

## 유방암 유전자 BRCA1과 BRCA2

순천향대학교 의과대학 방사선종양학교실

최 두 호

### Breast Cancer Gene, BRCA1 and BRCA2

Doo Ho Choi, M.D.

Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Hereditary predisposition to breast and ovarian cancer and responsible for autosomal-dominant transmission, most commonly due to germline mutations in BRCA1 and BRCA2 has been recognized for many years. Hereditary breast cancer is characterized by early age at onset, bilaterality, vertical transmission through both maternal and paternal lines, and familial association with tumors of other organs, particularly the ovary and prostate gland. Most of the BRCA1 and BRCA2 mutations are predicted to produce a truncated protein product, supporting the hypothesis that they are tumor suppressor genes. Progress in determining the function of BRCA1 and BRCA2 suggests that they are involved in two fundamental cellular processes, DNA damage repair and transcriptional regulation.

Several series have examined the prevalence of germline BRCA mutations in population or hospital based samples of breast cancer patients mainly European ancestry and studies have demonstrated BRCA1/2 mutation between 5% and 10% with early-onset breast cancer. The assessments of familial cancer risk are extremely varied, including families from different ethnic backgrounds with greater or less numbers of affective relatives at varying ages. And estimates of penetrance for BRCA1 and BRCA2 mutations range from 36% to 85% for breast cancer, and 16% to 60% for ovarian cancer.

For molecular correlations, BRCA1 cancers were shown to be more often estrogen receptor negative, more high grade tumors and more frequent mutations in p53 than nonhereditary cancers. The phenotype for BRCA2-related tumor appears to be more heterogeneous. The prognosis of BRCA

related tumor is elusive, despite of a significantly increased risk of contralateral breast cancer.

Surveillance recommendations for women with germline BRCA mutations are necessary and women are encouraged to learn and practice breast self-examination beginning at age 18 and to begin annual mammogram screening at age 25. A number of women with BRCA mutations may consider undergoing surgical procedures (mastectomy and salpingo-oophorectomy) in attempt to reduce their risk. Nonsurgical options (tamoxifen medication) for the prevention of hereditary breast cancer are currently limited.

The choice of whether to undergo genetic testing is difficult one and should be made only after extensive consultation with a professional who is well versed in the counselling and management of families at hereditary risk. And psychological consequences of testing and the potential impact on family dynamics are important considerations that must be individually addressed.

Most of above mentioned data are based on studies of European ancestry. To apply these results to Korean patients with breast cancer, we have to collect a lot of data specific to Korean patients. Therefore, it is needed to study many aspects of Korean breast cancer including age specific mutation prevalence, penetrance, molecular correlation, pathology, prognosis, surveillance and prevention options for women with BRCA mutations. (**Journal of Korean Breast Cancer Society 2003;6:45-57**)

**Key Words:** Breast cancer, BRCA1, BRCA2, Mutation

**중심 단어:** 유방암, BRCA1, BRCA2, 돌연변이

### 서 론

유방암은 구미 선진국을 비롯한 많은 나라에서 여성암 중 빈도 1위를 차지하며 우리나라의 여성암 중에서도 최근에는 위암에 앞서서 발생 빈도 1위가 되었다. 유방암의 중요한 위험인자 중의 하나가 유방암의 가족력이라는 사실은 오래 전부터 알려져 왔으며 로마제국의 의사들이 이미 그 사실을 기록하기도 하였다. 근대에 와서 유방암의 가족력에 관한 최초의 보고는 Le Dran(1)의 1757년 프랑스

책임저자 : 최두호, 서울시 용산구 한남동 657-58번지  
☎ 140-743, 순천향대학교 의과대학 방사선종양학교실  
Tel: 02-709-9412, Fax: 02-709-9414  
E-mail: dohochoi@hosp.sch.ac.kr  
접수일 : 2003년 6월 10일, 게재승인일 : 2003년 6월 25일

아비똥에서 있었던 유방암에 걸린 젊은 수녀에 관한 이야기이다. 이 수녀는 할머니 등의 친척이 유방암으로 죽었고 그녀의 가족에게는 “암으로 전달되는 나쁜 피가 흐르고 있으므로 치료가 의미가 없다”라고 하며 수술을 거절하고 있다. 그리고 Broca(2)는 1866년의 보고에서 자기 아내의 4대에 걸친 가계에서 24명의 여성 중 10명의 여자가 유방암으로 사망하였음을 보고하고 있다.

현대에 와서 유전성 유방암에 관한 논문은 1970년대부터 활발하게 보고되기 시작하는데, (3) 유전성 유방암은 주로 폐경기 전에 발생하고 종종 양측성이며 여자 형제가 유방암에 걸렸을 때 많이 발생한다고 하였으며, Everson 등(4)은 남성 유방암도 유전된다고 보고하고 있다. 그리고 유방암의 유전의 특성은 William과 Anderson이 200예의 덴마크 유방암 가계에 관한 조사에서 상염색체 우성으로 유전된다고 보고하고 있다. (5) 유방암 유전자의 위치에 관한 연구는 1990년 Hall 등(6)이 17번 염색체 장완의 한 부분(17q21)에 있다는 것을 발표한 후, Miki 등(7)이 1994년 BRCA1 유전자를 최초로 분리하였으며 Wooster 등(8)이 1995년에 13q12-13에 있는 BRCA2를 분리하였다.

BCLC (Breast Cancer Linkage Consortium)에 의하면 BRCA1 유전자 이상이 있는 여성은 유방암에 걸릴 가능성이 70세에 87%로 높은 비율을 보고하였고, (9) 유방암 환자의 인종적 지역적 특성에 관한 연구에서 아쉬케나지 유태인은 주로 젊었을 때 발병하는 유전성 유방암 비율이 높고 3가지 특정한 유전자의 돌연변이가 많으며, (10) 일반 유태인 인구 집단에 관한 연구에서 그 종족의 2% 이상에서 특정 유전자 돌연변이를 가지고 있다고 하였다. (11) 일반적으로 유전성 유방암 환자는 전체 유방암 환자의 10~15% 정도를 차지한다고 하며 구미 선진국 환자를 중심으로 검사 및 연구가 진행되고 있다. 한국에서도 강 등(12)이 가족력이 있는 유방-난소암 환자들에서 BRCA1/2 돌연변이를 보고하였고 최 등(13)도 젊은 여성 유방암 환자에서 BRCA1/2 돌연변이가 많음을 보고하고 있다.

유전성 유방암 유전자가 발견된 지 아직 10년도 경과하지 않은 현재 그 기능이 아직 알려지지 않은 부분이 많고 환자에 관한 연구 역시 주로 구미 선진국에서 연구와 검사가 시행되었다. 그러나 우리나라도 유방암의 발생빈도가 1위가 되고 계속 급격히 증가하는 양상이며 유전자 이상의 가능성이 높은 40세 이하의 유방암 환자가 전체 여성 유방암 환자의 25%를 차지하고 있어서 유방암 유전자의 많은 부분을 차지하고 있는 BRCA1/2에 대한 고찰이 필요하다. 따라서 본 종설에서는 유방암 유전자의 발견과 현재까지 알려진 기능, 유병률, 투과도, 검사방법, 유전자형/표현형 관계, 임상예의 적용, 그리고 우리나라의 현황에 대해 그동안의 연구 결과들을 종합하여 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1) BRCA1/2 유전자의 발견

역학적인 연구 결과로 유방암과 난소암의 가족력은 젊은 나이에 발생한 암과 더불어 유방암과 난소암의 중요한 위험인자로 알려져 왔다. 대부분의 증례에서 가족력이 강하게 나타나는 경우에도 유방암으로 발전될 가능성이 50%가 넘는 결합 유전자 보유자는 아마도 전체 유방암 환자의 5~10%를 넘지 않을 것으로 예측되어서 연구에 어려움이 많았다. 유전성 유방암은 그 특징이 젊은 나이에 빈발하고(산발성에 비해 5~15년 정도 일찍 나타남), 양측성 유방암이 많으며 모계나 부계로부터 물려받으며 가계 내에서 다른 기관의 암들, 특히 난소암이나 전립선암을 동반하는 경우가 많다.

