



한국인 유전성 유방암

Korean Hereditary Breast Cancer

김성원 | 서울의대 외과/분당서울대병원 유방센터 | Sung-Won Kim, MD

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine

E-mail : brcakorea@gmail.com

J Korean Med Assoc 2009; 52(10): 952 - 962

Abstract

Approximately 7% of all breast cancer cases are associated with hereditary predisposition and *BRCA1* and *BRCA2* gene, which accounts for half of the hereditary breast cancer (HBC). Although majority of breast cancer occur sporadically, identification of HBC is important in that active adoption of preventive strategies such as surveillance, chemoprevention, and risk-reducing surgery will result in the gain of life-expectancy. According to the recent studies, the prevalence and penetrance of *BRCA* mutation in Korean breast cancer patients are comparable to that of western countries. Genetic testing should be done in the setting of genetic counseling, which provides the patients with comprehensive information about the test procedure, the interpretation of the test result, and possible options when the test results were positive for mutation. The management of HBC is not different from that of sporadic cancer and many clinical trials investigating the chemoprevention and targeted therapy of HBC are underway. The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) study is a nationwide multicenter study to reveal the prevalence of *BRCA* mutation in Korean breast cancer patients. After the completion of the KOHBRA study, we expect important basic data which will be the backbone of clinical practice guideline for Korean HBC patients.

Keywords: Hereditary breast cancer; *BRCA1*; *BRCA2*; KOHBRA study

핵심용어: 유전성 유방암; *BRCA1*; *BRCA2*; 코브라 연구

서론

매년 15,000명에 가까운 새로운 유방암 환자가 한국에서 발생하고 있다. 갑상샘암을 제외하면 유방암은 여성에서 가장 흔한 암으로 그 빈도는 계속 증가하고 있는 양상이다(1). 한국인 유방암의 특징은 발생 평균연령이 40대 후반으로 서양에 비해서 10년 이상 젊다는 것으로 이로 인해 한국인 유방암의 원인 중 유전적 소인이 중요한 원인이 아닐까에 대한 의문이 계속되었다. 1995년 한국인에서 최초의 *BRCA1* 유전자 돌연변이가 보고된 후 15년이 지난 오

늘 한국인 유전성 유방암의 과거와 현재를 조명함과 아울러 유전성 유방암 연구와 치료의 방향을 제시하고자 한다(2).

유전성 유방암의 정의 및 관련 유전자

유방암은 유전성, 가족성, 그리고 산발성 유방으로 분류된다. 유전성 유방암은 전체 유방암의 약 5~10%를 차지하며, 특정 유전자의 돌연변이 표현형이 멘델의 유전법칙에 따라 가족 내에 분리(segregation)되는 양상을 보인다. 가족성 유방암은 전체 유방암의 약 15~20%를 차지하며, 발단

Table 1. Genes known to be associated with a hereditary predisposition to breast cancer (Adapted from reference (4) with permission)

Gene	Syndrome	Relative Risk of Breast Cancer <i>relative risk (age range)</i>	Breast-Cancer Risk by Age of 70 Year %	Major Associated Cancers
High penetrance				
<i>BRCA1</i>	HBOC	17 (20~29 yr); 32 (40~49 yr) 14 (60~69 yr)	39~87	Ovarian and pancreatic cancers
<i>BRCA2</i>	HBOC	19 (20~29 yr); 10 (40~49 yr) 11 (60~69 yr)	26~91	Ovarian, prostate, and pancreatic cancers
<i>p53</i>	Li-Fraumeni syndrome	1.46 overall; 5.96 (15~29 yr)	56 at age 45 yr; > 90 at age 70 yr	Soft-tissue sarcoma, osteosarcoma, brain tumors, adrenocortical carcinoma, leukemia, colon cancer
<i>PTEN</i>	Cowden's disease; Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome; Proteus syndrome; Proteus-like syndrome	2~4	25~50	Thyroid, endometrial, and genitourinary cancers
<i>STK11/LKB1</i>	Peutz-Jeghers syndrome	15	45~54	Small-intestine, colorectal, uterine, testicular, and ovarian sex cord cancer; other tumors
<i>CDH1</i>	Hereditary diffuse gastric carcinoma	3.25	39	Lobular breast and diffuse gastric cancer; other tumors
Low-to-moderate penetrance				
<i>ATM</i> (heterozygote)	Ataxia-telangiectasia	3~4	NA	Undefined in heterozygotes
<i>CHEK2</i>	Li-Fraumeni variant	2 for women; 10 for men	NA	Undefined
<i>BRIP1</i>	Fanconi's anemia	2	NA	Undefined in heterozygotes
<i>PALB2</i>	None known	2.3	NA	Undefined in heterozygotes

* High-penetrance mutations are associated with a prominent family history of breast cancer and a high risk of breast cancer. Mutations with a low-to-moderate penetrance are associated with a smaller increase in the risk of breast cancer and a less prominent family history of breast cancer. References for genes in the table are listed in the Supplementary Appendix, which is available with the full text of this article at www.nejm.org. HBOC denotes hereditary breast and ovarian cancer syndrome, and NA not available.

† Prostate cancer does not occur at an earlier age than in the general population.

자(proband)가 1명 이상의 1등친 혹은 2등친의 유방암 가족력을 갖고 있으나, 멘델의 유전법칙을 따르지 않는 경우를 말하며, 특정유전자가 밝혀져 있지 않은 경우이다. 산발성 유방암은 전체 유방암의 약 70~80%를 차지하며, 1등친 혹은 2등친에서 유방암의 가족력이 없는 경우이다(3).

