



BRCA1/2 유전자 검사의 국내 시행 현황(2014)

Status of BRCA1/2 Genetic Testing Practices in Korea (2014)

이경주¹ · 장자현² · 이승태³ · 윤경아⁴ · 이은숙^{5,6,7} · 김종원⁸ · 공선영^{5,9}

Kyungju Lee¹, Ja-Hyun Jang, M.D.², Seung-Tae Lee, M.D.³, Kyong-Ah Yoon, Ph.D.⁴, Eun Sook Lee, M.D.^{5,6,7}, Jong-Won Kim, M.D.⁸, Sun-Young Kong, M.D.^{5,9}

국립암센터 호발암연구과¹, 그린크로스지놈², 연세대학교 의과대학 진단검사의학과³, 건국대학교 수의과대학⁴, 국립암센터국제암대학원대학교 암관리학과⁵, 국립암센터 유방암센터⁶, 국립암센터 면역치료연구과⁷, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과⁸, 국립암센터 진단검사의학과⁹

Common Cancer Branch¹ Research Institute, National Cancer Center, Goyang; Green Cross Genome², Yongin; Department of Laboratory Medicine³, Yonsei University College of Medicine, Seoul; College of Veterinary Medicine⁴, Konkuk University, Seoul; National Cancer Center Graduate School of Cancer Science and Policy⁵, National Cancer Center, Goyang; Center for Breast Cancer⁶, Hospital, National Cancer Center, Goyang; Immunotherapeutics Branch⁷, Research Institute, National Cancer Center, Goyang; Department of Laboratory Medicine & Genetics⁸, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁹, National Cancer Center, Goyang, Korea

Background: The aim of this study was to investigate the status of BRCA1/2 genetic testing practices in Korea in 2014.

Methods: A structured questionnaire was provided to the specialist in charge of BRCA1/2 genetic testing via e-mail between 28 July and 10 August 2015. A total of 11 genetic testing professionals from 14 organizations responded to the survey that asked about the status of BRCA1/2 genetic testing in the year 2014.

Results: The average number of BRCA1/2 genetic tests executed was 192; 6 organizations had executed less than 100 tests, and 5 organizations had conducted more than 100 tests. The primary testing method used was Sanger sequencing (100%), and 2 institutes performed multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). The analysis software differed across the various organizations, with Sequencher (81.81%), Seqscape (27.27%), and Codoncode Aligner (9.09%) reported as utilized. We found that the guidelines for the interpretation of the genetic tests were different at each institution.

Conclusions: Although this study only examined the status of the 2014 BRCA1/2 genetic testing practices of 11 institutions, it illustrates the necessity for standardized genetic testing or interpretation guidelines in Korea.

Key Words: Genes, BRCA1, BRCA2, Questionnaires and Surveys, Genetic testing, Standardization

서론

우리나라의 유방암과 난소암 발병률이 지속적으로 증가하고 있는 추세에 따라 BRCA1/2 유전자 검사의 수요가 점점 늘어나고 있다[1-3].

하지만, 국내의 BRCA1/2 유전자 검사방법이나 분석법에 대한 현황이 파악되어 있지 않아 표준화를 위한 첫 단계로 유전자 검사 기관을 대상으로 BRCA1/2 유전자 검사 방법에 대해 설문 조사를 시행하고 응답자의 답변을 평가하였다[4].

Corresponding author: Sun-Young Kong

Department of Laboratory Medicine, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea
Tel: +82-31-920-1735, Fax: +82-31-920-1339, E-mail: ksy@ncc.re.kr

Received: August 28, 2017
Revision received: October 31, 2017
Accepted: December 21, 2017

This article is available from <http://www.labmedonline.org>
© 2018, Laboratory Medicine Online
© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

연구대상 및 방법

연구대상자는 2014년 기준 BRCA1/2 유전자 검사 시행 기관인 15개의 기관으로 설문을 보내고 참여 의사를 확인한 후 답변하지 않은 4개 기관을 제외하고 총 11개 기관을 대상으로 선정하여 답변을 분석하였다. 설문은 각 기관의 유전자 검사 담당 전문가에게 전자 메일로 전달하여 2015년 7월 28일부터 8월 10일까지 온라인 설문조사를 실시하고 답변을 받았다.