1988년에 일부 가계의 유방암은 상염색체 우성으로 유전된다는 정량적인 증거가 처음으로 보고되었으며(14) 그 원인 유전자를 밝히기 위해 1989년에 국제적인 유전성 유방암 연관분석 협력기구가 결성되었다. 그리고 1990년에 Hall 등(6)이 17번 염색체 장완의 17q12-21 사이에 그 유전자가 있음을 밝혔다. 그리고 1994년에 Miki 등(7)이 이 유전자 BRCA1을 최초로 분리하였다. 이 유전자는 24개의 엑손을 가지며 1863개의 아미노산을 가진 단백질을 암호화하는 비교적 큰 유전자였다. 그리고 BRCA1에 연관되어 있지 않은 유전성 유방암 가계에서 13번 장완에 다른 유방암 유전자가 있다는 사실이 알려진 후 1995년 Wooster 등(8)이 이 유전자인 BRCA2의 일부를 최초로 분리하였다. BRCA2는 27개의 엑손으로 구성되어 있으며 3,418개의 아미노산으로 구성된 단백질을 암호화하는 더 큰 유전자였다. 두 개의 유전자는 엑손 11이 매우 크고 엑손 2부터 전사가 시작되며 암 억제 유전자의 역할을 하고 전하를 높게 띤 단백질을 암호화한다. 그리고 BRCA1은 2개, BRCA2는 한 개의 엑손이 단백질 합성에 관여하지 않는다. 한편, BRCA1이나 BRCA2 유전자 돌연변이는 없으나 유전성이 확실한 가계들이 존재하여 그 가계들을 대상으로 연구가 진행되고 있으며 그들이 BRCA3 또는 BRCA4 후보 유전자이다.

### 2) BRCA1/2의 기능

BRCA1/2 유전자는 매우 큰 단백질을 암호화하고 있으며 지금까지 기능이 잘 알려진 다른 단백질과 유사점이 거의 없다. 일반적으로 세포들은 방사선 등 다양한 외부의 자극에 의해 이중나선 구조가 손상을 받는 수가 많은데 DNA 손상이 일어나면 세포는 세포주기의 정지, DNA 복구와 관련된 전사와 전사 후 활동까지 포함된 일련의 DNA 복구 유전자를 활성화시킴으로써 DNA 손상에 대처하여 프로그램화된 세포사를 유도하기도 한다. DNA의 손

상은 대부분 쉽게 복구되나 DNA 이중나선 손상은 다른 DNA 손상보다 중요한 생물학적 의미를 가지는데 복구도 쉽지 않을 뿐만 아니라 재결합이 잘못될 가능성이 많아서 염색체 일부가 소실되거나 증폭되기도 하며 염색체의 위치가 바뀌기도 한다. 이러한 변화로 현미경으로도 관찰이 가능한 유전자의 결손, 전좌, 또는 증폭이 일어나게 된다. 그리고 염색체 중 한 쌍 또는 몇 개의 염기쌍이 바뀌거나 결손 또는 삽입되는 경우는 좀 더 복잡한 방법으로 확인할 수 있다. 이러한 결과들로 소실된 유전자의 기능이 암 억제 역할을 하거나 증폭된 부분이 암 증식 역할을 하는 단백질을 암호화하는 부분이면 종양을 유발하게 된다.

BRCA1 또는 BRCA2 유전자의 결손이 있는 동물이나 사람의 종양 세포주를 배양하여 관찰하면 염색체구조 이상이 다양한 형태로 관찰되는데 이는 BRCA 유전자가 염색체 구조를 보존하는 데 필수적이며 또한 암 억제 유전자의 역할을 한다고 생각된다.(15) 그리고 최근의 연구에 의하면 BRCA 유전자 결손이 있으면 DNA 복구 그 자체가 실패하는 것이 아니라 부적절한 방향으로 복구가 이루어진다고 설명하고 있다.(16) 복구과정에서 BRCA 유전자의 기능은 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만 BRCA2의 역할은 주로 이중나선 DNA의 복구와 동종 재결합에 필수적인 RAD51이라는 촉매제와 직접 결합하여 그 활동을 조절한다.(17) 반면에 BRCA1은 DNA 손상에 대해 좀 더 전반적이고 광범위한 역할을 한다고 알려져 있다. BRCA1은 RAD51 등의 인자들이 도착하기 전에 국소적인 염색체 구조를 변화시켜 DNA 복구 단백질들이 손상부위에 쉽게 가도록 한다. 즉 DNA 손상을 인식하고 세포주기의 체크포인트(check point)를 조절한다는 것이다. 그리고 전사과정에도 BRCA1/2가 관여한다고 알려져 있으나 아직 그 기능은 명확하지 않다.

BRCA1 또는 BRCA2 유전자가 없는(두 쌍의 대립유전자 모두 없는) 동물을 관찰하면 초기 태아기에 사망한다.(18) 그러나 배선 돌연변이(germline mutation)가 있는 세포들은 이형접합체(heterozygote)로서 2쌍의 대립유전자(allele) 중에서 한 곳에만 돌연변이가 생긴 것이므로 생존을 하게 되는데 그러한 과정에서 암이 발생하려면 몇 개의 사건이 일어나야 하는데 나머지 한 쪽의 대립유전자도 불활성화가 이루어져야 하고 체크포인트 유전자(p53 등)의 불활성화도 동반되어야 한다. 실제로 BRCA1 또는 BRCA2의 불활성 대립유전자를 물려받은(유전성 BRCA1/2 돌연변이를 지닌) 유방암 환자의 유방 또는 난소세포에서 나머지 한쪽 대립유전자가 포함된 염색체의 소실 등을 종종 관찰할 수가 있다. 그리고 동물실험에서 BRCA1/2의 기능이 없는 동물에서 p53이나 ATM 유전자 돌연변이가 동반된 경우 유방암이 잘 발생하며 가족성 유방암 환자들도 p53의 이상이 동반되는 경우가 많다.

BRCA 유전자는 진화과정 중에서 비교적 늦게 나타난

유전자로 하급동물에는 없는 경우가 많으며 유선세포에 중요한 역할을 하므로 조직 특이적 기능을 할 것으로 생각되었다. BRCA1/2 유전자의 또 다른 생물학적 특성 중의 하나는 다른 세포들은 BRCA 유전자의 결핍이 있으면 아포토시스 또는 세포사가 생기는데 유방이나 난소의 표피세포는 암으로 진행된다는 사실이다. 이것이 BRCA1/2 이상이 생기면 주로 유방-난소암이 잘 생기며(때로는 전립선암) 여기에 에스트로겐이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

### 3) BRCA 유전자 불안정성의 특징

일반적으로 기능성 유전자의 돌연변이가 있는 경우 그 유전자의 특정한 부위의 이상이 있는 경우가 많다. 그러나 BRCA1/2의 돌연변이 부위는 매우 다양한 부위에서 다양한 유전자 결손의 형태를 보이고 있다. 2002년 6월까지 약 2,000개 이상의 특징적인 돌연변이나 변이가 보고되고 있으며 계속 새로운 부위가 등록되고 있다. BRCA1/2 유전자의 크기가 비교적 큰 것도 이유가 될 수 있으나 지금까지 밝혀진 중요한 이유 중의 하나는 BRCA1/2 유전자는 특징적으로 되풀이되는 DNA 요소가 매우 고농도로 있어서 그것이 유전자 불활성화의 주요한 원인이 되고 있다. 즉 BRCA1은 42% 부위가 Alu sequence, 5%가 non-Alu sequence를 가지고 있고 BRCA2도 20% Alu sequence, 27%가 LINE, MER 반복 DNA를 가지고 있는데 이렇게 되풀이되는 DNA가 고농도로 있는 경우는 다른 유전자에서는 매우 드문 일이다.(15)

진핵생물세포의 유전자는 세포핵에 조밀하게 채워져 있으며 각 세포의 주기에 따라 질서 있게 DNA 복제가 일어나는데 세포분열 중에 DNA 손상이 일어나면 복구가 되는 과정 중에 반복적으로 되풀이되는 DNA sequence가 많이 있다면 다른 부분의 DNA와 잘못 결합할 확률이 커지고 그 사이에 있던 유전자 고리는 떨어져 나가고 결손이 생기게 된다. 여기서 BRCA 유전자는 반복적으로 되풀이되는 부분이 많이 존재하므로 BRCA결손 등의 유전자 변이가 쉽게 그리고 다양하게 생길 수 있다.(15)

### 4) BRCA1/2 돌연변이의 유방암 또는 난소암에 대한 특이성

위에서 언급한 대로 DNA의 손상이 복구가 안 되면 성장이 멈추거나 세포가 죽게 되므로 BRCA 유전자가 없는 쥐는 태아기 초기에 사망한다. 그리고 한쪽 BRCA 대립유전자의 돌연변이를 물려받은 경우 나머지 한쪽이 어느 정도 기능을 하므로 태아기를 거쳐서 성장을 한다. 그러나 나머지 한쪽 BRCA 유전자도(어떠한 이유로든) 소실된 후 DNA가 손상되면 세포주기가 정지되고 DNA 복구가 정상적으로 안 되면 아포토시스를 일으키거나 세포사를 유도하게 된다.