유전성 유방암과 관련된 유전자는 고침투율(high penetrance)의 유전자와 저침투율(low penetrance) 유전자로 나눌 수 있는데, 고침투율 유전자로 잘 알려진 것은 *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11/LKB1*, *CDH1* 등이 있으며, 이들은 유방암의 위험을 3~30배까지 올린다. 저침투율 유전자로는 *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2* 등이 알려져 있으며, 이들은 2~4배 정도 유방암의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다(Table 1). 전체 유전성 유방암 증후군의 반이 *BRCA1* 및 *BRCA2*, 두 개의 유전자가 원인으

로 알려져 있으며, 그 외에 유전자에 의한 유전성 유방암 증후군은 실제로 임상에서 만나는 경우는 드물다(4). 그러므로 본 장에서는 *BRCA* 돌연변이와 관련된 유전성 유방/난소암 증후군에 대해서 기술하겠다.

BRCA 돌연변이의 빈도(Prevalence)

BRCA 유전자 돌연변이 빈도에 관한 연구는 특정 인구 집단의 개척자 돌연변이, 가족성 유방암, 젊은 연령의 유방암, 산발성 유방암 환자를 대상으로 연구되었다. 개척자 돌연변이(founder mutation)는 하나 혹은 소수 선조에서 존재하는 특정 돌연변이로 인하여 한 인구집단에서 돌연변이가 빈번하게 관찰되는 경우를 말한다. 이는 아시케나지 유태인에서 잘 알려져 있으며 이 인구집단의 약 3%에서

BRCA 유전자의 돌연변이를 갖는 것으로 알려져 있으며, 아시아나지 유대인 전체 *BRCA* 유전자 돌연변이의 80%가 개척자 돌연변이로 설명된다(5~7). 한국인에서도 흔하게 발견되는 돌연변이로 *BRCA2* 7708C>T 등이 개척자 돌연변이의 대상으로 지목된 적이 있으나, 아시아나지 유대인과 같은 높은 빈도로 발견되는 개척자 돌연변이는 알려지지 않았다(8). 서양의 연구에 의하면 가족성 유방암의 경우 약 30~70%에서(9), 45세 이전에 발병한 환자의 경우 약 10~18%에서(10~15), 비선택적인 유방암 환자에서는 약 3%에서 *BRCA* 유전자의 돌연변이가 발견된다(16, 17). 한국인에서 유방암의 빈도에 관한 연구는 손 등의 종설에 잘 정리되어 있는데(8), 이들의 연구에 의하면, 가족성 유방암의 약 21%, 젊은 연령의 유방암의 약 11%, 산발성 유방암의 약 2.6%에서 *BRCA* 돌연변이가 발견되었으며, 한국인의 *BRCA* 유전자의 돌연변이 빈도는 서양의 그 것과는 큰 차이가 없음을 알 수 있다.

BRCA 돌연변이의 암 침투율(Penetrance)

BRCA1 돌연변이시 70세까지 유방암에 걸릴 위험성은 약 36~87%까지 보고되었고, 평균적으로는 약 65% 정도이다(18). 이미 유방암이 발생한 *BRCA1* 돌연변이 보인자에서 반대편 유방의 유방암 빈도는 약 60%이다. *BRCA1* 돌연변이 보인자의 난소암 위험도는 27% (19)에서 45%까지 보고되고 있다. 또한, 췌장암, 자궁암, 자궁 경부암, 난관암 등의 위험도 증가하는 것으로 알려져 있다. 남성 유방암의 위험도 약 50배 이상 증가하는 것으로 알려져 있으며, 평생 약 5%의 남성 *BRCA1* 돌연변이 보인자가 유방암을 경험하게 된다.

BRCA2 돌연변이 보인자의 암 위험은 *BRCA1*과 흡사하거나 약간 낮은 경향을 보인다. 평생 유방암에 걸릴 위험성은 45~84%로 알려져 있고, 난소암의 위험은 10~20%로 알려져 있다(9, 18, 20). 남성 *BRCA2* 돌연변이 보인자의 경우 평생 유방암 위험은 6%로 알려져 있고(21), 전립선암에 걸릴 위험성도 약 3~44배 증가하는 것으로 알려져 있으며(22, 23), 췌장암, 위암, 담낭암, 담관암 및 악성 흑색종의 위험 또한 증가한다.

BRCA 유전자의 돌연변이가 있는 경우 실제로 암에 걸

릴 위험은 국적, 출생-코호트, 신체활동 정도, 비만도, 사춘기 때 흉부 X-선 촬영 여부 등에 따라서 변할 수 있다(24, 25). 또한, 여러 가지 유전적 변형인자(genetic modifier)에 따라서 *BRCA* 유전자의 침투율이 변하는 것으로 알려져 있어서(26, 27), 한국인 고유의 침투율을 밝히는 것은 한국인 유전성 유방암의 관리의 가장 중요한 부분이라고 하겠다. 한국인에서 *BRCA* 유전자의 암 투과도에 대한 연구는 최근 한 등이 기초 연구의 형식으로 발표하였는데(28), 그들에 의하면 70세까지 유방암의 위험은 *BRCA1*과 *BRCA2*에서 각각 72.1%와 66.3%로 보고하였고, 난소암의 위험은 *BRCA1*과 *BRCA2*에서 각각 24.6%와 11.1%로 보고하였다. 유방암에 걸린 보인자가 향후 5년간 반대편 유방암에 걸릴 위험은 *BRCA1*과 *BRCA2*에서 각각 16.2%와 17.3%로 보고하였다. 이들의 연구가 적은 환자를 대상으로 하였고, 유방암에 걸린 보인자가 많이 포함되어 있고, 추적관찰 기간이 짧고, 신퇴구간이 넓다는 단점이 있으나, 한국 최초의 보고라는 점에서 가치가 있다.