설문 구성은 BRCA1/2 유전자 검사 방법 및 해석(20문항)과 BRCA1/2 유전자 검사 가이드 라인의 규정(2문항)에 대한 평가로

총 22문항으로 이루어졌다.

각 문항별 설문 응답 빈도를 분석하였고, 중복 및 주관식 질문의 경우 테이블에 별도로 정리하였다.

결 과

설문 응답 전체 결과는 Table 1과 같다. 문항 1에서 확인한 2014년도에 시행된 BRCA1/2 유전자 검사 건수는 11개 기관 전체 평균 192건으로 6개의 기관은 100건 미만(87, 범위 19-81), 5개의 기관은 100건 이상(256, 범위 158-521)이었다.

유전자 검사를 위해 가장 많이 사용하는 방법은 Sanger sequencing으로 전체 기관에서 사용하고 있었고, 2개의 기관에서 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)을 함께 사용하고 있었다. 유전자 검사 결과 분석 시 사용하는 소프트웨어는 Sequencher (81.81%), Seqscape (27.27%), Codoncode Aligner (9.09%) 순이었다.

각 기관에서 2014년도에 발견한 pathogenic variant 및 variation of unknown significance (VUS)의 비율은 Table 2와 같았다. 전체 기관의 pathogenic variant 발견 평균은 pathogenic variant 18.1% (범위 5-40.3), VUS 20.5% (범위 0-42.5)이었다. 이 중 3개의 기관은 VUS 발견에 대한 비율이 pathogenic variant보다 높게 나타나 1개의 기관에서 VUS를 보고하지 않았다. 문항 5에서 확인한 BRCA1/2 유전자 검사 결과 해석 시 따르고 있는 가이드라인으로 한가지 가이드라인을 사용하는 기관은 7기관, 두 가지 가이드라인을 동시에 사용하는 기관은 4기관이었으며 American College of Medical Genetics (ACMG) 기준을 9개 기관(81.82%)에서, The International Agency for Research on Cancer (IARC) 기준을 3기관(27.27%), 기존 가이드라인에서 일부를 차용한 기준을 각각 3기관(27.27%)에서 따르고 있음을 알 수 있었다.

또한 BRCA1/2 유전자 검사 결과 보고서의 염기위치번호는 Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature를 8개의 기관(72.72%)에서, HGVS nomenclature & Breast cancer Information Core (BIC) nomenclature를 3개의 기관(18.19%)에서, BIC nomenclature를 1개의 기관(9.09%)에서 따르고 있음을 알 수 있었다.

각 기관의 BRCA1/2 유전자 검사 결과에서 발견된 변이의 임상적 해석을 위하여 참고하는 데이터베이스는 각 기관에서 평균적으로 최소 3가지를 이용하는 것으로 나타났으며 가장 많이 이용하는 데이터베이스의 종류로는 Human Gene Mutation Database & BIC Code (100%), Clin Var & DbSNP (90.91%), Literature search (72.73%), Leiden Open Variation Database (LOVD)-IARC (63.64%), LOVD (36.36%), 기관 내 자체데이터 (27.27%), Associated Regional and University Pathologists (ARUP), BRCA1/2 Mutation Database

& Korean Breast Cancer Registry Database (18.18%) 순으로 나타났다.

문항 8에서는 유전자 검사 결과에서 발견된 변이의 임상적 의미에 대해 모든 기관이 3개의 카테고리 분류함을 알 수 있었다(Table 3).