그러나 유방이나 난소의 상피세포에서는 세포사 대신에 암을 일으키는 것이 매우 역설적이다. 그래서 에스트로겐이 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있다. 실제로 여성이 내인성 또는 외인성으로 에스트로겐에 노출이 많으면 유방암이 증가하며 초경이 빠르거나 늦은 폐경기도 유방암의 위험도를 증가시킨다. 그리고 에스트로겐 수준이 매우 빠르게 증가하는 사춘기나 임신기에 BRCA1/2의 표현이 upregulation 되며 BRCA1/2는 에스트로겐 수용체의 신호전달을 억제한다고 알려져 있다. 이는 BRCA 결핍이 있으면 세포가 과성장하거나 변이를 일으키기 쉬운 상태로 된다는 것을 의미한다. 그리고 발생학적으로 유방조직은 임신초기에 태아에서 빨리 자라며 유아기 이후에는 거의 자라지 않고 있다가 사춘기에 에스트로겐이 대량 분비되면 유방의 상피세포는 매우 빠르게 증식하게 되는데 증식 빠른 창자의 상피세포나 자궁내막세포 등은 외부로 계속 탈락이 되나 유방의 상피세포는 유방조직에 그대로 남게 된다. 여기서 유방의 상피세포는 BRCA의 기능이 이상 있을 때 지속적으로 그 영향을 받게 된다.

세포가 증식을 하는 동안은 재생능력은 상대적으로 감소하게 된다. 앞에서 기술한 대로 BRCA는 반복적인 DNA 요소가 많은 특징 때문에 체세포에서도 변이가 쉽게 발생할 수 있다. 여기서 선천적으로 이미 한 개의 BRCA1 또는 BRCA2 대립 유전자의 돌연변이가 있는 경우 즉 유전성 유방암 유전자 돌연변이가 있는 경우에는 나머지 한 개의 대립 유전자도 그 기능을 잃게 되므로 세포주기 동

안에 발생될 수 있는 DNA 손상을 복구 못하게 된다. 이러한 세포들도 세포주기의 체크포인트가 활성화되어 있으면 세포사의 과정을 밟게 되어 큰 문제를 일으키지 않으나 체크포인트 자체가 활성화되지 않았거나 다른 이유로 그 과정을 빠져나간 세포는 무한증식을 하게 되고 종양이 된다. 따라서 유전성 BRCA 돌연변이를 지닌 사람은 사춘기 때부터 진행되기 시작한 체세포에서의 BRCA 불활성이 동반되면 즉, 양쪽 BRCA 대립 유전자 모두 이상이 생기면 일찍, 그리고 높은 비율로 유방암이 발생한다.

그러나 유전성 BRCA 돌연변이가 없는 여성은 비록 젊은 시절에 체세포 유전자의 돌연변이가 생기는 경우에도 다른 대립유전자에서도 다양한 이유에 의해 유전자의 불활성화가 생기고 그 결과로 대부분의 세포가 BRCA의 기능이 없어져서 죽게 되지만 체크포인트의 이상이 같이 동반된 경우에는 세포사하지 않고 잘못된 증식의 과정을 거쳐 암이 되는데 이러한 과정에는 많은 시간이 필요하고 생길 확률이 적으므로 산발성 유방암은 유전성 유방암보다 늦게 생기게 되고 확률도 적다(Fig. 1). 최근의 연구 결과는 BRCA1 유전자와 X 염색체 사이의 관련성을 연구하여 BRCA1이 X 염색체 불활성화에 관계하며 이것이 BRCA1가 여성에게 주로 특이하게 나타나는 현상을 설명할 수 있다고 한다.(19)

5) BRCA 유전자 돌연변이와 단백질의 기능

BRCA 유전자의 돌연변이는 몇 가지 형태로 구분할 수 있다. 먼저 무의미 돌연변이(nonsense mutation)는 점 돌연변이 중에서 특정 부위의 염기쌍이 바뀌어 아미노산을 암호화하는 3개의 핵산으로 이루어진 코돈이 종결 코돈(stop codon)으로 바뀌어서 더 이상의 아미노산을 암호화하지 않고 그 다음의 유전정보는 모두 아미노산을 암호화할 수 없으므로 단백질 합성이 종결되어 불완전한 형태의 BRCA 단백질이 만들어져서 원래의 기능을 할 수가 없게 된다. Fig. 2에서 왼쪽 그림 E1661X는 BRCA1 유전자의 1661번째 아미노산이 글루탐산이 되어야 정상이나(wt, wild type) 염기쌍 하나가 바뀌어서 유전자 암호가 종결 코돈(UGA, UAG, UAA) 중의 하나가 되어 절단 단백질이 생기는(del, deleterious mutation) 이형접합체(heterozygote) 돌연변이를 보여주고 있다.

두 번째로는 구조이동 돌연변이(frameshift mutation)로 특정 부위의 핵산이 한 개 또는 그 이상이 삽입 또는 결손되거나 두 가지가 동시에 생겨서 이후의 연속적인 유전정보는 바뀌어서 일정부분이 지나면 반드시 종결 코돈이 생기며 역시 절단 단백질을 만든다. 이 경우 삽입 또는 절단된 염기수가 3의 배수인 경우는 종결 코돈이 안 생기는 수가 많다. Fig. 2의 오른쪽 그림은 BRCA2 유전자의 6,714번부터 4개의 핵산이 소실되어 2,166번째의 아미노산 암호가 종결 코돈이 되고 절단 단백질이 생산되는 구조이동

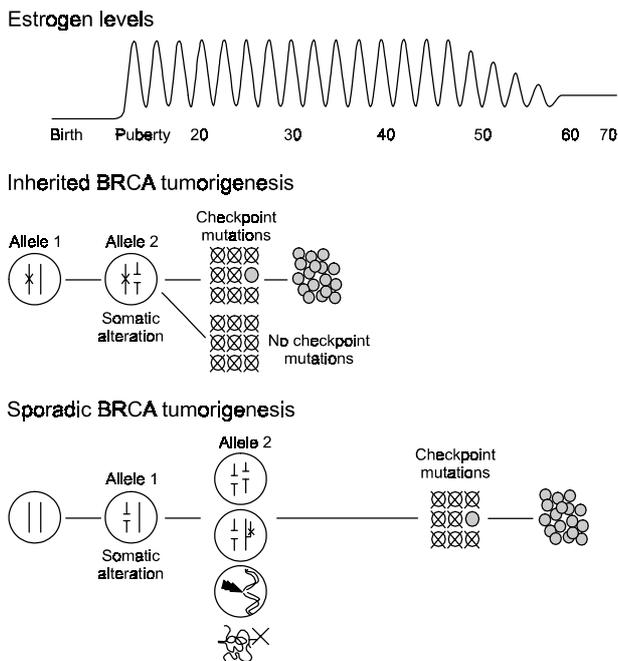


Fig. 1. Relationship between BRCA mutation events and formation of breast or ovarian cancers.

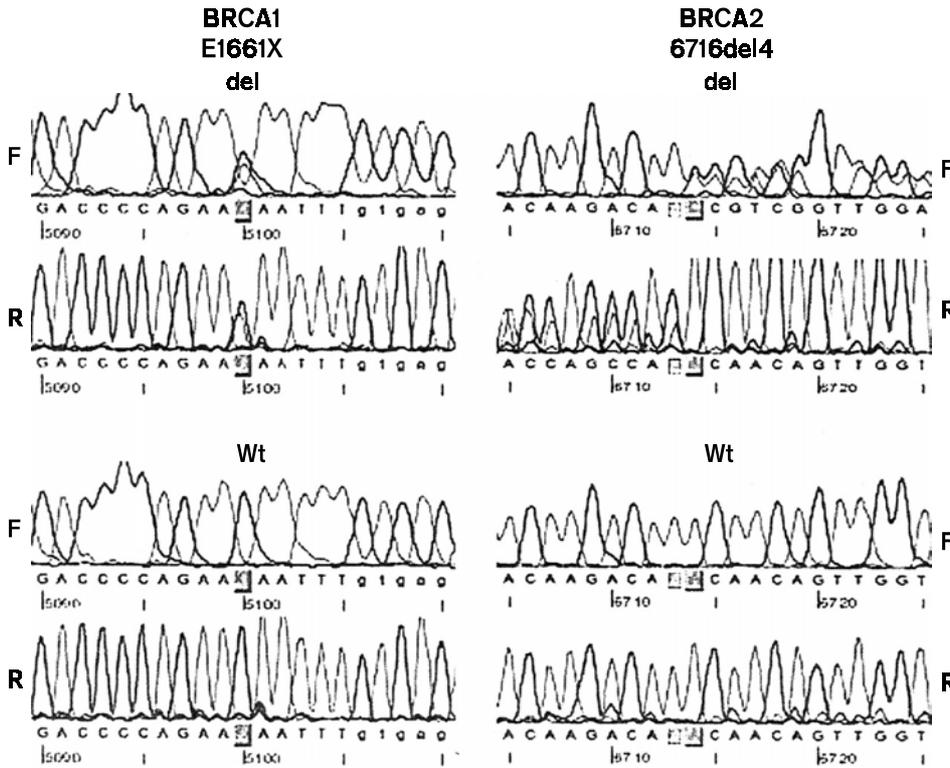


Fig. 2. Direct sequencing data (forward and reverse) of the BRCA1 and BRCA2 genes demonstrating normal wild type sequence and mutations at E1661X in BRCA1 and 6714del4 in BRCA2.