유전성 유방암의 임상병리학적 특성

BRCA1 유전자는 DNA의 손상에 대한 복구 기능을 하는 것으로 그 중에도 오류가 거의 생기지 않는 상동재조합(homologous recombination)을 통해서 손상을 복구한다. *BRCA1* 유전자 돌연변이에 의해 비정상적인 단백이 만들어지면, non-homologous end joining 이나 single-strand annealing 등의 방법에 의해서 DNA의 손상이 복구되는데, 이 과정은 오류가 생길 가능성이 높은 메커니즘으로 결국 유전체의 불안정성을 조장하여 암의 발생에 이르게 된다. *BRCA1* 유전자의 돌연변이가 있을 때, 왜 유방이나 난소암만 증가하느냐에 대해서는 몇 가지 가설들이 있는데(29, 30) *BRCA1*의 기능이 상실될 경우 에스트로겐과 같은 호르몬의 조직-특이성 발암기전이 격화된다는 설, 유방/난소에서 에스트로겐의 anti-apoptotic action이 *BRCA1* 돌연변이 세포가 더 오래 살 수 있게 한다는 설(31) 등이 있으나 아직까지 명확한 해답은 없다.

BRCA1 및 *BRCA2* 돌연변이 보인자에서 발생한 유방

Table 2. Key pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancers (Adapted from reference (29) with permission)

Phenotype	BRCA1-associated	BRCA2-associated
Morphology	Ductal, no specific type (75%); atypical medullary ~10%	Ductal, no specific type (75%); atypical medullary < 5% lobular or ductal with lobular features more prevalent than in women with BRCA1 mutations (~10%)
Grade	High (grade 3; 75%)	Medium (grade 2; 45%) or high (grade 3; 45%)
Oestrogen-receptor expression	Negative (75%)	Positive (75%)
ERBB2 expression	Negative (95%)	Negative (95%)
p53 expression	Positive (50%)	Positive (40%)
Cyclin D1 expression	Negative (90%)	Positive (60%)
Carcinoma <i>in situ</i>	Rare	Common

암은 서로 다른 조직병리학적 특징을 가지고 있으며, 산발성 유방암과도 다른 특징을 가지고 있다. 그 특징은 Table 2에 정리되어 있으며, BRCA1-연관 유방암은 특징적으로 에스트로겐 수용체 음성이 75%로 알려져 있다. 최근 분자생물학의 발달과 더불어 암을 분자유전학적으로 분류하려는 시도가 진행되고 있으며(32), BRCA1 관련 유방암은 기저양 유방암종(basal-like breast cancer)로 분류되고 있다. 이들은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR) 및 c-erbB2가 모두 음성인 소위 삼중 음성(triple negative) 유방암의 특징을 가지며, 좋지 않은 예후를 갖는 것으로 알려져 있다(33, 34). 산발성 유방암 중 기저양 유방암종에 속하는 군 또한 BRCA1 관련 유방암과 매우 흡사한 양상을 보인다. 하지만 이러한 분자생물학적인 예측에도 불구하고, BRCA1 보인자에서 발병한 유방암의 예후에 관해서는 논란의 여지가 있다. 초기 연구에서는 산발성 유방암에 비해서 예후가 좋은 것으로 알려진 반면, 최근의 연구는 오히려 더 좋지 않은 것으로 보고되고 있다. 이런 논란은 아마도 연구에 포함된 환자수의 제한과 짧은 관찰기간때문으로 생각된다. BRCA2 돌연변이와 관련된 유방암의 예후 역시 양측의 연구결과가 혼재되어 있는 상황으로 아직까지 결론을 내리기는 어렵다(35~37).

유전상담과 BRCA 돌연변이 위험 예측

유전상담은 모든 유전자 검사의 가장 중요한 부분이다. 유전상담의 과정은 유전상담 전문가에 의해서 행해져야 하

며, 유전자 검사 전 및 검사 후 유전상담을 시행해야 한다. 유전상담의 과정은 크게 4단계로 구성되는데, 1단계에서는 환자의 가계도를 그리고 환자에게 특정유전자의 돌연변이가 있을 위험을 판정하는 과정이며, 이 과정에서 유전자 검사의 대상이 되는 지의 유무를 판단하며, 보통 유전자 돌연변이가 있을 가능성이 10% 이상인 경우 유전자 검사를 권유한다. 수술 전 유전상담을 통해서 피상담자는 아래와 같은 사항을 정확히 이해해야 한다. 검사하는 특정 유전자의 종류, 유전자 검사 양성과 음성의 의미, 유전자 검사가 원하는 정보를 주지 못할 수 있다는 점, 검사의 정확성, 유전자 검사의 비용, 정신 사회학적인 의미(이득과 피해), 보험 및 고용시 발생하는 문제, 비밀 보장에 관한 문제, 유방암 발병의 감시와 예방의 한계, 유전자 검사를 다른 가족과 공유하는 것의 중요성을 정확히 전달해야 한다(38). 환자에게 생명윤리에 관한 법률에서 제시하는 동의서를 받고, 유전자 검사를 하게 된다. 유전자 검사 결과는 정상(돌연변이 없음), 질병과 관련된 돌연변이(disease-causing mutation), 상세 불명의 돌연변이(unclassified variant), 다형성(polymorphism) 등으로 분류되며, 질병과 관련된 돌연변이가 발견된 경우 가족 검사를 권유한다.

BRCA 돌연변이의 위험을 예측하는 여러 가지 모델들이 개발되어 있으며, BRCAPRO(39), Myriad table(5) 등이 대표적이다. 하지만 이런 모델들이 대부분 서양인에게서 개발된 것이어서 다른 인종에서(40, 41), 특히 동양인에서는 돌연변이 위험이 저평가되는 경향이 있어 한국인에 적합한 BRCA 돌연변이 예측모델의 개발이 시급한 실정이다(42).

