밖에 없다.

1. 일차적 예방

1) 예방적 유방절제술과 난소절제술(prophylactic mastectomy and oophorectomy)

예방적 수술법은 다른 예방법보다도 확실한 방법이지만 예방적 수술을 시행하는 데에 가장 중요한 부분은 의사와 환자 사이에 상담을 통해서 환자는 유방암 유전자에 대한 이해와 예방적 수술에 대한 위험과 이득을 충분히 상담한 뒤 결정되어야 한다.

예방적 수술방법에는 유방절제술과 난소절제술이 있는데 예방적 유방절제술을 시행한 경우 유방암의 위험을 90-100%까지 예방할 수 있다.(52) 서구에서는 실제로 수술을 권유 받은 환자의 약 0-54%의 여성이 예방적 유방절제술을 받고 있으며, 최근에는 미용적인 부분을 고려하여 피부와 유두를 남기면서 유방복원을 같이 시행하는 추세이다.(53)

예방적 난소절제술을 시행한 경우 난소암 예방률은 97-98%에 이르는 것으로 알려져 있으며, 유방암의 발생률 또한 50% 낮추는 것으로 알려져 있다. 예방적 난소절제술은 복강경하 시술이 가능하고, 미용적인 면에서도 흉터가 적게 남기 때문에 수술을 권유 받은 환자의 13-53%에서 시행되고 있다.

한국유방암학회 회원을 대상으로 2007년 7월 시행한 “유전성 유방암의 진료현황에 대한 설문조사”에 의하면 설문 응답자의 26.7%가 *BRCA* 돌연변이 보인자에게 예방적 양측유방절제술을 권하는 것으로 답변하였으나, 현재까지 실시한 경우는 한 예도 보고되지 않았다. 응답자의 21.4%는 예방적 반대측 유방절제술을 유방암이 걸린 보인자에게 권하고 있었고, 현재까지 2건이 시행되었다.(54) 예방적 난소절제술은 50%의 응답자가 보인자에게 권하고 있었으며, 실제로 현재까지 8건의 수술이 시행되었다.(55) 이상의 결과를 볼 때 예방적 유방/난소절제술은 아직까지 한국 여성에서 흔히 시행되고 있지는 않은데 서양과 같이 유방암의 빈도가 높지 않아 그에 대한 공포가 크지 않다는 점, 예방적 유방절제술 후 유방재건술이 건강보험 적용을 받고 있지 못하다는 점, 유전성 유방암에 대한 의료인 및 환자의 인식이 부족하다는 점, 한국 여성에서 *BRCA* 유전자의 침투력에 대한 자료가 부족하다는 점 등이 원인으로 생각된다.

2) 생식 인자들(reproductive factors)

BRCA1 돌연변이 보인자에서 1년 이상 모유 수유를 하는 경우 유방암을 반으로 줄일 수 있다는 보고가 있으며,(56) *BRCA2* 돌연변이 보인자의 경우 출산 회수가 많아질수록 유방암의 위험이 늘어난다는 보고와 경구용 피임제를 사용할 경우 유방암의 위험성이 약간 올라간다는 보고가 있다.(57) 그러나 이들은 모두 적은

수를 대상으로 한 연구로 추가 연구로 확인될 필요가 있다.

3) 타목시펜

타목시펜은 여러 연구에 의해서 유방암의 고위험군에서 투여하면 유방암의 위험을 50% 줄이는 효과를 가지고 있다. 이론적으로 타목시펜은 에스트로겐수용체 양성인 유방암에만 예방효과를 나타낸다. 그러나 *BRCA1* 돌연변이 보인자에 발생하는 대부분의 유방암이 에스트로겐수용체 음성인 것을 감안하면 이들에서는 효과를 기대하기는 어려울 것을 예상할 수 있다. 현재까지의 자료를 보면 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) P1에서 비록 적은 수를 대상으로 하지만, *BRCA1* 돌연변이 유방암에는 예방효과가 없는 것을 볼 수 있으며, *BRCA2* 돌연변이 유방암의 위험은 반으로 줄이는 것을 볼 수 있다.(58) 그러나 반대편 유방암의 예방효과에 관한 연구에서는 *BRCA1/2* 돌연변이 유방암 모두를 예방하는 효과를 보여 더 많은 연구 결과를 기다려 볼 필요가 있다.(59)