유전자 검사 결과 해석 시 4개의 기관에서 3가지 임상정보를, 3개의 기관에서 2가지 임상정보를 함께 참고하였고 가족력(72.73%), 암 발병 나이(63.64%), 병리학적 소견(27.27%), 편측성/양측성 유방암(9.09%) 순으로 나타났으며 임상 정보를 참고하지 않는 기관은 27.27%이었다. 유전자 검사에서 발견된 변이에 대한 인구집단 빈도를 참고할 경우 1000 Genome에서의 빈도[5-7], 인종별 빈도, 한국인에서의 빈도데이터를 각각 6기관(54.55%)에서 가장 많이 참고하였고 5기관(45.45%)에서 International HapMap Project 빈도[8]를 참고하였으며 2기관(18.18%)에서는 인구집단 빈도를 참고하지 않았다. 인구집단 빈도를 참고하는 경우 공통 SNP로 판정하는 기준을 대립 유전자 빈도 1%로 사용하는 기관 5곳(45.45%), dbSNP의 공통SNP로 판정됨을 기준으로 사용하는 기관이 3곳(27.27%), 대립 유전자 빈도 5%를 사용하는 기관이 1곳(9.09%)임을 알 수 있으며 2곳은 기준이 없는 것으로 확인되었다.

문항 12에서는 기존 논문에 보고되거나 pathogenic variant 데이터베이스에 등재되어있는 변이에 대해 보고하는 과정으로, 추가적인 검토를 하여 근거가 부족한 경우 VUS로 분류하는 것이 81.82%로 대부분이었으나 18.18%에서는 pathogenic variant로 보고하고 있음을 알 수 있었다.

BRCA1/2 유전자 검사 결과에 따른 위험도 보고에 대해서는 7개의 기관에서는 보고하지 않는 것으로 나타났고, 4개의 기관에서는 위험도 증가/정상인과 비슷함으로 나누어 보고하는 것으로 나타났다.

VUS에 대해서 in-silico 분석을 시행하는 경우 사용하는 분석 도구는 PolyPhen-2 (31.43%)가 가장 많이 사용되고 있었고[9-12], SIFT [13-17] (28.57%), Align-GVGD [18] (17.14%), splicing analysis (11.43%), mutation taster (8.57%), FATHMN (2.86%) 순으로 나타나며 문항 15와 같이 in-silico 분석을 시행한 후 결과보고서에 언급을 하는 기관은 8곳(72.73%), 언급하지 않는 기관은 3곳(27.27%)으로 조사되었다. 유전자 검사 결과에서 관찰된 VUS 중 동일 변이에 대해서는 45.45%가 VUS로 보고하되 인구집단 빈도, in-silico study, 문헌 보고 등 다른 소견들을 종합하여 pathogenic variant일 가능성을 판정하고 있었고, 27.27%가 VUS로 보고하되 pathogenic variant일 가능성이 낮음을 언급하고, 18.18%가 모두 음성으로 보고하고 있었으며, 9.09%에서 VUS와 동일 변이의 증례가 없었던 것으로 나타났다. 이렇게 관찰된 BRCA1/2 유전자 검사 결과의 VUS 중 mis-sense variation에 대해서는 90.91%는 VUS로 보고하되 인구집단