BRCA 돌연변이 보인자의 관리

1. 암 발생의 감시(Surveillance)

BRCA 돌연변이 여성에서 유방암 및 난소암의 조기 진단을 위해서는 일반 여성의 검진 스케줄에 비해서, 더 많은 검사를, 더 젊은 연령에서, 더 자주 하는 것이 원칙이다. 2009년 NCCN 가이드라인에 따르면(43) 유방암 발생 감시를 위해서 18세부터 유방 자가검진을 하고, 25세부터 6개월 간격으로 의사에 의한 임상검진을 하고, 25세부터 매년 1회 유방촬영 및 MRI 검사를 권하고 있다. 난소암 발생 감시를 위해서 35세부터 CA125와 경질 초음파를 6개월 간격으로 시행한다. 하지만 이런 감시에도 불구하고 유방암의 경우 검사와 검사 사이에 발견되는 간격암(interval cancer)이 50%에 달하는 것으로 알려져 있고(44), 난소암의 경우 효과적인 조기진단이 어려워 감시에 한계가 있다(45).

2. 화학적 예방(Chemoprevention)

타목시펜은 유방암의 고위험군에서 유방암의 위험을 약 50% 감소시키는 것으로 알려져 있다(46). BRCA1 및 BRCA2 유전자 돌연변이와 연관된 유방암 환자의 반대편 유방암의 위험도 50% 감소시키는 것으로 확인되었다(47). 하지만, ER 음성인 유방암이 다수인 BRCA1 관련 유방암의 예방에 대해서는 논란의 소지가 있으며, 한 연구에서는 BRCA1에서는 유방암의 예방에 효과가 없었다고 보고하기도 하여 추가의 연구가 필요한 사안이다(48). 피임약은 난소암의 위험성을 낮추는 것으로 알려져 있지만, BRCA1과 연관된 유방암의 위험도는 약간 올릴 가능성이 있는 것으로 알려져 있다(49~51). 현재 아로마타제 억제제, deslorelin, recombinant human chorionic gonadotropin, 예방적 방사선 치료 등이 유방암 예방을 위해서 임상시험 중이며, fenretinide, celecoxib 등이 난소암 예방을 위해서 임상시험 중에 있다(52).

3. 예방적 수술(Risk-reducing Surgery)

예방적 수술은 되돌릴 수 없는 시술이기는 하지만 가장 적극적인 예방법으로 유방/난소암의 예방에는 가장 효과적

인 방법이다. 예방적 유방절제술은 유방암을 90% 예방하며(53), 예방적 난소절제술은 난소암의 위험을 약 95% 이상 예방할 수 있을 뿐더러, 유방암의 위험도 50% 정도 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다(54~56). 예방적 유방절제술은 흔히 즉시 유방복원술과 동시에 이루어지며, 유방 절제시 피부보존(skin-sparing mastectomy) 유방절제술 혹은 유두-유륜 보존(nipple areolar complex-sparing) 유방절제술을 사용할 수 있다. 난소절제술의 경우 주로 복강경을 이용하여 시행되며, 이때 난소뿐 아니라 나팔관을 완전히 제거하는 것이 중요하다(56). 예방적 난소절제술 및 타목시펜의 효과는 비록 BRCA1과 관련된 유방암의 90%가 호르몬 수용체 음성임에도 불구하고, BRCA1 및 BRCA2 유전자 돌연변이 모두에서 유방암을 예방하는 효과를 보인다. 예방적 수술을 통한 보인자의 생존율 증가 효과는 보인자의 유방암 발병 유무, 발병시 병기, 예방적 수술시 보인자의 나이, BRCA 유전자의 침투율 등에 의해서 결정되는데, 정상 보인자가 30대에 유방/난소를 모두 예방적으로 절제한 경우 최대 7.6년의 생존율을 증가시키는 것으로 알려져 있다(57, 58). 세계적으로 예방적 유방 절제술의 사용은 국가별, 보고별로 큰 차이를 보여서, 보인자의 0~54%에서 시행되는 것으로 보고하고 있으며(44, 59~61), 예방적 난소 절제술은 보인자의 약 60%에서 행해지고 있다(56, 59). 국내에는 김 등이 2008년 예방적 반대편 유방절제술과 난소절제술을 동시에 시행한 증례를 보고한 것이 최초의 예방적 유방절제술이며(62), 유방암 학회 회원을 대상으로 한 설문조사에서도 아직까지 예방적 절제술이 적극적으로 시행되고 있지는 않다(63).

예방적 수술은 미래의 질병 예방을 위한 수술이므로 수술 전 여러 가지 인자를 고려하여야 한다. 수술 전, 유전성 유방암에 대한 충분한 이해가 이루어져야 하며, 유전상담은 이 단계에서 매우 중요한 부분이다. 유전상담을 통해서 환자는 유전성 유방암과 예방적 수술의 위험과 이득을 이해하게 된다. 특히 예방적 수술의 경우 되돌릴 수 없다는 점과 수술 후 환자가 겪게 될 정신적, 신체적 변화를 수술 전 충분히 이해시키는 것이 중요하겠다. 수술과 관련된 여러 가지 합병증 또한 잘 이해하고 있어야 하며, 정신 사회적인 평가를 위해서 수술 전 정신과 의뢰를 하는 것이 바람직하다. 예방적 수술 후

약 6%에서는 환자가 불만족을 나타낸다고 하며, 이는 복원
과 관련된 합병증이 있거나 미용상 만족하지 못할 때, 성기
능이 떨어졌을 때, 의사가 먼저 예방적 수술에 대해 권했을
때 심한 것으로 보고되었다(64). 난소 절제술과 관련된 조기
폐경에 대해서 충분한 설명이 필요하며, 환자가 폐경 증상을
많이 불편해 하는 경우, 정상 보인자의 경우 정상적인 폐경
이 일어나는 50세 정도까지 호르몬 대체요법을 하는 것은
유방암의 발생을 높이지 않는 것으로 알려져 있다(65, 66).