2. 이차적 예방

2차적 예방의 목적은 수술적 치료로 완치될 수 있도록 조기에 유방암을 발견하는데 있으며 유전성 유방암과 난소암의 조기발견을 위한 검진이다. 각 나라마다 유전성 유방암의 조기 발견을 위한 검진(surveillance) 계획은 다르지만 보통 25세에서 30세 경에 매달 유방자가검진, 1년에 한두 차례의 의사에 의한 유방암 검진을 시작할 것을 권하고 있다. 자가 검진은 실제로 유전성 유방암의 빈정도가 검사와 검사 중간에 발생하는 간격암(interval cancer) 임을 감안할 때 매우 중요하다고 할 수 있다. 유방암의 조기 진단을 위한 검사로 유방촬영술, 유방초음파, 자기공명영상검사를 들 수 있다. 유방촬영술은 유방암 진단의 기본적인 검사사이기는 하지만 *BRCA* 돌연변이 유방암이 조기에 발견되고 사진에서 잘 안 보이는 경향이 있다는 점에서 그 한계가 있으며, 실제로 유전성 유방암에서 유방촬영술의 민감도는 일반여성에 비해 떨어진다. 한 기관에서 발표된 대규모의 연구에 의하면 50%의 유방암만이 유방촬영술에 의해서 발견되었으며, 나머지 50%는 간격암이었다.(60) 또한 유방초음파는 유전적 소인을 가지고 있는 여성에서 유방촬영술보다는 조금 더 높은 민감도를 보이고 있다. 유방 자기공명영상검사는 최근 각광 받고 있는 검사법으로 유전성 유방암의 진단에 가장 높은 민감도를 보이고 있다. 침윤성 유방암의 진단에는 민감도가 83%에 이르며, 관내상피암을 포함한 경우 71%로 약간 민감도가 떨어짐을 볼 수 있다.(61) 자기공명영상검사 위양성률이 높아서 불필요한 검사를 환자에게 시행할 수 있다는 단점이 있기는 하지만, *BRCA* 돌연변이 보인자에서 유방촬영술 및 초음파와 더불어 사용하면 유방암 진단의 민감도를 높이는 좋은 검사법

이 될 수 있다.

유전성 난소암의 조기발견을 위한 일반적인 감시스케줄은 일 년에 한두 차례의 CA125 검사와 질경초음파를 권유하고 있다. 그러나 이 검사들의 민감도가 높지 않으며, 대부분 발견된 난소암이 진행된 상태라는 것이 난소암 감시의 한계를 나타낸다.

3. 유전성 유방암의 치료

유전성 유방암의 치료는 산발성 유방암의 치료와 크게 다르지 않다. (62) 그러나 반대편 유방암의 빈도가 높고, 난소암의 위험성 때문에 종종 1, 2기 유방암 환자가 예방적 유방절제술 및 난소절제술을 같이 시행하는 것을 볼 수 있다. 아직까지 국내에서는 예방적 수술이 일반적으로 시행되고 있지는 않다. 방사선치료와 항암 화학치료에 대해서는 아직까지 많은 연구가 진행되지는 않았다. *BRCA* 돌연변이 유방암의 경우 방사선치료와 관련된 DNA 손상의 수리 기능이 떨어져 있어서 방사선치료 후 반대편 혹은 보존수술 받은 유방에서 유방암의 발생이 많이 증가하지 않을까에 대한 우려가 많았으나 이는 임상적으로 문제가 되지 않고 있다. 유방보존술 후 유방 내 재발률에 대해서는 아직까지 상충하는 자료가 공존하는 상태로 연구에 따라서는 장기 재발률이 높음을 보고하고 있기도 하다. 그러나 유방보존술은 *BRCA* 돌연변이 유방암에서 가능한 옵션으로 시행할 수 있겠으며, 유방 내 재발에 대한 장기적인 감시가 필요하겠다. *BRCA* 돌연변이 유방암의 항암치료에 대한 연구는 과거 마이토마이신 및 플라티늄 계열의 항암제에 특히 반응이 좋다는 보고가 있었다. 또한 택센(taxane)에 대한 저항성도 보고되고 있는데 이들은 아마도 DNA 손상을 수리하는 기능이 원활하지 못하기 때문으로 생각하고 있다. 대부분의 *BRCA1* 돌연변이 유방암은 에스트로겐 음성인 경우이므로 이론적으로는 호르몬 절제(ablation)의 적응이 되지는 않겠으나 실제로 이들에게서 난소절제술 후 일차성 유방암의 발생과 국소재발, 반대편 유방암이 감소하는 것을 볼 수 있다. 현재로서는 산발성 유방암의 예후와 비교하여 *BRCA1* 혹은 *BRCA2* 유전자 돌연변이와 관련된 유방암의 예후에 대한 뚜렷한 결론은 내릴 수 없고, *BRCA* 돌연변이가 있는 경우 반대편 유방암의 위험이 증가하는 것 이외의 다른 추가적인 예후적인 정보는 보이지 않고 있다. (63)