Table 1. Survey questionnaires and answer frequencies

| Questionnaires & Answer Options | Answer N (%) |
|--|--------------|
| 1 How many <i>BRCA1/2</i> genetic tests were conducted at your institution in 2014? | |
| A. < 100 | 6 (54.55) |
| B. ≥ 100 | 5 (45.45) |
| 2 What method(s) does your organization use to perform genetic testing?* | |
| A. Sanger sequencing (direct sequencing of whole exons) | 11 (100.00) |
| B. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) | 2 (18.18) |
| C. Mutation scanning | 0 (0) |
| D. Pyrosequencing | 0 (0) |
| 3 What type of software does your organization use to analyze the genetic testing results?* | |
| A. Sequencher | 9 (81.81) |
| B. Seqscape | 3 (27.27) |
| C. Seqscanner | 0 (0) |
| D. Mutation surveyor | 0 (0) |
| E. GENETYX | 0 (0) |
| F. MT Navigator | 0 (0) |
| G. CLC Genomics/Main workbench | 0 (0) |
| H. Nextgene | 0 (0) |
| I. Others (CodonCode Aligner) | 1 (9.09) |
| 4 What percentages of <i>BRCA</i> pathogenic variants and VUS detection (prevalence) rates did your institution have in 2014?* | |
| A. Pathogenic variant mutation: _____% | 18.1 (mean) |
| B. VUS: _____% | 20.5 (mean) |
| 5 Do you have any criteria for interpreting the results of the <i>BRCA1/2</i> genetic tests at your institution?* | |
| A. ACMG guideline | 9 (81.82) |
| B. IARC guideline | 3 (27.27) |
| C. Modified version of previous guideline | 3 (27.27) |
| D. No | 0 (0) |
| 6 What numbering system does your organization follow for the genetic test report? | |
| A. HGVS nomenclature | 8 (72.72) |
| B. BIC nomenclature | 1 (9.09) |
| C. HGVS nomenclature Et BIC nomenclature | 2 (18.19) |
| 7 What kind of database does your organization utilize for the clinical interpretation of the pathogenic variants found from the results of the genetic tests?* | |
| A. Human Gene Mutation Database (HGMD) | 11 (100.00) |
| B. Breast Cancer Information Code (BIC) | 11 (100.00) |
| C. ClinVar | 10 (90.91) |
| D. DbSNP | 10 (90.91) |
| E. Literature search | 8 (72.73) |
| F. LOVD-IARC | 7 (63.64) |
| G. Leiden Open Variation Database | 4 (36.36) |
| H. Organization's own database | 3 (27.27) |
| I. ARUP <i>BRCA1/2</i> Mutation Database | 2 (18.18) |
| J. Korean Breast Cancer Registry Database | 2 (18.18) |
| K. <i>BRCA1/2</i> Share | 0 (0) |
| 8 Based on the clinical significance of the pathogenic variants found from your genetic testing results, how many categories do you use and how do you name them?*** | |
| A. 3 | 11 (100.00) |
| B. 5 | 0 (0) |
| C. 6 | 0 (0) |

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

| Questionnaires & Answer Options | Answer N (%) |
|--|--------------|
| 9 What type of clinical information is referenced when interpreting the genetic testing results?* | |
| A. Family history | 8 (72.73) |
| B. Age of cancer onset | 7 (63.64) |
| C. Pathological result | 3 (27.27) |
| D. Do not exploit references | 3 (27.27) |
| E. Unilateral/bilateral | 1 (9.09) |
| 10 Do you consider the population frequency of the pathogenic variants obtained from genetic testing as an important factor? If so, what type of reference method do you use?* | |
| A. 1000 Genome frequency | 6 (54.55) |
| B. Racial (ethnicity) frequency | 6 (54.55) |
| C. Korean frequency | 6 (54.55) |
| D. Hapmap frequency | 5 (45.45) |
| E. Not important | 2 (18.18) |
| 11 What criterion is used to decide common SNPs, when using the population frequency as a reference? What standard percentage is used for the allele frequency? | |
| A. No criteria | 2 (18.18) |
| B. DbSNP-common SNP | 3 (27.27) |
| C. 1% | 5 (45.45) |
| D. 5% | 1 (9.09) |
| 12 How do you report pathogenic variants that have already been identified in existing papers or listed in the pathogenic variant database? | |
| A. Always report as a pathogenic variant | 2 (18.18) |
| B. Additional review and classified as VUS if unclassified/unclear result | 9 (81.82) |
| 13 Do you report the degree of risk based on the genetic testing results? | |
| A. No | 7 (63.64) |
| B. Increasing risk level/normal range | 4 (36.36) |
| C. Calculation of risk value | 0 (0) |
| 14 What analytical tool do you use to perform the in-silico analysis regarding a VUS?* | |
| A. PolyPhen-2 | 11 (100.00) |
| B. SIFT | 10 (90.91) |
| C. Align-GVGD | 6 (54.55) |
| D. Splicing analysis | 4 (36.36) |
| E. Mutation Taster | 3 (27.27) |
| F. FATHMN | 1 (9.09) |
| G. Mutation Assessor | 0 (0) |
| H. GERP++ | 0 (0) |
| I. No in-silico analysis | 0 (0) |
| 15 If you performed an in-silico analysis, do you indicate this method in the results report? | |
| A. Yes | 8 (72.73) |
| B. No | 3 (27.27) |
| 16 How do you interpret the synonymous variation derived from a VUS observed in the genetic test results? | |
| A. All negative | 2 (18.18) |
| B. All VUS | 0 (0) |
| C. VUS and additional statement of a low possibility of a pathogenic variant | 3 (27.27) |
| D. VUS based on population frequency, in-silico study, and references | 5 (45.45) |
| E. No case of VUS, synonymous | 1 (9.09) |
| 17 How do you interpret the MISSENSE VARIATION derived from a VUS observed in the genetic test results? | |
| A. All positive | 0 (0) |
| B. All VUS | 0 (0) |
| C. VUS based on population frequency, in-silico study, and references | 10 (90.91) |
| D. VUS-based, but provide objective evidence, such as population frequency, in-silico study, and literature reports for clinician determination. | 1 (9.09) |