유전성 유방암의 치료

유전성 유방암 환자가 가장 궁금해 하는 것은 유전성 유방
암이 산발성 유방암과 다른 특징을 갖는지와 치료 방법과 예
후에 있어서 차이가 있는지이다. 유전성 유방암의 국소 치료에
있어서 몇 가지 고려되어야 할 사항이 있는데, 유전성 유방
암을 안전하게 유방보존술을 시행할 수 있는가와 방사선 치료
로 인해서 2차 유방암의 발생이 증가하지 않는가다. 2009년
NCCN 가이드라인에서는 *BRCA* 유전자의 돌연변이를 갖
는 폐경전 여성은 유방보존술을 상대적 금기증으로 다루고
있다(67). 실제로 유방보존술 후 유방내 재발의 위험에 대해
서는 상충되는 연구가 존재한다(68~72). 이 중 최근 Pierce
등의 연구가 주목할 만한데, 이들에 의하면 비록 돌연변이
보인자라 하더라도 예방적 난소절제술을 시행한 환자에서
는 유방내 재발이 산발성 유방암과 다르지 않음을 보고하여
예방적 난소절제술을 시행한 *BRCA* 보인자의 경우 안전하
게 유방보존술을 시행할 수 있을 것으로 생각한다(73).

BRCA 돌연변이 보인자의 경우 방사선유도 DNA 손상
의 복구 기능이 떨어져 있어 방사선 치료와 관련된 합병증에
대한 우려가 있으며, 실제로 *BRCA* 돌연변이 보인자에서
방사선의 안전성에 대해서 엇갈리는 연구결과가 있다. 방사
선 치료가 문제가 없다는 증거로는 치료 목적의 방사선이나
유방촬영이 해가 된다는 보고가 없으며, 방사선 치료 후 국
소 반응 또한 문제되지 않으며(71), 방사선 치료가 반대편
유방암의 위험을 높이지 않는다는 연구결과가 있다(74). 반
대로, 사춘기 시절의 흉부 X-선 촬영이 *BRCA* 돌연변이 보
인자에서 유방암의 위험을 올린다는 보고가 있으며(75), 비

록 *BRCA* 보인자를 대상으로 한 연구는 아니나, 45세 미만
의 젊은 여성에서 3명 이상의 가족력을 갖는 경우 그렇지 않
은 경우보다 반대편 유방암의 위험이 약 3.5배 증가한다는
보고가 있어서(76), *BRCA* 보인자에서 발생한 유방암의 방
사선 치료의 안전성에 대해서는 추가의 연구가 필요하다.

유전성 유방암의 전신 보조요법은 기본적으로 산발성 유
방암의 보조요법을 따른다(77). 하지만, 유전성 유방암의
전신 보조요법을 선택함에 있어 몇 가지 고려사항이 있는
데, *BRCA1*-연관 유방암의 항암치료에 대한 연구는 과거
mitomycin 및 platinum 계열의 항암제에 특히 반응이 좋
다는 보고가 있다(78). 반대로, taxane에 대한 저항성도 보
고되고 있는데, 이들은 아마도 DNA 손상에 대한 복구기능
이 원활하지 못하기 때문으로 생각하고 있다. 또한 *BRCA1*
관련 유방암은 종양의 크기와 림프절 전이의 연관성을 보이
지 않아, 림프절 전이가 없는 작은 유방암에서도 적극적인
항암치료가 고려되어야 한다는 보고도 있다(79). 대부분의
BRCA1 연관성 유방암은 ER 음성인 경우이므로 이론적으
로는 hormone ablation의 적용이 되지는 않겠으나, 실제
로 이들에게서 난소절제술 후 일차성 유방암의 발생과 국소재
발, 반대편 유방암이 감소하는 것을 볼 수 있으며, 일부 보고
에서는 *BRCA1* 관련 유방암에서 ER 상태와 무관하게
tamoxifen을 투여하는 것이 보조 치료로 효과가 있었다
(80). 최근 각광받고 있는 약물로는 PARP 길항제(poly
(ADP-ribose) polymerase inhibitor)가 있는데, *BRCA*
돌연변이가 있는 유방암에서 효과적으로 항암효과를 나타
내었다는 초기 연구결과가 최근 발표되어서 본 약제의 귀추
가 주목된다(81). 유전성 유방암의 보조항암요법을 위해서
PARP-I, trabectedin, carboplatin, cisplatin, bevacizu
mab을 이용한 연구가 진행 중이다(52).

유전성 유방암의 수술전 유전자 검사 결과를 미리 아
는 것은 수술의 회수를 줄일 수 있다는 점에서 중요하다. 하
지만, 현실적으로 유전자 검사 결과를 수술 전에 확인하는 것
은 어려운 일이다. 이에 Silva 등은 유전자 검사가 필요한 환
자를 대상으로 수술 전 항암치료를 시행하고 수술 시행 시점
에는 유전자 검사 결과를 확인하여 환자가 예방적 수술을 원
할 경우, 동시에 시행할 수 있는 알고리즘을 제안하였다(82).