돌연변이의 예를 보여주고 있다. 이 경우들은 절단 단백질을 만들어 BRCA 기능을 할 수 없는 단백질이 되어 암 발생의 직접적인 원인이 되므로 deleterious mutation이 된다. 그러나 이러한 경우들도 예외는 있어서 BRCA의 C-terminus 근처에서 만들어진 절단 단백질은 유방암이 없는 정상인에서도 흔히 발견되어서(polymorphism) BRCA 단백질 기능에는 지장이 별로 없는 것으로 생각되므로 돌연변이라고 하지 않는다. 유방암 유전자 BRCA 검사의 특허를 가지고 있으며 가장 많은 검사를 시행한 Myriad Genetics사는 BRCA1의 1,863개 아미노산 중에서 1,853번 이후나 BRCA2의 3,418개 아미노산 중에서 3,308번 이후의 아미노산을 생성하지 않는 BRCA 유전자는 돌연변이라고 하지 않는다.

세번째는 과오돌연변이(missense mutation)로 특정 부위의 핵산 하나가 바뀌며 다른 종류의 아미노산을 암호화하는 것으로 바뀔 뿐 종결 코돈이 안 생기므로 절단 단백질이 생기는 것이 아니라 단백질은 그대로 완성된다. 다만 아미노산 하나가 바뀌므로 단백질 구조의 이상이 생길 수 있기 때문에 바뀐 아미노산의 특성의 차이가 크고 바뀐 위치가 BRCA의 기능적 도메인 부위일 경우 유방암을 일으키는 돌연변이가 될 가능성이 많으며 이 경우 이스트 등을 이용한 단백질 기능분석을 하고 유전성이 확실한 유방암 가계에서 이 유전자가 발견되는 경우 돌연변이의 범주에 포함시킨다. 예를 들어 BRCA1의 C61G는 61번 아미노산만 바뀌고 단백질은 그대로 생성되지만 바뀐 아미노

산의 물리화학적 특성이 많이 다르고 그 위치가 BRCA1 단백질의 기능에 중요한 ring finger domain에 위치하여 있어서 유방암 유전자 돌연변이로 판단되며 수십 예 이상의 유방암 가계에서 확인되었다. 그 이외의 대부분의 과오돌연변이는 기능적으로 중요하지 않은 부위에 있을 경우 그 의미를 알기 곤란하다. 그중 일부는 일반인에게도 많이 발견되는 경우(2% 이상) SNP (single nucleotide polymorphism, 단일염기다형성) 범주에 포함시킬 수 있다.

그 이외에도 아미노산을 암호화하지 않으나 영향을 엑손 근처에 있어서 영향을 미치는 IVS (Intervening Sequence) 변이나 mRNA 전사를 잘못하는 경우도 돌연변이의 원인으로 포함될 수 있다. 그리고 큰 염색체의 일부가 결손이 되거나 전위되어 BRCA 단백질 자체가 만들어지지 않는 경우도 물론 돌연변이의 범주에 포함될 수 있는데 현재까지 보고된 BRCA 돌연변이의 높은 비율을 차지하는 것은 무의미 돌연변이와 구조이동 돌연변이로 절단 단백질을 만드는 것이다.

### 6) BRCA 유전자의 검사 방법

세포 조직에서 유전자를 추출하여 검사하는 방법 등이 다양하게 있으나 보편적으로 많이 쓰이는 검사방법은 말초혈액의 백혈구에서 분리한 DNA를 PCR을 통해 증폭하여 다양한 방법으로 돌연변이 부위를 찾아내는 것이다. 대부분의 돌연변이는 절단 단백질을 생산하므로 절단 단백질 검사법(protein truncation test)을 하거나 SSCP (single

strand conformation polymorphism), ASO (allele specific oligonucleotide), RT-PCR 등이 사용되었으며 CSGE (confirmation sensitive gel electrophoresis), TDGS (two dimensional gene scanning), 그리고 DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography) 등도 사용하여 이상이 있는 부위를 찾는 선별검사를 한 후에 이상이 있는 위치를 염기서열분석을 시행한다. 대부분의 경우 그 기전은 핵산의 치환 결손 삽입 등으로 DNA의 형태 변화가 생기면 정상적인 DNA 구조와 특성의 차이가 생기므로 그 부분을 찾아내어 그 부위를 염기서열검사를 하여 특정한 위치를 찾아내는 방법이다. 이러한 방법들은 대부분 간접적으로 이상이 있는 부분을 찾아내고 확인하는 것이므로 민감도와 특이도가 다소 떨어지며 전체 돌연변이의 60% 정도 밖에 찾지 못하는 경우도 있다.(20) 그러나 시간과 비용이 비교적 적게 소요되므로 지금도 쓰이고 있다.

직접 염기서열결정 방식은 BRCA 유전자의 엑손과 엑손-인트론 경계부위 모두의 염기쌍을 검사하는 방식으로 BRCA1은 5,000개 이상, BRCA2는 10,000개 이상의 염기쌍을 검사하여 정상 유전자와 대조하므로 시간과 비용은 많이 드나 정확하여, 고위험군 환자의 검사나 정밀한 연구용으로 쓰인다. 그리고 미국에 있는 Myriad Genetics Inc. 라는 회사는 직접염기서열 결정 방식에 전매특허를 가지고 상업적인 검사를 실시하며 많은 부분이 자동화되어 검사 시간도 많이 소용되지 않으나 검사 비용만 3,000달러 가까이 될 정도로 무척 비싸다. 가족의 알려진 유전자를 검사하거나 유태인처럼 특정 유전자 돌연변이가 많은 인구집단에서의 검사는 그 부분만 직접 염기서열 검사를 하기도 한다. 그러나 직접 염기서열 검사도 한계가 있다. 이 검사도 DNA를 PCR을 통해 증폭하여 이상이 있는 부분을 찾아내므로 큰 염색체의 변화, 예를 들면 개개의 엑손 (BRCA1은 22개, BRCA2는 26개가 기능적 엑손임)이나 전체 BRCA 유전자가 소실되거나 DNA 엑손의 서열과 관련이 없는 RNA 전사과정에서의 에러는 이 방법으로도 찾을 수 없으며 이런 종류의 이상도 15% 정도를 차지한다고 보고하고 있다.(21)

7) 유전성 유방-난소암의 고 위험 그룹

현재까지 알려진 바로는 BRCA1/2 유전자 돌연변이에 의한 암이 발생하는 고위험 군은 몇 가지 경우가 있다.

첫째가 유방-난소암의 가족력으로 가족 중 유방암이 여러 명 있거나 유방암과 난소암이 있는 경우이다. 두 번째는 젊은 나이에 유방암을 진단 받은 경우로 보통 35세 또는 40세 이하를 의미한다. 세 번째는 양측 성 유방암으로 진단 된 경우이며 네 번째는 같은 환자에서 유방암과 난소암을 동시에 가진 경우이며 다섯 번째가 가족 중에 남성 유방암이 한 명 이상 있는 경우이다. 이러한 위험 요소는 한 가지만 있는 경우도 있으나 여러 개가 같이 있는 경

우도 많으며 위험 요인이 많을수록, 가족들의 유방-난소암 병력도 혈연적으로 가까운 가족이 많이 걸린 병력이 있을수록 돌연변이가 있을 확률이 많아진다. 양측성 유방암이거나, 유방암과 난소암에 같이 걸린 40세 이하에 유방암이 있고 가족 중에 유방암과 난소암의 병력이 있는 경우 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이가 있을 확률은 50% 이상이라 하였고(22) 최근 Myriad사는 10,000예의 검사를 분석하여 각각의 조건에 따라 유방암 유전자 이상을 발견할 확률 (유병률, prevalence)을 제시하였다.(23) 일반적으로 유방암 유전자 검사를 시행하여 10% 전후나 그 이상의 돌연변이가 발견될 위험성이 있는 경우 검사를 권장하고 있다.