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

| Questionnaires & Answer Options | Answer N (%) |
|--|--------------|
| 18 How do you interpret INTRONIC VARIATION other than the splice site of VUS observed in the genetic test results? | |
| A. All positive | 0 (0) |
| B. All VUS | 0 (0) |
| C. VUS and additional statement of a low possibility of a pathogenic variant | 5 (45.45) |
| D. VUS based on population frequency, in-silico study, and references | 5 (45.45) |
| E. Additional RNA studies | 1 (9.09) |
| 19 If you find any pathogenic variants that are unclear based on your clinical judgement, do you recommend testing for the patient's family? | |
| A. Yes | 8 (72.73) |
| B. No | 3 (27.27) |
| 20 Do you consider the prerequisite of the 5-step reporting system for a VUS? | |
| A. Yes | 0 (0) |
| B. Yes, but it is not practical | 8 (72.73) |
| C. Yes, if it is necessary in clinical practice | 3 (27.27) |
| D. No | 0 (0) |
| 21 Are you willing to follow the Korean version of standardization and guidelines for BRCA1/2 genetic testing in the future? | |
| A. Yes | 6 (54.55) |
| B. Yes, if it is practical in a clinical setting | 5 (45.45) |
| C. Not yet | 0 (0) |
| 22 What do you think is indispensable for the standardized interpretation of BRCA1/2 genetic test results in Korean clinical practice?* | |
| A. Korean polymorphism database | 11 (100.00) |
| B. Functional study database | 8 (72.73) |
| C. Objective criteria of interpretation | 11 (100.00) |

*Multiple answers possible; **Open-ended answer, the answers are shown in Table 2; ***Open-ended answer, the answers are shown in Table 3.

Table 2. Pathogenic variant and variation of unknown significance (VUS) detection rates for each organization in 2014

| (%) | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K |
|--------------------|----|----|------|------|----|---------|------|----|----|----|----|
| Pathogenic variant | 17 | 15 | 20.9 | 14.8 | 18 | 32/8.3* | 20 | 22 | 5 | 10 | 16 |
| VUS | 29 | 30 | 9 | 29.6 | 14 | 0 | 42.5 | 18 | 10 | 10 | 33 |

*BRCA1/2: 32%, BRCA1/2: 8.3%.

Table 3. Category names used for the variants in the genetic test results

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K |
|---|----------------------|----------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------------------|------------|
| 1 | Polymorphism | Detected | Benign | Benign variant | No pathogenic variant detected | Benign variant | Polymorphism | Polymorphism | Pathogenic variant | Benign variant | Benign |
| 2 | Unclassified variant | VOUS* detected | VUS* | Variant of uncertain significance | Unclassified sequence variant | Unclassified variant | Variant of uncertain significance | VUS* |
| 3 | Pathogenic variant | Not detected | Pathogenic variant | Pathogenic variant | Pathogenic variant detected | Pathogenic variant | Pathogenic variant | Pathogenic variant | Polymorphism | Pathogenic variant | Pathogenic |

All of the organizations used 3 categories.

*variants of unknown (or uncertain) significance.

빈도, in-silico study, 문헌 보고 등 다른 소견들을 종합하여 pathogenic variant일 가능성을 판정하고 있었고, 9.09%는 VUS로 보고 하되 임상이가 판단할 수 있게 인구집단 빈도, in-silico study, 문헌 보고 등의 객관적인 증거를 제시하고 있었다. BRCA1/2 유전자 검

사 결과에서 관찰된 VUS 중 splice site 이외에 다른 intronic variation에 대해서는 각각 45.45%로 VUS로 보고하되 pathogenic variant일 가능성이 낮음을 언급하거나, VUS로 보고하되 인구집단 빈도, in-silico study, 문헌 보고 등 다른 소견들을 종합하여 patho-

genic variant일 가능성을 판정하고 있었고, 9.09%는 추가로 RNA study를 진행하고 있음을 알 수 있었다.