한국인 유전성유방암 연구 (KOHBRA Study)

‘한국인 유전성 유방암 연구’는 KOrean Hereditary BRest cAnCer Study를 의미하며, 일명 ‘KOHBRA Study’로 이름지어 졌다. 코브라 연구는 한국인에서 *BRCA1/2* 유전자 돌연변이의 침투율에 대한 연구가 없고, 돌연변이 보인자에게 서양만큼 암 발생의 적극적인 감시 혹은 예방적 중재가 한국인 의사들에 의해서 많이 권유되지 않고 있다는 현실에서 출발했다. 코브라 연구는 한국인 유전성 유방암의 진료지침(clinical practice guideline)을 개발하기 위한 10년 프로젝트로 기획되었으며, 1단계: *BRCA1/2* 돌연변이 유병률 분석, 2단계: *BRCA1/2* 돌연변이 침투율 분석, 3단계: 중재적 연구로 구성되어 있다. 본 연구는 한국유방암학회 임상시험위원회에서 주관하는 정책 연구로 보건복지부 암정복추진 사업단의 후원으로 1단계 3개년 연구가 진행되고 있다(83). 1단계 사업은 총 3,000명을 대상으로 하는 대규모의 다기관 연구로 가족력이 있는 유방암환자, 양측성, 남성, 젊은 연령의 유방암 환자, *BRCA* 돌연변이 보인자의 가족 등이 참여할 수 있다. 전국적으로 33개 기관이 참여하고 있으며, 현재까지 1,500여명의 환자가 연구에 참여하고 있다. 200개에 가까운 *BRCA* 돌연변이가 계가 밝혀졌으며, 260여명의 보인자가 확인되었다. 2010년에는 한국인에 특이한 *BRCA* 유전자 돌연변이 유병률을 확인할 수 있을 것이며, 이를 토대로 *BRCA* 돌연변이 예측 모델을 탄생시킬 수 있을 것으로 기대한다. 또한, 3단계 사업이 마치는 10년 후에는 한국인의 상황에 맞는 유전성 유방암 진료지침이 탄생할 것으로 기대한다. KOHBRA 연구에 대한 자세한 내용은 아래 블로그에서 자세히 다루고 있다 (blog.naver.com/kohbrastudy).

결론

한국인에서 *BRCA* 유전자 돌연변이의 빈도는 서양과 유사한 것으로 확인되었으며, 비록 적은 수를 대상으로 한 연구이나 *BRCA* 돌연변이 보인자의 경우 유방암 및 난소암의

위험 역시 서양과 별 차이 없는 것으로 밝혀졌다. 유전성 유방암이 의심되는 환자는 반드시 유전상담을 제공받아야 하며, 돌연변이 보인자로 판명된 경우에는 유전상담 과정을 통해서 암발병의 감시, 화학적 예방, 예방적 수술 등의 옵션에 대해서 자세한 상담을 받아야 한다. *BRCA* 관련 유방암의 치료는 산발성 유방암과 특별히 다르지 않으며, 유전성 유방암의 표적 치료를 위해서 많은 약제가 임상시험중에 있다. 한국인 유전성 유방암 연구(KOHBRA Study)는 한국인에서 *BRCA* 유전자 돌연변이의 빈도를 구하기 위한 연구로 향후 *BRCA* 유전자의 침투율을 밝히고 진료 가이드라인을 밝히는 데 주력하고자 한다.

Acknowledgement

This study was supported by a grant from the National R&D Program for Cancer Control, Ministry for Health, Welfare and Family affairs, Republic of Korea(#0720450).

참고문헌

1. Ko SS. Chronological changing patterns of clinical characteristics of Korean breast cancer patients during 10 years (1996-2006) using nationwide breast cancer registration on-line program: biannual update. *J Surg Oncol* 2008; 98: 318-323.
2. Oh JH, Noh DY, Choe KJ, Kang SB, Kim LS, Ro MS, Paik NS, Yang DH, Oh SM, Lee SN, Park JK. Germline mutation of *BRCA1* gene in Korean breast and ovarian cancer patients. *J Korean Cancer* 1995; 27: 1061-1069.
3. Lynch HT, Snyder CL, Lynch JF, Riley BD, Rubinstein WS. Hereditary breast-ovarian cancer at the bedside: role of the medical oncologist. *J Clin Oncol* 2003; 21: 740-753.
4. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 154-162.
5. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, Gumpfer KL, Scholl T, Tavtigian SV, Pruss DR, Critchfield GC. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1480-1490.
6. Kauff ND, Perez-Segura P, Robson ME, Scheuer L, Siegel B, Schluger A, Rapaport B, Frank TS, Nafa K, Ellis NA, Parmigiani G, Offit K. Incidence of non-founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in high risk Ashkenazi breast and ovarian cancer families. *J Med Genet* 2002; 39: 611-614.

7. Phelan CM, Kwan E, Jack E, Li S, Morgan C, Aube J, Hanna D, Narod SA. A low frequency of non-founder BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families. *Hum Mutat* 2002; 20: 352-357.
8. Son BH, Ahn SH, Lee MH, Park SK, Kim SW, Society KBC. Hereditary breast cancer in Korea; A review of the literature. *J Breast Cancer* 2008; 11: 1-9.
9. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-689.
10. Struewing JP, Abeliovich D, Peretz T, Avishai N, Kaback MM, Collins FS, Brody LC. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995; 11: 198-200.
11. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, Ozelik H, Goss P, Allingham-Hawkins D, Hamel N, Di Prospero L, Contiga V, Serruya C, Klein M, Moslehi R, Honeyford J, Liede A, Glendon G, Brunet JS, Narod S. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1241-1247.
12. Oddoux C, Struewing JP, Clayton CM, Neuhausen S, Brody LC, Kaback M, Haas B, Norton L, Borgen P, Jhanwar S, Goldgar D, Ostrer H, Offit K. The carrier frequency of the BRCA2 6174delT mutation among Ashkenazi Jewish individuals is approximately 1%. *Nat Genet* 1996; 14: 188-190.
13. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 1996; 14: 185-187.
14. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiriksdottir G, Johannsson OT, Borg A, Ingvarsson S, Easton DF, Egilsson V, Barkardottir RB. High prevalence of the 999del5 mutation in icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56: 3663-3665.
15. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1079-1084.
16. 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: 915-921.
17. 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.
18. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjakoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130.
19. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 496-504.
20. Thompson D, Easton D. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 329-336.
21. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-792.
22. Kirchoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, Gulati T, Wadsworth E, Donat S, Robson ME, Ellis NA, Offit K. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2918-2921.
23. Mohamad HB, Apffelstaedt JP. Counseling for male BRCA mutation carriers: a review. *Breast* 2008; 17: 441-450.
24. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643-646.
25. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, Antoniou AC, Wagner T, Simard J, Evans G, Peock S, Fricker JP, Nogues C, Van't Veer L, Van Leeuwen FE, Goldgar DE. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3361-3366.
26. Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Leone M, Dumont M, Neuhausen SL, Struewing JP, Stoppa-Lyonnet D, Barjhoux L, Hughes DJ, Coupier I, Belotti M, Lasset C, Bonadona V, Bignon YJ, Rebbeck TR, Wagner T, Lynch HT, Domchek SM, Nathanson KL, Garber JE, Weitzel J, Narod SA, Tomlinson G, Olopade OI, Godwin A, Isaacs C, Jakubowska A, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Byrski T, Huzarski T, Peock S, Cook M, Baynes C, Murray A, Rogers M, Daly PA, Dorkins H, Schmutzler RK, Versmold B, Engel C, Meindl A, Arnold N, Niederacher D, Deissler H, Spurdle AB, Chen X, Waddell N, Cloonan N, Kirchoff T, Offit K, Friedman E, Kaufmann B, Laitman Y, Galore G, Rennert G, Lejbkowitz F, Raskin L, Andrulis IL, Ilyushik E, Ozelik H, Devilee P, Vreeswijk MP, Greene MH, Prindiville SA, Osorio A, Benitez J, Zikan M, Szabo CI, Kilpivaara O, Nevanlinna H, Hamann U, Durocher F, Arason A, Couch FJ, Easton DF, Chenevix-Trench G. RAD51 135G->C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 1186-1200.
27. Pepe C, Guidugli L, Sensi E, Aretini P, D'Andrea E, Montagna