8) 유방암 유전자의 투과율

상염색체 우성으로 유전되는 유전성 유방암은 멘델의 유전 법칙에 따르므로 부모로부터 유전자를 물려받으며 남녀 모두 물려줄 수 있고 자손에게 전달될 가능성은 50%이다. 따라서 부모 중 하나가 이상이 있을 경우 각 자녀는 50%의 확률로, 부모 모두 돌연변이를 지니고 있으면 자녀에게 전달될 가능성은 75%이다 Fig. 3은 환자의 어머니가 BRCA1과 BRCA2 모두 돌연변이가 있는 가계를 조사한 것으로 자녀 7명과 손녀 1명 중 5명이 돌연변이를 6개를 물려받아 멘델의 상염색체 우성의 법칙에 따라 유전되는 것을 잘 보여 주고 있다. 그러나 유방암의 유전자를 물려 받는 것과 유방암에 걸리는 것은 다른 사건이다. 그림 3에서 환자의 어머니는 BRCA1과 BRCA2가 동시에 돌연변이가 있는 매우 드문 경우이나 70세가 지나서도 유방암에 걸리지 않고 있다. 앞에서 언급한대로 유전성 BRCA 돌연변이가 있어도 다른 요인들이 작용해야 유방암이 되는데 그 병이 발현되는 비율을 투과율(penetrance)이라고 한다. 투과율은 나이나 성별에 크게 영향을 받는다. 즉, BRCA 유전자 돌연변이가 있을 경우 남녀 공히 20세 정도까지는 거의 암이 발현되지 않으며 여성은 주로 30대에

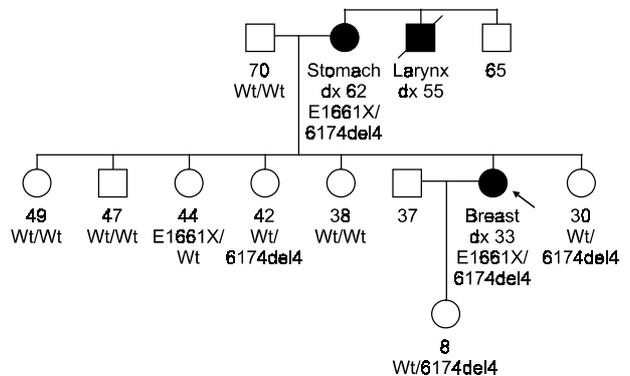


Fig. 3. Familial pedigree of the proband showing distribution of the cancer and distribution of mutations in BRCA1 and BRCA2 for tested family members.

유방암이 많이 발생하고 난소암은 다소 늦으며 걸리는 비율도 유방암보다 대체로 낮다. 그리고 남자의 경우 유방암 외에도 특정 암이 잘 생기기도 하지만 40대 이전에 생기는 경우는 드물다. 그리고 BRCA1과 BRCA2에 따라 다르며 가족력이 있느냐에 따라서도 투과율이 달라진다. 유방암 가족력이 많은 환자를 대상으로 한 연구에서는 투과율이 높으며 특정유전자 이상이 있으면 투과율이 달라질 수 있어서 아이슬란드에서의 연구 결과는 유대인 또는 다른 나라에서보다 투과율이 적다(Table 1). 일반적으로 BRCA1/2는 유방암은 36~85% 난소암은 16~60%까지 암으로 발현된다고 알려져 있으며 BRCA2는 난소암 발현율이 다소 적다. 그러나 BRCA2에서도 엑손 11의 “ovarian cancer cluster region”에 이상이 있는 경우 난소암이 잘 생긴다.(24)

9) 각 인종에 특이한 BRCA 돌연변이

BRCA1/2 돌연변이는 다양한 위치에서 발생할 수 있지만 특정 위치에서 잘 생기고 또 그 돌연변이가 유전되므로 특정한 돌연변이가 지역이나 인종에 따라 많을 수 있다 이러한 돌연변이를 “founder mutation”이라고 하며 지금까지 여러 개가 발견되었다.

특정 인구집단에 대한 연구는 Goldgar와 Reilly가 뉴욕의 나소 카운티에서 유방암으로 사망한 사람이 많으며 아쉬케나지 유대인이 인구의 16%를 차지한다는 사실에서 환경적 요인과 함께 인종적인 요인의 가능성을 시사하였다.(25) 그리고 Friedman 등(10)은 37명의 유대인 유방암-난소암 가계에서 BRCA1의 185delAG라는 돌연변이가 5가계를 보고하였다. 그리고 Struewing 등(11)은 당시에 유대인 유방암 환자에게서 흔히 발견된다고 알려졌던 3부위의 돌연변이(BRCA1의 185delAG, 5385insC와 BRCA2의 6174delT)에 대하여 워싱턴시 근교에 사는 일반 유대인 5,318명을 대상으로 한 연구에서 120명의 BRCA1/2 돌연변이 보유자를 보고하였다. 즉 유대인은 전체 인구의 2% 이상에서

BRCA1/2 돌연변이 유전자를 지니고 있다는 사실이 확인되었다(북미의 유대인은 약 600만 명으로 그 중 90% 정도가 아쉬케나지 계통의 유대인이다). 그리고 이스라엘에서의 연구도 비슷한 비율의 유대인이 이 3가지 특이한 돌연변이 유전자를 가지고 있음이 확인되었다. 그 후 각 인종 또는 지역에 따라(주로 구미 선진국) 특징적인 돌연변이가 발견되었는데 아이슬란드에서는 Thoraciuc 등이 BRCA2에서 999delCA라는 돌연변이가 유방암 환자 또는 인구 집단에 혼함을 보고하였다. 현재까지 밝혀진 바로는 이 두 종족은 대부분의 유방암 유전자 돌연변이가 특정한 위치에 속하는 것이지만, 다른 나라들에서도 자주 관찰되는 돌연변이 유전자도 존재하나, 특정한 돌연변이가 대부분을 차지하는 것은 아니며 그 외에도 다양한 돌연변이 유전자도 많이 관찰되고 있다. 유대인은 자기 종족끼리 결혼하여 살아왔기 때문에(inbred population) 특정 돌연변이가 많을 것으로 추정되고 있다. 유대인에게 흔한 돌연변이는 가계의 혈통을 추적하고 추정한 바에 의하면 수세기 전에 중앙 또는 동구 유럽의 아쉬케나지 종족 남자 또는 여자 선조가 생식 세포에서 돌연변이를 가지게 되었으며 그것이 자손에게 전달되어 오늘날 수십만 명의 유대인에게 그 유전자 돌연변이를 가지게 하였을 것이라고 추정하고 있다. 그러나 유대인이 아닌 인종 중에도 유대인에게서 많은 특정 유전자가 founder mutation처럼 자주 나타나는 경우도 있다.

그 인종에 고유한 돌연변이가 있으면 유전자 검사를 시행할 경우 특정 부분만 찾으면 되므로 경제적으로 검사를 할 수 있다. 유대인은 보통 3개의 부위에 대한 검사를 먼저 받으며 아이슬란드인이나 네덜란드인도 특정 부위의 검사를 먼저 한다. 그러나 유대인에서도 10% 정도의 돌연변이는 3개의 founder mutation에 속하지 않는 것이라고 한다.

Table 1. Estimates of penetrance of BRCA1 and BRCA2 by age 70

Authors	Source	BRCA1		BRCA2	
		Breast ca	Ovarian ca	Breast ca	Ovarian ca
Narod	BCLC	87%	40%		
Ford	BCLC			84%	27%
Whitemore	UScohort	74%	28%		
Warner	AJ Canada	60%		28.3%	
Struewing	AJ WashDC	55%	40%	55%	15%
Thorlaciuc	Iceland			37.2%	

BCLC = breast cancer linkage consortium; AJ = ashkenazi Jew.

지금까지 나온 대부분의 자료는 북미 또는 서부 유럽의 주로 백인에 대한 검사 결과이나 최근에는 동부 유럽 또는 아시아인의 자료도 보고되고 있으며 founder mutation 이 아니어도 그 인종에서 처음 발견되는 특정 돌연변이가 많이 보고되고 있다. 인종에 따른 유병률 투과율 등은 조사대상의 가족력의 정도가 각각 다르므로 비교는 할 수 없으나 가족력을 중심으로 조사한 연구에서는 동양인은 백인과 비슷한 양상을 보인다고 생각된다.(12,26,27) 그러나 젊은 나이에 발병한 유방암 환자들이 유방암 유전자의 돌연변이를 지닐 확률은 인종에 따라 다양한 패턴을 보이며 유대인 아이슬란드인 등의 founder mutation 이 있는 경우 유병률이 높아 20~30% 이상이고 다른 백인은 낮아서 10% 미만이다.(28-37) 한국, 중국인 등의 동양인은 비교적 founder mutation이 없는 백인들보다는 높을 가능성이 높으며 유대인을 포함한 백인은 가족력과 관계없이 대상 환자를 선택해도 전체 환자의 50% 정도에서 가족력을 동반하며 돌연변이가 있는 환자는 50~90%에서 가족력이 있으며 필리핀인도 가족력이 많은 곳으로 조사되었다.(28-38) 그러나 중국, 한국인은 유방암 유전자 이상이 있어도 가족력을 동반하는 경우가 적은 것으로 조사되었다.(13,39) 그리고 연령에 따른 비교연구에서 35세 이하는 36~45세 보다 돌연변이가 발견될 가능성이 높았다(Table 2).