결 론

한국인 유전성 유방암에 대한 관심과 연구가 최근에 활발해지고 있다. 지금까지의 연구 결과를 볼 때 한국인에서 산발성 유방암 환자에서는 *BRCA* 돌연변이가 2.8-3.1%, 고위험군에서는 11.3-13.4%의 *BRCA* 돌연변이가 관찰되고 있다. 한 명 이상의 가족력이 있는 전체 환자들 중에서는 *BRCA* 돌연변이가 19.4-22.1%,

가족력이 2명 이상의 경우는 19.4-42.9%의 돌연변이가 관찰되었다. 그리고 *BRCA* 돌연변이 유전자형은 유태인들이나 서구 등 다른 나라들과 양상이 달라 인종적 특이성을 시사하고 있다. *BRCA* 돌연변이를 가진 유방암은 에스트로겐수용체가 음성 및 삼중복 음성(ER/PR/HER2 모두 음성)인 경우가 많고, 기저양 표현형(basal-like phenotype)을 나타내고 있다. 현재 진행 중인 전국 규모의 전향적 KOHBRA 연구를 통해 한국인 유전성 유방암의 *BRCA* 돌연변이의 임상유전학적 특성을 알고 위험모델을 세울 수 있고, 이러한 대규모의 신빙성 있는 결과를 토대로 우리나라의 실정에 맞는 유전성 유방암에 대한 유전 상담과 고위험군을 효과적으로 관리할 수 있는 체계를 확립할 수 있을 것으로 전망한다.

참고문헌

1. Daly PA. Hereditary cancer: guidelines in clinical practice-general overview. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl):iv121-5.
2. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian Cancer. 2007. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf. accessed March 13, 2008.
3. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397-406.
4. U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and *BRCA* mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2005;143:355-61.
5. Genetic Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer: Assessment, Counseling and Testing Guidelines. 1999. American College of Medical Genetics Foundation. <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cancer/obcancer/contents.htm>. accessed March 13, 2008.
6. 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.
7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994;266:66-71.
8. 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.
9. Breast Cancer Information Core Database: National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health. <http://www.nhgri.nih.gov/projects/bic/>. accessed Feb 23, 2008.

10. 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.
11. Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-65.
12. 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.
13. 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.
14. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995;72:805-12.
15. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993;52:678-701.
16. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22:735-42.
17. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene* 2004;23:6445-70.
18. Liede A, Narod SA. Hereditary breast and ovarian cancer in Asia: genetic epidemiology of *BRCA1* and *BRCA2*. *Hum Mutat* 2002;20:413-24.
19. Neuhausen SL. Founder populations and their uses for breast cancer genetics. *Breast Cancer Res* 2000;2:77-81.
20. Neuhausen S, Gilewski T, Norton L, Tran T, McGuire P, Swensen J, et al. Recurrent *BRCA2* 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *Nat Genet* 1996;13:126-8.
21. Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, Avishai N, Kaback MM, Collins FS, et al. The carrier frequency of the *BRCA1* 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995;11:198-200.
22. Tonin P, Weber B, Offit K, Couch F, Rebbeck TR, Neuhausen S, et al. Frequency of recurrent *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996;2:1179-83.
23. Phelan CM, Kwan E, Jack E, Li S, Morgan C, Aubé J, et al. A low frequency of non-founder *BRCA1* mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families. *Hum Mutat* 2002;20:352-7.
24. 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.
25. Thorlacius S, Struwing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of *BRCA2* mutation. *Lancet* 1998;352:1337-9.
26. 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 Ass* 1995;27:1061-69.
27. 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;20:235-9.
28. 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.
29. Seo JH, Cho DY, Ahn SH, Yoon KS, Kang CS, Cho HM, et al. *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in Korean patients with sporadic breast cancer. *Hum Mutat* 2004;24:350.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Kim BY, Lee DG, Lee KR, Han SH, Surendran S, Han CW, et al. Identification of *BRCA1* and *BRCA2* mutations from Korean breast cancer patients using denaturing HPLC. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;349:604-10.
34. Kim TJ, Lee KM, Choi CH, Lee JW, Lee JH, Bae DS, et al. Germline mutations of *BRCA1* in two Korean hereditary breast/ovarian cancer families. *Oncol Rep* 2006;15:565-9.
35. Cho J, Kim SW, Kim S, Choi YS, Ko E, Lee JW, et al. Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in high-risk Korean breast cancer patients. Global Breast Cancer Conference 2007. Proceeding. Abstract #01-013.
36. Son BH, Ahn SH, Kim HJ, Lee JS, Park EH, Choi SL, et al. Basal-like cytokeratin expression profiles of Korean hereditary breast cancers having *BRCA* gene mutation. Global Breast Cancer Conference 2007. Proceeding. Abstract #01-012.