- M, Manoukian S, Ottini L, Radice P, Viel A, Bevilacqua G, Caligo MA. Methyl group metabolism gene polymorphisms as modifier of breast cancer risk in Italian BRCA1/2 carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103: 29-36.
28. Han SA, Park SK, Ahn SH, Son BH, Lee MH, Choi DH, Noh DY, Han WS, Lee ES, Kim LS, Jung Y, Kim KS, Suh YJ, Moon BI, Nam SJ, Noh WC, Lee JE, Kim SW, Society KBC. The breast and ovarian cancer risks in Korea due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: A preliminary report. *J Breast Cancer* 2009; 12: 92-99.
 29. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 665-676.
 30. Billack B, Monteiro AN. BRCA1 in breast and ovarian cancer predisposition. *Cancer Lett* 2005; 227: 1-7.
 31. Elledge SJ, Amon A. The BRCA1 suppressor hypothesis: an explanation for the tissue-specific tumor development in BRCA1 patients. *Cancer Cell* 2002; 1: 129-132.
 32. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
 33. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295: 2492-2502.
 34. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-4434.
 35. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Dahmen G, van Geel AN, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Wagner A, Devilee P, Halley DJ, van den Ouweland AM, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3396-3402.
 36. Lee JS, Wacholder S, Struewing JP, McAdams M, Pee D, Brody LC, Tucker MA, Hartge P. Survival after breast cancer in Ashkenazi Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 259-263.
 37. Gaffney DK, Brohet RM, Lewis CM, Holden JA, Buys SS, Neuhausen SL, Steele L, Avizonis V, Stewart JR, Cannon-Albright LA. Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother Oncol* 1998; 47: 129-136.
 38. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2397-2406.
 39. Evans DG, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M, Amir E, Shenton A, Howell A, Laloo F. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet* 2004; 41: 474-480.
 40. Kurian AW, Gong GD, John EM, Miron A, Felberg A, Phipps AI, West DW, Whittemore AS. Performance of prediction models for BRCA mutation carriage in three racial/ethnic groups: findings from the Northern California Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1084-1091.
 41. Huo D, Senie RT, Daly M, Buys SS, Cummings S, Ogutha J, Hope K, Olopade OI. Prediction of BRCA Mutations Using the BRCAPRO Model in Clinic-Based African American, Hispanic, and Other Minority Families in the United States. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1184-1190.
 42. Rao NY, Hu Z, Yu JM, Li WF, Zhang B, Su FX, Wu J, Shen ZZ, Huang W, Shao ZM. Evaluating the performance of models for predicting the BRCA germline mutations in Han Chinese familial breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 563-570.
 43. NCCN. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 1.2009). 2009.
 44. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, Ellis N, Hensley M, Boyd J, Borgen P, Norton L, Offit K. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1260-1268.
 45. Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer* 2006; 94: 814-819.
 46. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
 47. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, Stoppa-Lyonnet D, Lerman C, Pasini B, de los Rios P, Weber B, Lynch H. 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: 1876-1881.
 48. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B. 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: 2251-2256.
 49. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997; 57: 3678-3681.

50. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M, Offit K, Isaacs C, Weber B, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Rennert G, Pasini B, Wagner T, Daly M, Garber JE, Neuhausen SL, Ainsworth P, Olsson H, Evans G, Osborne M, Couch F, Foulkes WD, Warner E, Kim-Sing C, Olopade O, Tung N, Saal HM, Weitzel J, Merajver S, Gauthier-Villars M, Jernstrom H, Sun P, Brunet JS. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1773-1779.
51. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, Provencher D, Radice P, Evans G, Bishop S, Brunet JS, Ponder BA. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med* 1998; 339: 424-428.
52. www.clinicaltrials.gov Accessed July 7, 2009.
53. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84.
54. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-1622.
55. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475-1479.
56. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-1615.
57. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision Analysis-Effects of Prophylactic Mastectomy and Oophorectomy on Life Expectancy among Women with BRCA1 or BRCA2 Mutations. *N Engl J Med* 1997; 336: 1465-1471.
58. 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: 617-624.
59. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MM, Wagner A, Dukel L, Devilee P, van den Ouweland AM, van Geel AN, Klijn JG. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015-2020.
60. Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Seynaeve C, van Geel AN, Tilanus MM, Bartels CC, Verhoog LC, Brekelmans CT, Burger CW, Niermeijer MF. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73: 97-112.
61. Botkin JR, Smith KR, Croyle RT, Baty BJ, Wylie JE, Dutson D, Chan A, Hamann HA, Lerman C, McDonald J, Venne V, Ward JH, Lyon E. Genetic testing for a BRCA1 mutation: prophylactic surgery and screening behavior in women 2 years post testing. *Am J Med Genet A* 2003; 118A: 201-209.
62. Kim KS, Kim S, Han SA, Kang E, Jeon YT, Ha TH, Heo CY, Jang M, Kim SM, Kim JH, Lee KE, Kim SW. Contralateral prophylactic mastectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy in a BRCA1-positive breast cancer patient: A case report. *J Breast Cancer* 2008; 11: 218-222.
63. Kim KS, Kim SW, Lee MH, Ahn SH, Park SK, Society KBC. Practice patterns of surgeons for the management of hereditary breast cancer in Korea. *J Breast Cancer* 2008; 11: 95-101.
64. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE, Petty PM, Johnson JL, Sitta DL, McDonnell SK, Rummans TA, Jenkins RB, Sloan JA, Hartmann LC. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 284: 319-324.
65. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, Isaacs C, Olopade OI, Neuhausen SL, van't Veer L, Eeles R, Evans DG, Tomlinson G, Matloff E, Narod SA, Eisen A, Domchek S, Armstrong K, Weber BL. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7804-7810.
66. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: A decision analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1045-1054.
67. NCCN. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer (Version 1.2009). 2009.
68. Robson M, Levin D, Federici M, Satagopan J, Bogolminy F, Heerdt A, Borgen P, McCormick B, Hudis C, Norton L, Boyd J, Offit K. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2112-2117.
69. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Wagner A, van den Ouweland A, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 1998; 351: 316-321.
70. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, Glazer PM, Ward B, Carter D, Matloff E, Bale AE, Alvarez-Franco M. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002; 359: 1471-1477.

71. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, Oliviotto I, Eisen A, Dawson L, Gaffney D, Solin LJ, Nixon A, Garber J, Berg C, Isaacs C, Heimann R, Olopade OI, Haffty B, Weber BL. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3360-3369.
72. Eccles D, Simmonds P, Goddard J, Coultas M, Hodgson S, Lalloo F, Evans G, Haites N. Familial breast cancer: an investigation into the outcome of treatment for early stage disease. *Fam Cancer* 2001; 1: 65-72.
73. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ, Harris EE, Gaffney DK, Haffty BG, Dawson LA, Narod SA, Olivotto IA, Eisen A, Whelan TJ, Olopade OI, Isaacs C, Merajver SD, Wong JS, Garber JE, Weber BL. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2437-2443.
74. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, Olopade OI, Eisen A, Weber B, McLennan J, Sun P, Foulkes WD, Narod SA. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2328-2335.
75. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, Antoniou AC, Wagner T, Simard J, Evans G, Peock S, Fricker J-P, Nogues C, Veer LVt, Van Leeuwen FE, Goldgar DE. Effect of Chest X-Rays on the Risk of Breast Cancer Among BRCA1/2 Mutation Carriers in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study: A Report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3361-3366.
76. Hooning MJ, Aleman BM, Hauptmann M, Baaijens MH, Klijn JG, Noyon R, Stovall M, van Leeuwen FE. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5561-5568.
77. Domchek SM, Armstrong K, Weber BL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 2-3.
78. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, Mierzwa T, Szwiec M, Wisniowski R, Siolek M, Narod SA, Lubinski J. Response to neo-adjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 289-296.
79. Goffin JR, Chappuis PO, Begin LR, Wong N, Brunet JS, Hamel N, Paradis AJ, Boyd J, Foulkes WD. Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma: 10-year follow up data. *Cancer* 2003; 97: 527-536.
80. Foulkes WD, Goffin J, Brunet JS, Begin LR, Wong N, Chappuis PO. Tamoxifen may be an effective adjuvant treatment for BRCA1-related breast cancer irrespective of estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1504-1506.
81. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361: 123-134.
82. Silva E. Genetic counseling and clinical management of newly diagnosed breast cancer patients at genetic risk for BRCA germline mutations: perspective of a surgical oncologist. *Fam Cancer* 2008; 7: 91-95.
83. Kim EK, Kim KS, Park SK, Ahn SH, Lee MH, Kim SW. The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study: Protocol review. *J Breast Cancer* 2007; 10: 241-247.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 유방암의 대표적인 위험인자인 *BRCA* 유전자 돌연변이의 빈도, 침투율, 그리고 이로 인한 유전성 유방암의 임상병리학적 특징에 대해 기술하고 있을 뿐만 아니라 *BRCA* 유전자 돌연변이와 관련한 다양한 임상 문제를 기존 연구 결과를 바탕으로 심도있게 분석하고 있다. 하지만 이러한 연구 결과는 서양인을 대상으로 한 것이기에 우리 현실에 그대로 적용되기에는 많은 한계가 있음을 고려해야 한다. 더욱이 *BRCA* 유전자 돌연변이는 이로 인해 발생하는 유방암이라는 질병을 치료하는 문제 뿐만 아니라, 유방암의 고위험군인 정상보인자를 관리해야 하는 복잡한 문제도 동시에 야기한다는 점에 주목해야 한다. 따라서 필자가 소개하고 있는 '한국인 유전성 유방암 연구(KOHBRA study)'는 한국인을 대상으로 하는 최초의 전향적인 연구로서 향후 이러한 문제에 대한 많은 근거를 제시해 줄 것으로 기대된다.

[정리: 편집위원회]