**10) BRCA 돌연변이와 표현형, 그리고 예후와의 관계**

BRCA1과 관련된 유방암은 medullary histology가 많으며 주위에 상피내암을 동반하는 비율이 낮고 Grade 3이 많고

에스트로겐 수용체 음성의 비율이 높다.(9) 그러나 BRCA2와 관련된 유방암은 혼성적인 요소로 이루어진 것으로 생각되며 이러한 관계가 뚜렷하지 않다.(40) 그리고 BRCA1/2 돌연변이의 유방암은 진행속도가 산 발암에 비해 더 가속화되어 있다고 한다.(41) 그러므로 BRCA1/2에 관련된 유방암은 나쁜 예후인자를 가진 경우가 많아서 예후가 나쁠 것이라고 예측되는데 현재까지 나온 자료들은 나쁜 예후를 보이는 경우도 있으나 대체로 예후에 차이가 없다고 보고하는 경우도 많다.(42) 다만 BRCA 관련 유방암에서는 반대편 유방암의 발생 비율은 산발적인 유방암에 비해 유의하게 높다.

BRCA 관련 유방암의 항암화학요법에 대한 반응은 자료가 제한적이며 직접 반응을 비교한 자료는 아직까지는 없다. 난소암에서는 BRCA1/2 관련된 암이 cisplatin에 기초한 항암제에 반응을 잘 한다고 하며 산발암에 비해 생존율이 높다고 한다.(43) 세포주를 통한 실험에서도 cisplatin, doxorubicin, paclitaxel에 다양한 반응을 보여 향후 연구가 진행되면 임상에 적용할 수 있음을 시사하고 있다.(44) 방사선과의 관계는 유전성 BRCA 돌연변이가 있으면 암세포는 물론 정상세포도 DNA 손상 복구가 잘 안 될 수 있으므로 반응의 차이가 있을 것으로 예측할 수 있고 배양세포에 방사선을 피폭한 실험과 동물실험에서도 그 가능성을 시사한다.(45) 그러나 현재까지의 결과에서 방사선치료를 시행한 환자에서 BRCA의 상태에 따라 예후의 차이가 나거나 정상세포의 부작용의 차이(유방 피부의 방사선 부작용 등)를 보이는 결과는 별로 없다.(46,47)

**Table 2.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutation and family history in patients with early-onset breast cancer in published data

Authors	Race (country)	Age criteria	No. of patients	Prevalence(%)		FH in total patients (%)	FH in mutation carriers (%)
				BRCA1	BRCA2		
Robson	Jew (USA)	<42	91	25.3	7.7	65	90
Abeliovich	Jew (Israel)	<40	43	23	7	48	
Thorlacius	Icelandic	<40	50		24		80
Langston	White (USA)	<35	80	7.5		41	83
Malone	White (USA)	<35	203	5.9	3.4	50	93
Peto	White (UK)	<36	254	3.5	2.4		45
		36~45	363	1.9	2.2		
ABCSG	White (UK)	<35	57	4.1	8.3		68
		35~44	341	1.0	1.4		
Loman	Swedish	<41	234	6.8	2.1	48	83
Southey	Australian	<41	91	3.8		52	
Matsuda	Filipino	<45	161	1.9	4.3		77
Chang	Chinese	<45	73	10.5		15	25
Choi	Korean	<41	60	10	8.7	13	22

FH = family history of breast ca or ovarian ca.

젊은 여성에서 유방보존술과 방사선치료를 한 경우에도 반대 측 유방암의 빈도가 BRCA 돌연변이 보유자에게서 더 많이 발생하나 생존율에는 차이를 보이지 않는다.(48)

### 11) BRCA1/2 이외의 유전성 유방암

유전성 유방암은 BRCA1/2가 가장 많은 부분을 차지하며 약 60~80%가 되는 것으로 추정되고 있다. 따라서 다른 유전자들의 이상도 유방암 발생에 관련되어 있다. 먼저 BRCA3 또는 BRCA4 후보군의 돌연변이가 연구되고 있다. 프랑스 또는 독일의 유방암 가계들에서 염색체 8p11-21 위치에 속하는 유전자가 그 가계들의 유전성 유방암에 관계가 있다고 한다. 그리고 핀란드와 스웨덴 등지의 유방암 가계에서도 13q 결손이 있으며 BRCA1이나 BRCA2와 관련이 없고 염색체 13q21-22 위치에 있을 것으로 추정되는 돌연변이도 발견되고 있다.

그리고 지금까지 밝혀진 몇 개의 유전성 질환들은 환자에게 나타나는 여러 가지 증후군 중에서 유방암도 일으키게 되는데 개개의 질환은 전체 유방암 발생에 기여하는 비율은 낮다. Li-Fraumeni Syndrome은 17번 염색체 단완의 p53 유전자(Tp53)의 배선 돌연변이로 생긴 증후군이며 폐경 전 유방암, 뇌종양, 백혈병, 어린이 육종 등을 일으키며 주로 젊은 나이에 잘 생기고 같은 환자에서 여러 가지 암이 생기기도 한다. 유전은 상염색체 우성이며 50세까지 50%에서 투과율을 보인다. p53 유전자는 세포성장에 관여하며 DNA의 손상이 오면 세포주기가 G1기에 머물도록 하여 DNA 복구가 되도록 하고 프로그램화된 세포 사에도 관여한다. 따라서 p53 유전자가 불 활성화되면 DNA 복구가 안 되어 종양이 발생하며 항암제나 방사선치료 후 2차 암이 증가할 수도 있다.

Cowden Syndrome은 유방암, 소화기암, 갑상선암이 잘 생기는 유전병으로 전 생애에 걸쳐 25~50%에서 유방암이 발생하고 다른 유전성 유방암과 마찬가지로 젊었을 때 잘 생기고 양측성인 경우도 많다. 염색체 10q23에 위치한 PTEN에 생긴 돌연변이로 PTEN은 세포증식을 조절하는데 중요한 효소를 만드는 기능을 하며 암 억제 유전자이다.

Ataxia telangiectasia (AT)는 신경이 퇴화하고 모세혈관 확장증이 오며 면역결핍이 생기고 진리방사선에 매우 민감하다. 염색체 11q22-23에 위치하는 ATM 유전자의 돌연변이가 생긴 것으로 ATM 단백질은 세포주기조절에 중요한 역할을 한다. ATM에 대한 동형접합체는 혈액암 등의 암이 많이 발생하는데 인구의 1% 정도에 해당하는 이형 접합체를 지닌 사람도 유방암의 비율이 증가한다.

Peutz-Jeghers Syndrome은 입술이나 구강의 멜라닌 색소 반점이나 소화기의 다발성 폴립이 있는 증후군으로 염색체 19p13.3의 STT11 유전자에 이상이 생긴 것으로 종양억제 유전자의 역할을 한다. 피부암 이외에도 여러 가지 암이 발생하는데 유방암이 많고 대장암, 췌장암, 위암이 발

생하며 난소암도 흔하다. 그리고 유방암, 난소암이 발생하는 비율이 BRCA1/2 돌연변이와 비슷하다고 보고되고 있다. 그 이외에도 투과율은 낮지만 유방암에 걸리기 쉬운 유전자의 SNP가 많이 발견되었는데 proto-oncogene 으로는 HRAS1, L-myc 등이 있고 대사경로에 관계하는 유전자로는 NAT1, NAT2, GSTM1, GSTP1, GSTT1, CYP1A1 등이 있고 에스트로젠 경로에 관계되는 유전자로 CYP17, CYP19, COMT, ER, PR 등과 면역조절 유전자도 유방암과 관련이 있을 수 있다고 알려져 있으며 이 중에서는 2000명 이상의 표본 숫자로 연구하여 그 다형성 유전자는 유방암을 증가시킨다는 강력한 증거가 있는 유전자도 있다.(49)

### 12) BRCA1/2 환자 또는 보유자의 예방적 치료 및 정기검진

BRCA 유전자 돌연변이를 지닌 여성은 많게는 80% 이상이 유방암에 걸릴 수 있고 난소암의 위험도 증가한다. 그리고 유방 또는 난소암의 병력이 있는 환자는 반대편 유방 또는 난소암이 발생할 위험성이 높다. 그래서 암의 발생을 막기 위한 예방적 치료의 필요성을 인식하여 여러 가지 연구가 진행되었다. 예방적 치료방법은 수술적 방법으로 유방 절제술과 난소 절제술이 있고 예방적인 약(tamoxifen)을 복용하는 방법이 있다. 유방 절제술은 돌연변이 보유자는 양측유방을 절제하고 환자는 반대 측 유방 절제술을 시행하며 약 90%에서 유방암 발생을 감소시킬 수 있다. 난소를 절제할 경우 유방암이 50% 정도 난소암이 90% 정도의 감소를 보인다. 연구 결과들은 예방적 수술을 시행한 그룹과 안 한 그룹의 암 발생률의 차이뿐만 아니라 생존율도 차이가 나는 것을 보여주고 있다.(50-52) 그래서 구미 선진국은 BRCA1/2 돌연변이를 가진 환자 또는 돌연변이 보유자에게 돌연변이 음성인 사람들보다 철저한 정기 검진을 권장하지만 보다 적극적으로 예방적 치료를 권장하는데 유럽이 미국보다 좀 더 많은 비율로 예방적 절제술을 시행한다고 한다. 예방적 유방 절제술은 수술 후 나타나는 육체적 정신적 손상을 고려하면 효과가 그리 크지 않다고 하며 예방적 난소 절제술은 출산을 마치거나 폐경기가 가까운 사람들은 좀 더 시행하기가 쉽다. 그러나 유방 절제술을 시행해도 유방암이 발생하는 경우가 있으며 난소절제술을 시행해도 복막 암종증이 생길 수 있는 것으로 보고되고 있다.