임상적 의미가 분명하지 않은 변이인 VUS가 발견된 경우 8개의 기관에서 가족에 대한 검사를 권장하고 있었고, 3개의 기관에서 가족에 대한 검사를 권장하지 않음을 알 수 있었다. 문항 20에서는 VUS의 등급에 따른 5단계 이상의 결과 보고체계의 필요성에 대해 질문하였고 8개(72.73%)의 기관에서 결과 보고체계가 필요하다고 생각하나 현실적으로 어렵다고 생각하고 있었으며, 3개(27.27%)의 기관에서 임상에서 요구할 경우 고려해보겠다고 대답하였다. 또한 한국에서 BRCA1/2 유전자 검사의 해석에 있어서 표준화 및 지침 작성을 진행할 경우 54.55%의 기관이 표준화 지침에 따를 계획이며 45.45%는 검사실에서 현실적으로 실행 가능하면 따를 생각이 있다고 대답하였다.

각 기관에서 유전자 검사의 해석 표준화에서 필요하다고 생각하는 부분은 전체 11개의 기관에서 한국인 고유의 다형성 데이터베이스축적(100%)과 해석 기준의 객관화(100%)가 필요하다고 대답하였고, 8개의 기관에서 functional study 데이터의 축적(72.73%)이 필요하다고 대답하였다.

기타 의견으로는 한국인 super-normal control 데이터를 생성하였으면 하는 의견과 유전자 검사의 해석 및 결과 보고에 있어 표준화된 지침이 꼭 마련되었으면 좋겠다는 의견이 있었다.

고 찰

2014년 BRCA1/2 유전자 검사 시행 기관에 대한 현재상황을 이 설문문을 통해 확인하였다. BRCA1/2 검사의 결과 표기, 해석이 검사 기관에 따라 서로 달랐다. 이것은 BRCA1/2 검사가 단순하게 환자의 유전적 원인을 규명하는 것을 넘어 poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitor가 BRCA1/2 pathogenic variant를 가지는 환자의 치료제로서 효과를 보인다는 최근의 보고[19] 등을 감안하면, 검사 결과의 정확성뿐만 아니라, 결과표기, 해석 등에 있어서 혼란을 최소화하는 것이 필요하다고 판단이 된다.

BRCA1/2 유전자 검사가 늘어나는 상황에서 가장 문제가 되는 것은 VUS의 해석으로 보인다. 조사결과 유전자 검사 결과에서 관찰된 VUS 판정 및 보고를 적용함에 있어 각 기관별 다른 기준으로 판정 및 보고를 하고 있었으며, 이를 적용하기에 현실적인 어려움이 있어 표준화된 가이드라인의 필요성을 알 수 있었다.

최근 ACMG 가이드라인이 새롭게 제정이 되었고 따라서 변이에 대해 ACMG 가이드라인으로 분류하려는 시도들이 있다[20, 21]. 그리고, ACMG 지침조차도 변이의 확인도가 5-95%까지 광범위하게 VUS로 판정하고 있으므로[4], VUS를 좀 더 세분화하기 위한 환자의 임상양상, 병리결과, 가족력 등의 여러 인자를 포함하는 다인

자 확률 기반 해석이 더욱 필요할 것으로 예상된다.

그렇지만 현재 우리나라 전체에 통용되는 표준화 가이드라인은 없기 때문에 한국 표준화 가이드라인 제정의 필요성이 있고, BRCA1/2 유전자 검사 시행기관에서의 유전자 검사에 대한 2017년도 현황 조사 및 전문가들의 의견 취합이 추가로 필요하다.

요 약

배경: 2014년 국내에서 시행했던 BRCA1/2 유전자 검사의 현황을 파악하기 위해서 진행하였다.