37. Son B, Ahn S, Kim H, Hong S, Lee J, Jung M, et al. *BRCA1/2* associated Korean breast cancer has more often *ER/c-erbB2* negative phenotype. 25th Congress of the International Association for Breast Cancer Research. Proceeding. Abstract #46.
38. 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.
39. 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.
40. *BRCA* mutation prevalence tables. Data last updated: spring 2006. Myriad Genetic Laboratories. <http://www.myriadtests.com/provider/brca-mutation-prevalence.htm>. accessed March 13, 2008.
41. Szabo CS, King MC. Population genetics of *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 1997;60:1013-20.
42. Son BH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, Lee JS, et al. Changing patterns in the clinical characteristics of Korean breast cancer patients over the last 15 years. *Arch Surg* 2006;141:155-60.
43. Ahn SH, Yoo KY, Korean Breast Cancer Society. Chronological changes of clinical characteristics in 31,115 new breast cancer patients among Koreans during 1996-2000. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99:209-14.
44. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, Garber JE, Cash EP, Iglehart JD, et al. The prevalence of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg* 2006;192:58-62.
45. Kim SW, Ahn SH, Son BH, Lee MH, Choi DH, Noh DY, et al. Cancer risk estimates for Korean *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. Global Breast Cancer Conference 2007. Proceeding. Abstract#01-011.
46. Unger MA, Nathanson KL, Calzone K, Antin-Ozerkis D, Shih HA, Martin AM, et al. Screening for genomic rearrangements in families with breast and ovarian cancer identifies *BRCA1* mutations previously missed by conformation-sensitive gel electrophoresis or sequencing. *Am J Hum Genet* 2000;67:841-50.
47. Iau PT, Macmillan RD, Blamey RW. Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility. *Eur J Cancer* 2001;37:300-21.
48. Nathanson KL, Weber BL. "Other" breast cancer susceptibility genes: searching for more holy grail. *Hum Mol Genet* 2001;10:715-20.
49. Lacroix M, Leclercq G, on behalf of BreastMed Consortium. The "portrait" of hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:297-304.
50. Weber BL, Nathanson KL. Low penetrance genes associated with increased risk for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:1193-9.
51. Bonadona V, Lasset C. Inherited predisposition to breast cancer: after the *BRCA1* and *BRCA2* genes, what next? *Bull Cancer* 2003;90:587-94.
52. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
53. Wainberg S, Husted J. Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of a *BRCA1* or *BRCA2* gene mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1989-95.
54. Kim KS, Kim S, Han SA, Jeon YT, Ha TH, Heo CY, et al. Prophylactic mastectomy and oophorectomy in a *BRCA1*-positive patient. Global Breast Cancer Conference 2007. Proceeding. Abstract #01-010.
55. Kim KS, Kim SW, Lee MH, Ahn SH, Park SK, Korean Breast Cancer Society. 'Surgeons' practice patterns for management of Hereditary Breast Cancer in Korea. *J Breast Cancer* 2008 (In press).
56. Jernström H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1094-8.
57. Narod SA, Dubé MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
58. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP-P1 Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-6.
59. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000;356:1876-81.
60. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002;20:1260-8.
61. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.
62. Narod SA, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1656-63.
63. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of *BRCA1/2* associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007;43:238-57.