BRCA 환자에서 유방 보존술과 방사선치료를 시행한 환자는 수술 부위 재발이나 반대 측 유방암의 발생 비율이 높지만 수술부위의 재발은 그 위치와 수술 후 암이 생기는 기간을 고려하면 재발보다는 새로운 유방암으로 생각되며 BRCA 음성인 대조군과 비교하면 생존율의 차이를 보이는 것은 아니므로 BRCA 돌연변이 보유자의 유방암이 유방보존술의 금기증은 아니라고 한다.(48) 한편

tamoxifen이 돌연변이 환자의 암 발생률을 낮추는 연구 결과는 다소 이론의 여지가 있는데 암 예방 효과는 BRCA1 보다 BRCA2에서 더 효과적이라는 보고도 있고 예방적 난소 절제술이 유방암의 위험도를 감소시키므로 tamoxifen의 영향이 있을 것으로 생각되나 BRCA1은 대부분 에스트로겐 수용체 음성이므로 효과가 적을 수 있고 가족력 가진 사람들과 BRCA1 보유자에 대한 예방적 연구 결과들이 음성으로 나온 경우도 많다.(53)

유방암 유전자 보유자나 그 가족에 대한 정기 검사는 유방조영술은 충분히 민감하지 않으며 MRI가 더 민감하다고 하며 physical examination이 중요하다고 한다. 그리고 검진은 일반인 보다 빠른 연령에 시행해야 하며 간격도 12개월 이내에 시행하는 것이 좋다고 한다. 난소암을 발견하기 위해서 시행하는 경질초음파 검사나 CA-125의 효과에 논란이 있다.(54) 그러나 2002년 미국 NCCN (National Cancer Center Network)의 권고에 의하면 유방 자가 검진은 18세 이후에 매달, 임상적 검진은 25세 이후에 6개월마다, 그리고 유방촬영술은 25세 이후에 매년 시행할 것을 권고하고 있으며 난소암을 위해 경질 초음파를 30~35세 이후에 6~12개월마다, CA-125도 30~35세 이후에 6~12개월마다 검사하는 것을 권고하고 있다.

### 13) 유방암 유전자 상담

유방암 유전자 검사는 의심이 되는 대상을 검사하면 여러 가지 장점을 얻을 수 있다. 유방암 환자의 검사 결과가 양성으로 나오면 위험 인자에 대한 불확실성이 없어지며 미래에 대한 결정을 할 수 있는 정보가 미리 얻어진다. 환자는 반대 측 유방 또는 난소에 대해 정밀한 검진(종양표지자 검사포함)을 하거나 예방적 치료를 시행하여 2차적인 암에 대비하고 가족에게도 유전자 검사를 받게 하여 BRCA가 양성인 가족은 일반인에 대한 유방-난소암 검진보다 더 일찍 검진을 시행하여 암을 예방하거나 조기에 발견할 수 있다. 그리고 식이요법이나 규칙적인 운동 등을 수행하게 되므로 더 건강한 삶을 누릴 수 있다. 한편, 환자나 가족의 결과가 음성으로 나오면 고위험군에 속하던 사람에게 안도감을 주고 유방암에 대한 검진은 일반인 환자 또는 일반인과 같은 수준의 검진을 받으면 된다. 그러나 유방암 유전자 검사는 여러 가지 문제를 동반할 수 있으므로 조심스럽게 접근해야 하며 숙달된 유전 상담자가 검사를 통해 얻을 수 있는 이익과 위험성에 대해 충분히 설명해 주는 것이 필요하다.

유방암 유전자 검사는 그 결과에 따라 본인은 심리적 충격을 받을 수 있으며 보통 몇 주 후에는 만성적 근심이나 혼란, 수면장애 등을 경험한다고 보고하고 있다. 그리고 가족 구성원 사이에서 유전자를 물려받은 사람과 비켜간 사람, 그리고 물려준 사람 간에 적지 않은 갈등을 일으킬 수 있으며 물려준 사람은 자신이 암 유전자를 전달 시

켰다는 사실에 자책과 분노를 느낄 수 있다. BRCA 유전자 돌연변이를 지닌 경우 단지 유방암 등의 발생률이 증가 할 뿐이고 치료를 하면 예후에는 큰 차이가 없는 상태임에도 불구하고 한국인의 일반적인 인식으로 유전병이란 곧 치명적으로 유전되는 병이란 생각이 강하므로 남편 또는 시댁과의 갈등도 유발할 수 있다. 또 유방암 유전자 검사를 시행하여 음성으로 나오면 유방암에 걸릴 확률이 일반인과 같은 수준으로 바뀌는 것이지만 유방암으로부터 해방되는 줄 알고 정기검진을 안 하거나 증상이 있어도 조기 검진을 안 해서 치료시기를 놓치는 경우가 외국에서 보고되고 있다. 따라서 유방암 유전자 검사에는 전문적인 유전상담자의 역할이 중요하다.(55) 또 유전자 검사의 정보가 유출되면 보험이나 직업을 택할 때 차별을 받을 수 있으므로 정보의 유출을 방지하기 위해 검사 결과는 차트에 기록하지 않고 따로 관계자만 접근할 수 있게 보관하는 등의 보안이 필요하다. 미국의 일부 주에서는 유전자 검사의 결과로 보험이나 고용에서의 불이익을 받는 것을 금지하는 것을 법안으로 통과시켰으며 사생활을 보장하기 위해 유전자 검사 정보가 제도적으로 새어나가지 않도록 하는 방안을 강구하고 있다.

### 14) 우리나라에서의 BRCA 연구와 임상

우리나라도 1993년 한국 유전성 종양 등록소가 생긴 이래 유전성 가계에 대한 조사 및 관련 유전자에 대한 연구를 수행하기 시작하였으며 1995년 가족성 유방암 환자에서 BRCA1 유전자 돌연변이를 보고한 후(56) 증례를 모아서 20예의 가족성 유방-난소암 환자에서 약 40%의 돌연변이가 관찰되어 다른 나라와 비슷한 비율로 가족성 유방-난소암 환자에서 BRCA 돌연변이가 있음을 보고하였으며,(12) 가족력과 관계없는 젊은 여성 유방암 환자에 관한 연구에서도 비교적 높은 비율의 돌연변이가 있으며, 타 인종과 마찬가지로 에스트로겐 수용체 음성의 비율이 높고 HER-2/neu 음성이 많다고 하며 BRCA1과 BRCA2 양쪽 모두 돌연변이를 가진 매우 드문 예도 보고하고 있다.(13) 그리고 돌연변이가 있는 환자는 음성인 환자에 비해 예후가 나쁘지 않다고 보고하고 있다.(57) 최근에는 상업적 목적의 검사기관도 생겨서 CSGE 나 DHPLC 방법으로 검사를 시행 중이며 가족성 유방암과 조기발현 유방암뿐만 아니라 산발성 유방암에서도 돌연변이가 있음을 보고하고 있다.(58) 3개의 연구기관에서 검사한 돌연변이는 반 정도의 돌연변이가 한국인에서 처음으로 발견된 돌연변이이며 그 돌연변이 중에서 BRCA2의 R2494X는 공통적으로 발견되어서 비록 그 돌연변이가 이미 BIC (Breast Cancer Information Core, [http://www.nhgri.nih.gov/Intramural-research/Lab\\_transfer/Bic/](http://www.nhgri.nih.gov/Intramural-research/Lab_transfer/Bic/)) 보고되어 있어 한국인에 특이한 유전자는 아니지만 한국인에서도 founder mutation이 있을 수 있다는 가능성을 보여주고 있다. 그러나 구미 선진국

처럼 많은 환자를 대상으로 연구한 결과가 적어서 우리나라 실정에 알맞은 고위험군에 대한 검사나 BRCA 돌연변이 보유자의 정기검진에 대한 도움(관리방침)을 줄 수 있는 정보가 부족하다.