방법: 각 기관의 유전자 검사 담당 전문가에게 2015년 7월 28일부터 8월 10일까지 전자메일을 통해 온라인 설문조사를 시행하여, 15개의 기관 중 답변을 한 11개의 기관의 답변을 분석하였다.

결과: 2014년도에 시행된 BRCA1/2 유전자 검사건수는 11개 기관 전체 평균 192건으로, 6개의 기관은 100건 미만, 5개의 기관은 100건 이상이었다. 유전자 검사를 위해 가장 많이 사용하는 방법은 Sanger sequencing으로 전체 기관에서 사용하고 있었고, 2개의 기관에서 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)을 함께 사용하고 있었다. 유전자 검사 결과 분석 시 사용하는 소프트웨어는 Sequencher (81.81%), Seqscape (27.27%), Codoncode Aligner (9.09%) 순이었고 각 기관마다 유전자 검사 해석 시 따르고 있는 가이드라인이 달랐다.

결론: 2014년도에 BRCA1/2 유전자 검사를 시행한 11개 기관만을 관찰하였지만, 본 연구로 국내의 표준화된 가이드라인이 필요함을 보여주었다.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the research fund of national cancer center, Korea (no. 1410691).

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Oh CM, Kong HJ, Lee DH, Lee KH; Community of Population-Based Regional Cancer Registries. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2014. *Cancer Res Treat* 2017;49:292-305.
2. Kang E, Park SK, Lee JW, Kim Z, Noh WC, Jung Y, et al. KOHBRCA BRCA risk calculator (KOHCal): a model for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean breast cancer patients. *J Hum Genet* 2016; 61:365-71.
3. Kang E, Seong MW, Park SK, Lee JW, Lee J, Kim LS, et al.; Korean He-

- editary Breast Cancer Study Group. The prevalence and spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean population: recent update of the Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) study. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:157-68.
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
 5. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010;467:1061-73.
 6. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012;491:56-65.
 7. Resource ITIGS. [Available from: <http://www.internationalgenome.org/>].
 8. Information NCfB. The International HapMap Project 2014 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/projhapmap/>].
 9. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods* 2010;7:248-9.
 10. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet* 2013;Chapter 7:Unit7 20.
 11. Ramensky V, Bork P, Sunyaev S. Human non-synonymous SNPs: server and survey. *Nucleic Acids Res* 2002;30:3894-900.
 12. Sunyaev SR, Eisenhaber F, Rodchenkov IV, Eisenhaber B, Tumanyan VG, Kuznetsov EN. PSIC: profile extraction from sequence alignments with position-specific counts of independent observations. *Protein Eng* 1999;12:387-94.
 13. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc* 2009;4:1073-81.
 14. Ng PC and Henikoff S. Predicting the effects of amino acid substitutions on protein function. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:61-80.
 15. Ng PC and Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res* 2003;31:3812-4.
 16. Ng PC and Henikoff S. Accounting for human polymorphisms predicted to affect protein function. *Genome Res* 2002;12:436-46.
 17. Ng PC and Henikoff S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res* 2001;11:863-74.
 18. Mathe E, Olivier M, Kato S, Ishioka C, Hainaut P, Tavtigian SV. Computational approaches for predicting the biological effect of p53 missense mutations: a comparison of three sequence analysis based methods. *Nucleic Acids Res* 2006;34:1317-25.
 19. Loser H, Heydt C, Buttner R, Markiefka B. BRCA diagnostics of ovarian cancer : Molecular tumor testing since the introduction of PARP inhibitor therapy. *Pathologie* 2017;38:117-26.
 20. Park JS, Nam EJ, Park HS, Han JW, Lee JY, Kim J, et al. Identification of a novel BRCA1 pathogenic mutation in Korean patients following reclassification of BRCA1 and BRCA2 variants According to the ACMG standards and guidelines using relevant ethnic controls. *Cancer Res Treat* 2017;49:1012-21.
 21. Park KS, Cho EY, Nam SJ, Ki CS, Kim JW. Comparative analysis of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance in patients with breast cancer: a multifactorial probability-based model versus ACMG standards and guidelines for interpreting sequence variants. *Genet Med* 2016;18:1250-7.