결 론

유방암의 BRCA1/2는 암 억제 유전자로 돌연변이가 생기면 유방암 또는 난소암 등이 많이 발생하며 상염색체 우성으로 유전되는 유전자이다. 의학과 검사 기술이 선진화된 나라들은 유전자 검사를 시행하여 고위험군에서 유전자 보유자를 찾아내고 조기 검진을 하거나 예방적 치료를 시행하여 효과를 보고 있다. 우리나라도 유방암이 급격히 늘어나고 있고 젊은 시절에 유방암에 걸리는 비율도 높아서 BRCA 돌연변이가 많을 것으로 예측되며 가족성 또는 조기 발견암 환자에서 돌연변이가 흔히 발견되고 있으므로 유전자 연구, 검사와 임상에서의 적용이 활발하게 이루어져야 할 것이다. 그리고 유방암은 인종과 지역에 따라 양상이 다르므로 우리나라 실정에 맞는 검사의 적응증과 우리나라에 맞는 유방암 예측 모델의 개발, BRCA 돌연변이 보유자에 대한 관리, 치료를 위해 향후 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Le Dran H. Memoire avec un precis de plusieurs observations sur le cancer. Mem Acad R Chir 1757;3:1-54.
- 2) Broca PP. Traite des tumeurs. Paris: P. Asselin (pub) 1866. p.80.
- 3) Anderson DE. Genetic study of breast cancer: identification of a high risk group. Cancer 1994;34:1090-7.
- 4) Everson RB, Fraumeni LFP, Fisherman J, Wilson RE, Stout D, Norris HJ. Familial male breast cancer. Lancet 1976;I:9-12.
- 5) Williams WR, Anderson DE. Genetic epidemiology of breast cancer: segregation analysis of 200 Danish pedigrees. Genet Epidemiol 1984;I:7-20.
- 6) Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancers to chromosome 17q21. Science 1990;250:1684-9.
- 7) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PT, 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 Linkage Consortium: Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations and sporadic cases. Lancet 1997;349:1505-10.

- 10) Friedman LS, Szabo CI, Ostermeyer EA, Dowd P, Butler L, Park T, et al. Novel inherited mutations and variable expressivity of BRCA1 alleles, including the founder mutation 185delAG in Ashkenazi Jewish families. Am J Hum Genet 1995;57:1284-97.
- 11) Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. New Eng J Med 1997;336:1401-8.
- 12) 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.
- 13) Choi DH, Lee MH, Alvarez-Franco M, Bail AE, Carter D, Haffty BG. Distinct patterns of BRCA1 and BRCA2 in Korean patients with early-onset breast carcinoma. Breast Cancer Res TR 2002;76:S125.
- 14) Newman B, Austin MA, Lee M. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. Proc Natl Acad Sci 1988;85:3044-8.
- 15) Welsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. Hum Mol Genet 2001;10:705-13.
- 16) Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell 2002;108:172-81.
- 17) Pellegrini L, Yu DS, Lo T, Anand S, Lee MY, Blundell TL, et al. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51-BRCA2 complex. Nature 2002;420:287-93.
- 18) Ludwig T, Chapman DL, Papaionnou VE, Efstratiadis A. Targeted mutations of breast cancer susceptibility gene homologs in mice : lethal phenotypes of Brca1, Brca2, Brca1/Brca2, Brca1/p53, and Brca2/p53 nullizygous embryos. Genes and Development 1997;11:1226-41.
- 19) Ganesan S, Silver DP, Greenberg RA, Avni D, Drapkin R, Miron A, et al. BRCA1 supports XIST concentration on the inactive X chromosome. Cell 2002;111:393-405.
- 20) 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.
- 21) Ungar MA, Nathanson KL, Calzone, Antin-Ozerkis D, Shin HA, Martin AM, et al. Screening for genomic rearrangements in families with breast cancer and ovarian cancer identifies BRCA2 mutations previously missed by confirmational-sensitive gel electrophoresis or sequencing. Am J Hum Genet 2000;67:841-50.
- 22) Frank TS, Manley SA, Olopade OL, Cummings S, Garber JE, Bernhardt B, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. J Clin Oncol 1998;16:2417-25.
- 23) 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.
- 24) Gayther SA, Mangion J, Russel P, Seal S, Barfoot R, Ponder BAJ, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997;15:103-5.
- 25) Goldgar DE, Reilly PR. A common BRCA1 mutation in the Ashkenazim. *Nat Genet* 1995;11:113-4.
- 26) Inoue R, Ushijima T, Fukutomi T, Fukami A, Sugimura H, Inoue S, et al. BRCA2 germline mutations in Japanese breast cancer families. *Int J Cancer* 1997;74:199-204.
- 27) Ikeda N, Miyoshi Y, 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 of Korean Breast Cancer Soc* 2002;5:194-201.
- 28) Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997;60:1079-84.
- 29) Johannsdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arson A, Agnarsson BA, Eiriksdottir G, et al. High prevalence of the 999del5 mutations in Icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996;56:3663-5.
- 30) Krainer M, Silva-Arrieta S, FitzGerald MG, Shimada A, Ishioka C, Kanamura R, et al. Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1416-21.
- 31) Langston AA, Malone KE, Thomson JD, Darling JR, Ostrander EA. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:137-42.
- 32) Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Chshing-Haugen K, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000;88:1392-402.
- 33) Anton-Culver H, Cohen PF, Gildea ME, Ziogas A. Characteristics of BRCA1 mutations in a population-based case series of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:1200-8.
- 34) Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Ins* 1999;91:943-9.
- 35) English Breast Cancer 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.
- 36) Loman N, Johannson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Ins* 2001;93:1215-23.
- 37) Southey MC, Tesoriero AA, Anderson CR, Jennings KM, Brown SM, Ditte GS, et al. BRCA1 mutations and other sequence variations in a population-based sample of Australian women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:34-9.
- 38) Matsuda ML, Liede A, Kwan E, Mapua CA, Cutiongco EMC, Tan A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among breast cancer patients from the Philippines. *Int J Cancer* 2002;98:596-603.
- 39) Chang J, Hilsenbeck SG, Sng JH, Wong J, Ragu GC. Pathologic features and BRCA1 mutation screening in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001;7:1739-42.
- 40) Phillips KA. Immunophenotypic and pathologic differences between BRCA1 and BRCA2 hereditary breast cancers. *L Clin Oncol* 2000;18:107-12.
- 41) Adem C, Reynolds, Soderberg CL, Slezak JM, McDonnell SK, Sebo TJ, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer* 2003;97:1-11.
- 42) Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, van den Bosch LCM, Dahmen G, Geel AN, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 1998;351:316-20.
- 43) Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY, et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97:2127-9.
- 44) Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, Quaresima B, Martelli ML, Goel A, et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Brit J Cancer* 2003;88:1285-91.
- 45) Tutt ANJ, Ostrom CTM, Ross GM, van Steeg H, Ashworth A. Disruption of Brca2 increases the spontaneous mutation rate in vivo: synergism with ionizing radiation. *EMBO Reports* 2002;3:255-60.
- 46) Gaffney DK, Brohet RM, Lewis CM, Holden JA, Buys SS, Neuhausen SL, et al. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother Oncol* 1998;47:129-36.
- 47) Norman Coleman C. Molecular biology in radiation oncology. *Acta Oncologica* 1999;Supp13:55-59.
- 48) Haffty BG, Harrold E, Kahn AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002;359:1471-7.
- 49) de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van de Graaf WTA, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet* 2002;39:225-42.
- 50) 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.
- 51) Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.

- 
- 52) Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Eng J Med* 2002;346:1616-22.
- 53) King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh J, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA: NSABP-P1 breast cancer prevention trial. *JAMA* 2001;286:2251-6.
- 54) Scheuer L, Kauf 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. *Clin Oncol* 2002;20:1260-8.
- 55) van Dijk S, Otten W, Zoetewij MW, Timmerman DRM, van Asperen CJ, Branding MH, et al. Genetic counselling and the intention to undergo prophylactic mastectomy: effects of a breast cancer risk assessment. *Brit J Cancer* 2003;88:1675-81.
- 56) 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 Res Assoc* 1995;27:1061-9.
- 57) Choi DH, Lee MH, Haffty BG. Is the BRCA germline mutation a prognostic factor in Korean patients with early-onset breast carcinomas? *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2003;21:149-57.
- 58) Son BH, Whang EK, Kwak BS, Yoon HS, Cho DY, Song KH, et al. Patterns of BRCA1, BRCA2 gene mutation in Korean patients with breast cancer. *Proceedings of the 7th annual meeting of the Korean Breast Cancer Society* 2003. p.89.
-